

思有得 持續性藥效膠囊22, 33, 44毫克

Methydur Sustained Release Capsules 22 mg 衛部藥製字第 060165 號

Methydur Sustained Release Capsules 33 mg 衛部藥製字第 060152 號

Methydur Sustained Release Capsules 44 mg 衛部藥製字第 060153 號

本藥須由醫師處方使用

調劑本藥應依管制藥品專用處方籤為之

	<div>管3</div>
<p>警語：藥物依賴性</p> <p>有藥物依賴性或酗酒史的病人服用Methylphenidate時應小心謹慎。慢性藥物濫用會導致藥物耐受性及心理性依賴顯著地伴隨不同程度的異常行為。服藥可能會發生精神病發作，尤其會發生在注射性的藥物濫用後。由於可能會發生嚴重的憂鬱症，因此於藥物濫用的戒斷期間須仔細監督。長期性用藥後的停藥也許會暴露出潛在性疾病的症狀，因此需要進一步追蹤。</p>	

1 適應症

治療注意力不足過動症。

說明：

本品之療效安全性建立在一個收納了6至18歲兒童及青少年符合DSM-V之ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder 注意力不足過動症)評斷標準為試驗對象之對照臨床試驗【請詳見14臨床試驗說明段】。

當採取單獨矯正措施証實不足的情況下，Methylphenidate應作為多種治療計劃的一部份。治療ADHD病人的完整治療計劃可包括其他措施(心理學、教育、社會)。診斷標準須依據DSM-V判斷標準或ICD-10準則，且須以病人完整的歷史及評估為基礎。

Methylphenidate並非適用於治療所有的ADHD病人， 是否使用本藥須根據病人症狀的嚴重程度做徹底的評估。出現環境因子之後繼發的症狀和/或其它原發性精神疾病包括精神異常的病人，並不適用刺激劑。適當的教育處置是必要的，且心理輔導通常亦有幫助。本症狀病因不明，亦無單一的診斷方法。充分的診斷須使用藥物及特殊的心理、教育及社會資源。學習可能會也可能不會受損。

2 用法用量

2.1 一般用藥資訊

建議病人應於每天早餐後約20分鐘內服用Methydur Sustained Release Capsules一次，並與開水完全吞服，切記不要咀嚼、剝半或壓碎。

須依病人的需求及反應，由醫師決定個別病人的使用劑量。

2.2 劑量調整

目前未服用Methylphenidate或其他興奮劑之病人，Methydur Sustained Release Capsules的建議起始劑量为每日服用22毫克。當病人在使用劑量未達到最佳效果時，應視情況每隔7天增加11毫克來調整劑量至最高每日44毫克。目前尚未進行對高於44毫克的劑量研究。

2.3 維持/ 延伸治療

目前並無對照組試驗的證據顯示當病人罹患ADHD多久後應該以Methylphenidate治療。然而，一般認為有些病人可能需要較長之藥物治療的時間。

於對照組試驗中尚未全面性的評估Methydur Sustained Release Capsules長期治療(也就是超過6週以上)的效益。臨床醫師若選擇開立Methylphenidate處方用於長期治療ADHD，其後若欲停藥，應定期再評估每位病人停止藥物治療後的生活機能。當暫時或永久停藥時，病情的改善可能會在暫時性或長期的停藥後持續下去。

2.4 劑量調降及停藥

假如症狀疑似惡化，或出現其他不良事件發生時，應該調降用藥劑量或必要時停止用藥。

如果歷經適當的劑量調整超過一個月以上的時間仍未見改善，應停止使用此藥。

3 劑型和劑量

Methylphenidate持續性藥效膠囊可使用的劑量有下列幾種：

22毫克為黃色膠囊；33毫克為灰色膠囊；44毫克為白色膠囊。

4 禁忌症 (依文獻記載)
4.1 對Methylphenidate或其他賦形劑過敏者
在病人使用Methylphenidate治療後曾觀察到有諸如血管性水腫和過敏反應等的過敏性反應發生。因此，已知對Methylphenidate或其他本藥品成分有過敏反應的病人應禁止服用Methylphenidate。
4.2 躁躁不安
明顯地焦慮、緊張和躁躁不安的病人應禁止服用Methylphenidate，這是因為本藥品可能會加重這些症狀。
4.3 青光眼
青光眼的病人應禁止服用Methylphenidate。
4.4 不自主抽動
關於動作型不自主抽動或有妥瑞氏症的家庭病史或診斷之病人應禁止服用Methylphenidate。在以同主成分之藥品執行之一項長期的非對照組試驗中(n=432位兒童)，於經過27個月的Methylphenidate治療後，新開始作用之不自主抽動的累積發生率為9%。在另一項長期的非對照組試驗中(n=682位兒童)，新開始作用之不自主抽動的累積發生率為1% (9/682位兒童)，其平均治療期為7.2個月而最長之治療期為9個月。
4.5 單胺氧化酶抑制劑

使用單胺氧化酶抑制劑(MAO-Inhibitor)治療的期間或停用單胺氧化酶抑制劑未滿14天的期間內，病人應禁止服用Methylphenidate (可能會導致高血壓危象)【請詳見7.1)藥物交互作用說明段】。

5 警語及注意事項 (依同主成分藥品之文獻記載)

5.1 嚴重心血管反應

猝死及先天性心臟異常或其他嚴重心臟問題兒童及青少年

對於患有先天性心臟異常或其他嚴重心臟問題的兒童及青少年，於正常使用劑量下，曾有與中樞神經興奮劑治療時相關聯的猝死案例通報。雖然某些嚴重心臟問題本身就伴隨著猝死風險性的增加，一般而言興奮劑不應使用在已知患有嚴重先天性心臟異常、心肌症、嚴重心律異常或其他嚴重心臟問題之兒童或青少年身上，這些問題可能會增加其因興奮劑藥物引起的擬交感神經作用的危險性。

成人

對於患有ADHD的成年人，於正常使用劑量下，曾有與中樞神經興奮劑治療時相關聯的猝死、中風、心肌梗塞的案例通報。雖然興奮劑用在這些成人案例上的角色仍然未明，患有嚴重先天性心臟異常、心肌症、嚴重心律異常、冠狀動脈疾病或其他嚴重心臟問題的成年人較兒童有較高的可能性發生與興奮劑有關聯之不良反應。一般而言，有這些異常疾病的成人不應接受興奮劑的治療。

高血壓及其他心血管疾病

依同主成分藥品之文獻記載，興奮劑藥物會造成平均血壓(大約2-4毫米汞柱)和平均心跳(大約每分鐘3-6次)的中度增加，而且在某些個體可能會增加許多。雖然這樣單獨的平均值變化並不被視為必將在短期間內導致重大之後續事件必然結果，然而仍應監測所有的病人是否有心跳和血壓大幅變化的情形。對於有可能因血壓或心跳增加而導致惡化之潛在性疾病者，例如先前的高血壓、心衰竭、近期有心肌梗塞或心室心律不整等的病人，應謹慎小心使用本藥。

評估病人以興奮劑藥物治療時的心血管狀態

對於考慮使用興奮劑藥物治療的兒童、青少年或成人，應徹底評估其病史(包括評估猝死或心室心律不整的家庭病史)及理學檢查以了解是否有心臟疾病；而且若發現有這些疾病應進一步接受心臟評估(例如心電圖及心臟超音波檢查)。若病人在興奮劑治療期間發展出運動時胸痛、無法解釋的昏厥、或其他心臟疾患等症狀，應儘速進行心臟方面的評估。

5.2 精神方面不良反應

先前的精神疾病

使用興奮劑可能致使先前有精神失調的病人其行為障礙及思考障礙的症狀惡化。

雙極性疾患(躁鬱症)

須特別注意以興奮劑治療具有雙極性疾患共病的ADHD病人，因為須考慮會有引起混合性/躁症發作的可能性。在開始使用興奮劑治療之前，應透過適當的篩選程序確認有憂鬱型症狀的病人是否有罹患雙極性疾患的危險性，這些篩選程序應包含詳細的精神科病史，包括自殺、躁鬱症和憂鬱症的家庭病史。

新出現的精神或狂躁症狀

對於先前沒有精神疾病或狂躁症狀病史的病人，於正常劑量下使用興奮劑可能會導致治療後引引起精神或狂躁症狀，例如：幻覺、妄想性思考或狂躁。如果出現這些症狀時，應該考慮可能是因為使用興奮劑造成的，而停藥也許會是適當的處置方法。依同主成分藥品之文獻記載，在數個短期、安慰劑對照組試驗的匯整分析顯示，相對於安慰劑組的病人為0人，在興奮劑治療組的病人有0.1%(在正常劑量下服用methylphenidate或amphetamine達數週以上的病人，於3482位中有4位發生)發生這些症狀。

攻擊行為

在ADHD的病人身上常常會觀察到攻擊行為或敵意，這在某些治療ADHD的藥品於臨床試驗和上市後使用經驗時亦有案例通報。雖然並沒有系統性的證據顯示興奮劑會造成攻擊行為或敵意，對於開始治療ADHD的病人仍應監測其攻擊行為或敵意的出現或惡化。

5.3 癲癇

有些臨床證據顯示當興奮劑使用在具有癲癇病史的病人、無癲癇症的腦電波圖(EEG)異常病人以及非常罕見的無癲癇病史且無腦電波圖證據顯示有癲癇的病人身上可能會降低癲癇發作的閾值。當癲癇發生時，應停用此藥。

5.4 陰莖勃起異常

在兒童及成人病人中都曾有在使用Methylphenidate產品期間發生持續性及疼痛性陰莖勃起(有時必須手術介入治療)的報告。陰莖勃起異常並非剛開始使用藥物就會發生，而是在使用藥物一段時間之後才會發生，且通常都是發生於劑量增加之後。陰莖勃起異常也曾發生於停藥期間(短暫停藥或完全停藥期間)。病人如果發生異常的持續或頻繁的疼痛性勃起，應立即就醫。

5.5 周邊血管病變，包括雷諾氏症候群

用於治療ADHD的興奮劑(包括Methylphenidate)可能會引發周邊血管病變，包括雷諾氏症候群。其徵候與症狀通常都是陣發而輕微；不過，仍可能發生極罕見的後遺症，包括手指潰瘍及/或軟組織損害。根據同主成分藥品之上市後的通報，在所有年齡群中都曾於整個療程的不同時間及治療劑量下觀察到周邊血管病變(包括雷諾氏症候群)的影響。其徵候與症狀在降低劑量或停藥後通常都可獲得改善。在使用治療ADHD用的興奮劑治療期間，必須仔細觀察手指的變化。某些病人可能必須進行進一步的臨床評估(如轉介風濕科)。

5.6 長期生長抑制

依同主成分藥品之文獻記載，隨機分配至methylphenidate治療組或非藥物治療組超過14個月的7-10歲兒童之身高和體重皆須仔細追蹤；如同在10-13歲兒童治療超過36個月分別在methylphenidate治療組與非藥物治療組的研究所看到，於實際醫療執業環境及狀況下的次群體分析顯示，持續性服藥組(也就是每週7天治療達一整年)的兒童會有短暫的生長速度遲緩現象(總體而言，在這3年內身高平均大約少2公分而體重平均少2.7公斤)，但在這段發育期間卻沒有生長回躍的現象(growth rebound)。從已發表的資料並無法確認是否長期使用安非他命類的藥物會造成類似的生長抑制現象，然而一般預期這些藥物也會有這些反應。因此，當使用興奮劑治療期間時應監測生長狀況，如果病人沒有如預期地生長或增加身高體重時，可能需要中斷療程。

5.7 視力障礙

興奮劑治療會有眼睛調節作用困難以及視力模糊的案例通報。

5.8 血液監測

於延長治療期間建議定期作血液常規檢驗、白血球分類計數及血小板計數。

5.9 自殺行為和意念

同主成分藥品之上市後研究報告已有發生服用ADHD藥物之病人曾發生自殺相關事件的通報，包含自殺意念、企圖以及非常罕見地發生自殺成功。目前發生自殺風險的機制並不明確。ADHD與其同發的共病可能與增加自殺意念和/或行為有關。

因此建議醫師及照護者應監測服用ADHD藥物之病人的自殺相關行為的徵兆，包含投予初始治療劑量、最佳治療劑量和停藥後。應該要鼓勵病人向照護者隨時告知任何憂鬱的想法或感受。若病人出現急迫的自殺意念和行為應該要立即接受評估。醫師應針對病人當時的精神狀況採用合適的治療，並考量改變ADHD治療療程的可能性。

6 不良反應

下列幾項會在本仿單中的其他說明段有更詳盡的敘述：

- 藥物依賴性【請詳見**紅框警語**說明段】
- 對Methylphenidate過敏【請詳見(4.1)禁忌症說明段】
- 躁躁不安【請詳見(4.2)禁忌症說明段】
- 青光眼【請詳見(4.3)禁忌症說明段】
- 不自主抽動【請詳見(4.4)禁忌症說明段】
- 單胺氧化酶抑制劑【請詳見(4.5)禁忌症及(7.1)藥物交互作用說明段】
- 嚴重心血管反應【請詳見(5.1)警語及注意事項說明段】
- 精神方面不良反應【請詳見(5.2)警語及注意事項說明段】
- 癲癇【請詳見(5.3)警語及注意事項說明段】
- 陰莖勃起異常【請詳見(5.4)警語及注意事項說明段】
- 周邊血管病變，包括雷諾氏症候群【請詳見(5.5)警語及注意事項說明段】
- 長期生長抑制【請詳見(5.6)警語及注意事項說明段】
- 視力障礙【請詳見(5.7)警語及注意事項說明段】
- 血液監測【請詳見(5.8)警語及注意事項說明段】
- 自殺行為和意念【請詳見(5.9)警語及注意事項說明段】

6.1 第三期驅絛性臨床試驗

在Methydur Sustained Release Capsules第三期驅絛性臨床試驗 (OP-2PN012-301)中，用藥治療包含2週以上的開放性劑量調整期及為期4週雙盲且安慰劑對照控制之雙向交叉治療階段(兩週的治療階段1和兩週的治療階段2)。本試驗使用的Methydur Sustained Release Capsules有22 mg、33 mg 和44 mg 三種劑量。在開放性的劑量調整期間將從22 mg開始治療，劑量調升至33 mg或44 mg主要是依照試驗主持人評估ADHD病人(兒童/青少年)的臨床表現與安全進行劑量調整，劑量調升後亦可因臨床表現或安全因素調降劑量，而最終的最適劑量需連續治療2週，因此本試驗受試者之開放性劑量調整期從2週長達至7週。在雙盲之雙向交叉治療期，受試者依照最適劑量進行隨機分配(1:1)與四週交叉治療期，此階段包含兩週的治療階段1和兩週的治療階段2，以兩種不同的順序服用Methydur Sustained Release Capsules或安慰劑。本試驗110位受試者中，在整個試驗期間曾接受過至少一劑藥物治療者即含括在安全分析群體中，治療至少一劑Methydur Sustained Release Capsules人數為110位，治療至少一劑安慰劑人數為101位，其治療期之分析統計表總述於表1。

變數 / 組別	安慰劑 (N=101)	Methydur Sustained Release Capsules (N=110)	22 mg (N=49)	33 mg (N=40)	44 mg (N=21)
治療持續時間 (週)*					
平均值	7.48	7.03	6.02	7.55	8.38
(標準差)	(1.32)	(2.02)	(2.14)	(1.67)	(0.99)
中位數	7.1	7	6.1	7.2	8.6
(最小值, 最大值)	(4, 11)	(0.1, 11)	(0.1, 10.1)	(1.7, 11)	(4.4, 9)
95%信賴區間	(7.22, 7.74)	(6.64, 7.41)	(5.41, 6.64)	(7.01, 8.08)	(7.93, 8.83)
<small>*The treatment duration (weeks): (Date of last administration - Date of first administration +1) / 7</small>					

在Methydur Sustained Release Capsules 第三期驅絛性臨床試驗中，110位使用Methydur Sustained Release Capsules與101位使用安慰劑的兒童與青少年的安全性資料如下表2與表3。表2之藥物不良反應為Methydur Sustained Release Capsules治療組通報頻率≥5%者，且在此臨床試驗中發生頻率較安慰劑組高；表3為由試驗主持人評估為試驗中與Methydur Sustained Release Capsules治療可能相關的不良反應。

表2 在治療中出現之不良反應(Methydur Sustained Release Capsules治療組通報頻率≥5%者)

系統/器官分類	Methydur Sustained Release Capsules				
	Placebo (N=101)	Methydur (N=110)	22 mg (N=110)	33 mg (N=61)	44 mg (N=21)
食慾不振	1.0%	49.1%	31.8%	31.1%	42.9%
失眠	0.0%	17.3%	10.9%	11.5%	4.8%
噁心	0.0%	14.5%	10.9%	4.9%	9.5%
頭痛	1.0%	8.2%	8.2%	1.6%	0.0%
鼻咽炎	3.0%	9.1%	5.5%	6.6%	4.8%
暈眩	0.0%	6.4%	3.6%	6.6%	4.8%
上腹部痛	1.0%	5.5%	5.5%	1.6%	0.0%

表3 試驗主持人評估為極有可能(Certainly)、很可能(Probably)或可能(Possibly)與Methydur Sustained Release Capsules治療相關的不良反應

MedDRA 系統/器官分類	非常常見 ≥1/10	常見 ≥1/100至<1/10	不常見 ≥1/1,000至<1/100	罕見 ≥1/10,000至<1/1,000
心臟異常		心悸 3.6%	心搏過速0.9%	
胃腸異常	噁心 13.6%	腹部不適1.8% <p>腹部疼痛1.8%</p> <p>上腹部痛4.5%</p> <p>腹瀉 1.8%</p> <p>嘔吐 3.6%</p>		
全身性的障礙和投藥部位狀況		胸不適 1.8%	虛弱0.9%	
一般檢查		胸痛 0.9%	周邊性水腫0.9%	
代謝與營養異常	食慾不振48.2%	疲勞 1.8%	口渴 0.9%	
肌肉骨骼與結締組織異常		體重降低 3.6%	肌肉骨骼僵硬0.9%	
神經系統異常		暈眩6.4%	睡眠相位後移	
		頭痛 8.2%	症候群0.9%	
			認知障礙0.9%	
精神異常	失眠 16.4%	躁動3.6%	心情沮喪 0.9%	
		初期失眠 2.7%	情緒改變 0.9%	
		易怒 2.7%	睡眠障礙 0.9%	
		不自主抽動(Tic) 1.8%		
呼吸道、胸部和縱膈發生異常			呼吸困難 0.9%	
			口咽部疼痛0.9%	

6.2 同主成分藥品之上市後用藥經驗 (依文獻記載)

下述額外之藥物不良反應為上市後使用的期間所確認的。由於這些不良反應是來自一個未知樣本數大小族群的自願性通報，因此無法可靠地估算其發生頻率：

- 血液及淋巴系統異常**：全血球減少症、血小板減少、血小板缺乏紫斑症
- 心臟異常**：心絞痛、心搏過緩、心律外收縮、心室上心搏過速、心室心律外收縮
- 眼睛異常**：複視、瞳孔放大、視覺障礙
- 一般性異常及投藥部位異常**：胸痛、胸部不適、藥效降低、體溫高(發燒)、治療反應降低
- 免疫系統異常**：諸如血管性水腫、過敏反應、耳朵腫脹、起水泡、剝脫性皮膚病灶、蕁麻疹、其他瘙癢、紅疹及其他發疹之過敏性反應
- 肝膽異常**：肝細胞損傷、急性肝衰竭
- 檢查**：血中鹼性磷酸酶增加、血中膽紅素增加、肝膽酵素增加、血小板數減少、白血球計數異常
- 骨骼肌、結締組織及骨骼異常**：關節痛、肌痛、肌肉痙攣、橫紋肌溶解症
- 神經系統異常**：痙攣、大發作痙攣、運動異常、與血清素激活藥物併用引起之血清素症候群
- 精神異常**：定向感障礙、幻覺、聽幻覺、視幻覺、狂躁、多語症、性慾改變
- 生殖系統及乳房異常**：陰莖勃起異常
- 皮膚及皮下組織異常**：掉髮、紅斑
- 血管異常**：雷諾氏症候群

7 同主成分藥品之藥物交互作用 (依文獻記載)

7.1 單胺氧化酶抑制劑 (MAO-Inhibitor)

以單胺氧化酶抑制劑治療(目前治療中或2週內正在使用中)之病人不應使用Methylphenidate【請詳見(4.5)禁忌症說明段】。

7.2 血管加壓劑

由於可能會增加血壓，Methylphenidate與血管加壓劑併用時應小心使用【請詳見(5.1)警語及注意事項說明段】。

7.3 香豆素類抗凝血劑、抗憂鬱劑以及選擇性血清素再吸收抑制劑

人類藥理試驗顯示methylphenidate可能會抑制香豆素類抗凝血劑、抗憂鬱藥(例如phenobarbital, phenytoin, primidone)及某些抗憂鬱劑(三環抗憂鬱劑及選擇性血清素再吸收抑制劑)的代謝作用，當Methylphenidate與這些藥物併用時可能需要調降這些藥物的劑量。當與Methylphenidate開始併用或併用中止時，也可能必需調整劑量和監測藥物血中濃度(併用香豆素時，並須監測凝血時間)。

8 特殊族群之使用(本藥品未執行自己的臨床前毒理試驗，以下內容摘錄國內已核准同主成分藥品之文獻記載)

8.1 懷孕

藥物懷孕分級-C級

Methylphenidate 對兔子投予劑量為200 mg/kg/day時顯示出有致畸胎作用，這樣的劑量分別以mg/kg及mg/m²為基礎估算大約是人類最大建議劑量的100倍及40倍。

對大鼠所進行的生殖試驗並未顯示最多至30 mg/kg/day的口服劑量會對胎兒有危害，這樣的劑量分別以mg/kg及mg/m²為基礎估算大約是Methylphenidate人類最大建議劑量的15倍及3倍。Methylphenidate加上其代謝物PPAA (α-phenyl-piperidine acetic acid)在懷孕大鼠上的血漿曝藥量大約是臨床試驗中健康自願者和病人其Methylphenidate以曲線下面積(AUC)為基礎估算的人類最大建議劑量之1-2倍。

Methylphenidate使用在人類懷孕時期的安全性上未確立。目前並未對懷孕婦女進行適當且有良好對照組之臨床試驗。只有在對胎兒的可能益處大於危險性有充分理由的情況下Methylphenidate才能於懷孕時期使用。

8.2 待產及分娩

Methylphenidate在人類待產及分娩上的作用仍不清楚。

8.3 哺乳婦女

目前還不清楚Methylphenidate是否會分泌至人類乳汁中。由於許多藥物都會分泌至人類乳汁中，應告誡服用Methylphenidate的授乳婦女要小心謹慎。

對授乳期雌性大鼠授予5 mg/kg單一劑量放射性標記之Methylphenidate，在其乳汁中將會觀測到放射性活性(代表methylphenidate及/或其代謝物)而且大致上與血漿中的相似。

8.4 兒科

六歲以下兒童不應使用Methylphenidate，因其安全性和療效在這個年齡的族群還沒確立。Methylphenidate在兒童的長期作用尚未完整的建立。

8.5 老年人

Methylphenidate尚未進行年齡超過65歲病人之研究。

9 藥物濫用和依賴性(依同主成分藥品之文獻記載)

9.1 管制藥品

依據台灣的管制藥品管理條例，methylphenidate屬於第三級管制藥品。

9.2 濫用(依同主成分藥品之文獻記載)

一如紅框警語的說明，有藥物依賴性或酗酒史的病人服用Methylphenidate時應小心謹慎。慢性藥物濫用會導致藥物耐受性及心理性依賴，顯著地伴隨不同程度的異常行為。服藥可能會發生精神病發作，尤其會發生在注射性的藥物濫用後。

9.3 依賴性

一如紅框警語的說明，由於可能會發生嚴重的憂鬱症，因此於藥物濫用的戒斷期間須仔細監督。長期性用藥後的停藥也許會暴露出潛在性疾病的症狀，因此需要進一步追蹤。

10 過量(依同主成分藥品之文獻記載)

10.1 徵候和症狀

Methylphenidate過量的徵候和症狀主要是導源自中樞神經系統的過度刺激以及過度的擬交感神經作用，這可能包括了下列幾種情形：嘔吐、激躁不安、肌肉緊張、痙攣、大發作痙攣、急性瀉妄、幻覺(聽幻覺及/或視幻覺)、多汗、頭痛、發燒、心搏過速、心悸、心跳增加、竇性心律不整、高血壓、橫紋肌溶解症、散瞳及口乾。

10.2 建議處置

處置的方法包括了適當的支持性療法。必須防範病人自我傷害以及外界刺激，因為這些會加重已經存在的過度刺激。在醫療人員指示下可以胃灌洗方式排空胃內容物。在執行胃灌洗之前，如果有激躁不安和癲癇的情況應加以控制並保持呼吸道暢通。其它的胃腸解毒方法包括投予活性炭及瀉劑。為了維持適當的血液循環及呼吸交換必須給予重症監護；發高燒時可能需要外部降溫程序。

腹膜透析或體外血液透析對Methylphenidate過量的效果則尚未建立。

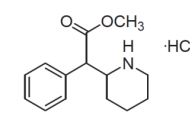
當處理藥物過量的病人時應考量到本產品會持續釋出Methylphenidate的因素。

10.3 毒物管制中心

如同所有藥物過量的處置一樣，應考慮到服用多種藥物的可能性。臨床醫師或許可以考慮聯繫毒物管制中心，以瞭解處理Methylphenidate過量的最新資訊。

11 產品說明

本產品是一種中樞神經系統興奮劑。有三種不同劑量。每類每日服用一次的口服持續性藥效膠囊內含22、33及44 mg的methylphenidate HCl而且設計成具有12小時的作用時間。化學上，methylphenidate HCl是d, l (racemic) methyl *α*-phenyl-2-piperidineacetate hydrochloride。其化學式為C14H19NO2·HCl。其化學結構式為：



Methylphenidate HCl是白色、無味結晶粉末。其溶液經石蕊試紙測試為酸性。易溶於水及甲醇，可溶於酒精，極微溶於氯仿及丙酮。分子量为269.77。

本產品賦形劑如下：

- 22 mg: Sucrose Acetate Isobutyrate, Triacetin, Isopropyl Myristate, Lauroyl Polyoxylglycerides, Butylated Hydroxytoluene, Silicon Dioxide, Cellaburate, Hypromellose, Acryl-Eze White 93O18509, Opadry AMB White 80W68912, Phosphoric Acid and Opadry II Yellow 85F12398.
- 33 mg: Sucrose Acetate Isobutyrate, Triacetin, Isopropyl Myristate, Lauroyl Polyoxylglycerides, Butylated Hydroxytoluene, Silicon Dioxide, Cellaburate, Hypromellose, Acryl-Eze White 93O18509, Opadry AMB White 80W68912, Phosphoric Acid and Opadry II 85F17644 Gray.
- 44 mg: Sucrose Acetate Isobutyrate, Triacetin, Isopropyl Myristate, Lauroyl Polyoxylglycerides, Butylated Hydroxytoluene, Silicon Dioxide, Cellaburate, Hypromellose, Acryl-Eze White 93O18509, Opadry AMB White 80W68912, Phosphoric Acid and Opadry II White 85F18422.

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Methylphenidate HCl是一種中樞神經興奮劑，目前未知其對注意力不足過動症(ADHD)的正確治療機轉為何，一般認為methylphenidate會阻斷正腎上腺素(norepinephrine)及多巴胺(dopamine)被再吸收到突觸前神經細胞，並且會增加這些單胺類的釋放到神經細胞外。

12.2 藥效學

Methylphenidate是種消旋混合物，由d-及l-同分異構物組成。d-同分異構物的藥理活性大於l-同分異構物。

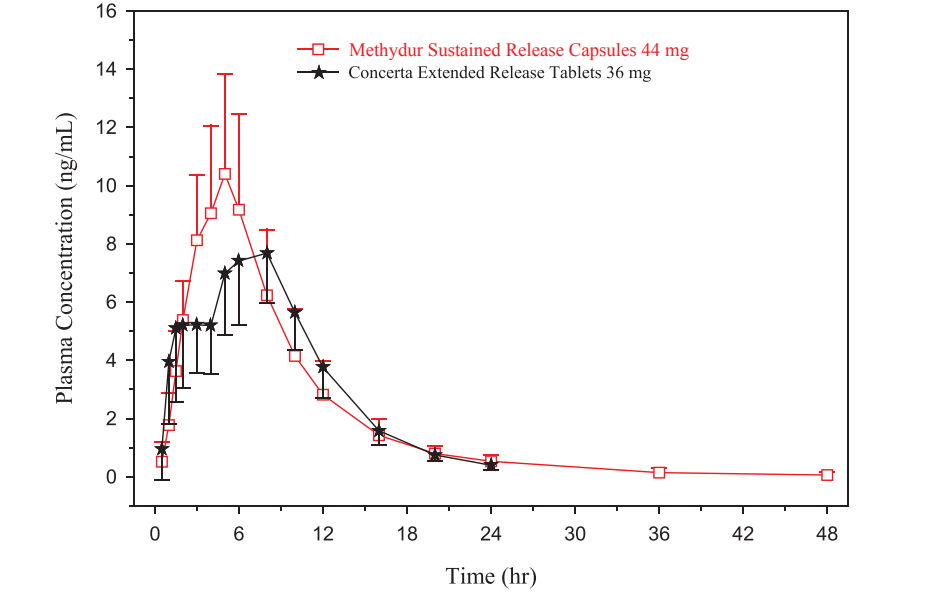
12.3 藥物動力學

吸收

口服Methydr Sustained Release Capsules後，methylphenidate血漿濃度會迅速增加，達到最高血漿濃度的平均時間發生在3-6小時之間，其後開始逐漸降低。

在一項第一期、五向交叉設計、單劑量、單中心的臨床試驗中，比較進食情況下口服Methydr Sustained Release Capsules與口服CONCERTA® Extended Release Tablets 36 mg的藥物動力學與安全性。共有15位健康成年受試者參與此研究，其中12位完成了此試驗。此試驗結果說明於圖1，口服Methydr Sustained Release Capsules 44 mg比起口服CONCERTA® Extended Release Tablets 36 mg有較快的吸收速率與較大的吸收程度。

(圖1)口服單一劑量Methydr Sustained Release Capsules 44 mg與口服單一劑量CONCERTA® Extended Release Tablets 36 mg於12位健康成人methylphenidate的平均血中濃度



另一項第一期、隨機、四向交叉設計之臨床試驗用以評估健康成年受試者單劑量口服Methydr Sustained Release Capsules之藥物動力學中，分別於進食與空腹下投予單一劑量Methydr Sustained Release Capsules 22、33與44 mg於16位健康成年受試者，相關藥物動力學參數之摘要總結於表4。

表4 於不同進食情況下分別投予單一劑量Methydr Sustained Release Capsules 22 mg、33 mg和44 mg 於16位健康成年受試者之藥物動力學參數摘要。

Treatment	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-t) (h· ng/mL)	AUC _(0-∞) (h· ng/mL)	T _{1/2} (h)
Methydr Sustained Release Capsules 22 mg (fed condition)	7.10 (1.77)	4.00 (3.00-5.00)	53.5 (11.9)	55.4 (11.9)	7.41 (3.34)
Methydr Sustained Release Capsules 33 mg (fed condition)	10.4 (2.25)	5.00 (3.00-6.00)	83.9 (16.9)	85.5 (17.0)	5.75 (1.73)
Methydr Sustained Release Capsules 44 mg (fed condition)	14.2 (4.54)	5.00 (4.00-6.00)	110 (24.6)	112 (24.2)	5.62 (2.15)
Methydr Sustained Release Capsules 44 mg (fasting condition)	11.8 (3.43)	5.00 (3.00-10.00)	106 (21.7)	109 (21.4)	6.01 (2.50)

*All values were mean (SD) except T_{max} which was median (range)

食物效應與劑量比例關係

在與食物併服的狀況下，Methydr Sustained Release Capsules 44 mg 的 methylphenidate C_{max}會增加19%，而AUC之值並無顯著改變。在22 mg至44 mg劑量範圍內，methylphenidate C_{max}、AUC_(0-t)與AUC_(0-∞)具有劑量比例關係，總述於表5。

Treatment	Variable	Parameter Unit	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-t) (h· ng/mL)	AUC _(0-∞) (h· ng/mL)
Methydr Sustained Release Capsules 44 mg (fed versus fasting condition)	LSGM ^a	Ratio (%) (90% CI)	119.06 (108.87-130.20)	102.69 (95.55-110.35)	102.47 (95.40-110.06)
Methydr Sustained Release Capsules 22, 33 and 44 mg (fed condition)	Slope ^b	Estimate (90% CI)	0.9721 (0.8468-1.0975)	1.0397 (0.9281-1.1512)	1.0192 (0.9102-1.1282)

^a: LSGM: Least Square Geometric Mean

^b: Powel Model: ln(PK parameter) = *α* + *β*·ln(x)

分布

依同主成分藥品之文獻記載，口服後之methylphenidate血漿濃度呈現雙指數函數之衰減。

文獻記載，血液中methylphenidate與其代謝物分布在血漿(57%)與血球(43%)之間，與血漿蛋白的結合率很低(10-33%)，d-methylphenidate之分佈體積為2.65±1.11 L/kg，而l-methylphenidate為1.80±0.91 L/kg。

代謝與排除

依同主成分藥品之文獻記載，Methylphenidate於人類體內主要是經由Carboxylesterase CES1A1去酯化作用(de-esterification)被代謝成*α*-phenyl-2-piperidine acetic acid (PPAA)，這個代謝物僅有極少的藥理活性或是不具有藥理活性。人類口服放射性標記之methylphenidate後，約90%的放射線活性於尿液中發現。主要的尿液代謝物為PPAA，其大約為服藥劑量的80%。成人單劑量口服Methydr Sustained Release Capsules 44 mg後之methylphenidate半衰期約為6-7小時。

酒精效應

體外試驗探討酒精對22毫克、33毫克與44毫克Methydr Sustained Release Capsules藥物釋出特性的影響，在20%的酒精濃度下，2小時內並無顯著劑量傾釋(Dose dumping)的現象，但是最高濃度40%的酒精濃度下，超過45分鐘後會有明顯劑量傾釋。

特殊族群

性別：於健康成年人，Methydr Sustained Release Capsules並未發現在性別之間有所差異。

種族：目前僅有使用Methydr Sustained Release Capsules的華人藥物動力學資料。

年齡：依同主成分藥品之文獻記載，表面上看起來會隨年齡增加會增加其口服清除率，這些差異中的某些部份可用不同群體間的體重差異加以解釋，較高體重的受試者於相似劑量下可能有較低的total methylphenidate曝藥量。目前尚未有研究6歲以下兒童之藥物動力學。

腎功能不全：沒有Methydr Sustained Release Capsules用於腎功能不全病人之使用經驗。依同主成分藥品之文獻記載，人類口服經放射線標記之Methylphenidate後，Methylphenidate會被大量代謝且約80%的放射活性會以PPAA型式排除到尿液中。由於腎廓清不是Methylphenidate的重要清除途徑，預期腎功能不全對Methylphenidate藥物動力學的影響極小。

肝功能不全：沒有Methydr Sustained Release Capsules用於肝功能不全病人之使用經驗。

13 非臨床毒理學(本藥品未執行自己的臨床前毒理試驗，以下內容摘錄國內已核准同主成分藥品之文獻記載)

13.1 致癌性、致突變性及生育力受損性

致癌性

對B6C3F1小鼠進行終生致癌性研究，methylphenidate會引起肝細胞腺瘤增加。當每日劑量約為60 mg/kg/day時，肝胚細胞癌會增加，且僅見於公鼠。上述劑量分別以mg/kg及mg/m²為基礎估算，大約是Methylphenidate用於人類最大建議劑量的30倍及4倍。肝胚細胞癌是極罕見的啮齒類動物惡性腫瘤。全部惡性肝臟腫瘤未有增加。研究用的老鼠品種對腫瘤的生成具敏感性，但未知這些結果對人類有何意義。

對F344大鼠於終生致癌性研究，使用methylphenidate最高劑量達45 mg/kg/day，未引起致癌性增加，上述劑量分別以mg/kg及mg/m²為基礎估算大約是Methylphenidate用於人類最大建議劑量的22倍及5倍。

於對基因毒性致致癌物有感性之基因轉殖小鼠亞變種p53⁺進行為期二十四週的研究，研究中餵食雄性及雌性小鼠相同濃度的methylphenidate以進行終生致癌性研究，高劑量組之methylphenidate達60-74 mg/kg/day，未發現有致癌性。

致突變性

Methylphenidate於體外艾姆氏反轉突變分析(*in vitro* Ames reverse mutation assay)或體外小鼠淋巴細胞促進突變分析(*in vitro* mouse lymphoma cell forward mutation assay)未發現有致突變性。用細胞培養的中國倉鼠卵巢細胞作體外試驗(*in vitro*)曾發現姐妹染色體交換及染色體錯亂會增加，顯示只有微弱的誘發突變的反應。Methylphenidate於雄性及雌性小鼠骨髓微小核分析之體內試驗(*in vitro*)，則呈陰性反應。

生育力受損性

Methylphenidate並不會令雄性及雌性小鼠的生育力受損，這在餵食此藥達18週的連續繁殖試驗中可看到。此試驗以最高為160 mg/kg/day的劑量分別以mg/kg及mg/m²為基礎估算，大約是Methylphenidate人類最大建議劑量的80倍及8倍。

14 臨床試驗

Methydr Sustained Release Capsules在開發過程中，進行了一項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照控制、雙向交叉設計的第三期臨床試驗(OP-2PN012-301)，實際納入110位患有注意力不足過動症且年齡為6至18歲的男性或女性受試者，以評估Methydr Sustained Release Capsules在兒童及青少年上的安全性與療效。

兒童與青少年

本試驗包含四個主要的階段：大約為14天的篩選期、2週以上的開放性劑量調整期、為期4週雙盲且安慰劑對照控制的雙向交叉治療階段(兩週的治療階段1和兩週的治療階段2)以及2週的追蹤期。本試驗使用的Methydr Sustained Release Capsules有22 mg、33 mg 和44 mg 三種劑量。在開放性的劑量調整期間將決定每位受試者的最適劑量，劑量的調升或調降是由試驗主持人基於受試者的安全與臨床表現做為考量。在雙盲之雙向交叉治療期，受試者會隨機分配，依不同順序在治療階段1和治療階段2服用Methydr Sustained Release Capsules或安慰劑。隨機分配之方法是以1:1的比例將受試者分配，以兩種不同的順序服用Methydr Sustained Release Capsules或安慰劑。本試驗的主要療效指標為比較服用Methydr Sustained Release Capsules與服用安慰劑之注意力不足過動症兒童及青少年的Swanson, Nolan, and Pelham-IV (SNAP-IV)老師量表分數與基準期分數的變化差異。此試驗之中共納入110位受試者。有7位受試者在隨機分配之前便退出，103位受試者則在雙向交叉治療階段被隨機分配依不同順序輪流服用Methydr Sustained Release Capsules和安慰劑。在這103位受試者中，其中100位受試者為意圖治療群體(ITT)。

在意圖治療群體(ITT)中，服用Methydr Sustained Release Capsules與服用安慰劑兩個組別其SNAP-IV老師量表總分變化平均值分別為-1.3±8.3 (mean±SD, P=0.1199) 與 3.0±10.6 (mean±SD, P=0.0315)。服用Methydr Sustained Release Capsules組別量表總分下降，但無統計上的顯著差異，服用安慰劑組別量表總分之增加則有差異，而在SNAP-IV老師量表總分變化之平均值上，服用Methydr Sustained Release Capsules與服用安慰劑兩組之間有達到統計上的顯著差異 (P=0.0044)，其統計總述於表6。

表6服用Methydr Sustained Release Capsules與服用安慰劑兩個組別其SNAP-IV老師量表總分變化於意圖治療群體(ITT)

變數	安慰劑(N=91)	Methydr Sustained Release Capsules (N=87)	P-value**
平均值 (標準差)	3.0 (10.6)	-1.3 (8.3)	0.0044
中位數 (最小值, 最大值)	2.0 (-20, 52)	-1 (-38, 23)	
95%信賴區間	(0.8, 5.1)	(-3.0, 0.5)	

**P-value is for assessing difference between groups.

基於以上在意圖治療群體的SNAP-IV老師量表總分之結果，證實服用Methydr Sustained Release Capsules之受試者比服用安慰劑之受試者在注意力不足過動症之症狀上有更顯著的改善。

15 參考資料

美國精神醫學學會。第五版精神疾病診斷統計手冊，華盛頓特區：2013年美國精神醫學學會。

16 包裝及儲存

包裝：80顆HDPE塑膠瓶裝(內含棉花與乾燥劑)。

儲存：請儲存在25℃以下、小孩不易取得之乾燥處。

保存期限：請參見外包裝標示。

17 病人諮詢須知

陰莖勃起異常

應告知病人、照顧者及家屬疼痛或延長陰莖勃起(Priapism)的可能性。 **指示病人發生陰莖勃起異常時，應立即就醫。**

【請詳見(5.4)警語及注意事項 說明段】。

手指與腳趾的周邊循環問題，【周邊血管病變，包括雷諾氏症候群(Raynaud's Phenomenon)】

指導病人開始使用Methylphenidate治療時周邊血管病變的風險，包括雷諾氏症候群，以及相關的徵兆與症狀：手指與腳趾可能會感到麻木、涼爽、疼痛和或顏色可能會從蒼白變為藍色，或變為紅色。

指導病人向醫師報告任何新增加的麻木感、疼痛感、皮膚顏色變化，或手指/腳趾的溫度敏感性。

若使用Methylphenidate時手指或腳趾不明原因出現傷口，應指示病人立即連絡醫師。

某些病人可能必須進行進一步的臨床評估(如轉介風濕科)。【請詳見(5.5)警語及注意事項說明段】。

一般注意事項

開立處方者或其他專業醫療人員應告知病人、照顧者及家屬使用Methylphenidate治療相關的益處及風險，並協助適當使用藥品。

藥物投予說明

應告知病人與開水完全整粒吞服，切勿不要咀嚼、剝半或壓碎。

駕駛或操作重型機械

興奮劑可能會損害病人操作潛在危險的機械或車輛能力，病人應適當被告知興奮劑可能造成的影響，直到合理確定使用Methylphenidate不會對從事活動的能力有不利影響。

藥物相互作用

應告知病人服用下列藥品時應注意：

製造廠：友霖生技醫藥股份有限公司

廠 址：雲林縣虎尾鎮墾地里科虎一路8號

藥 商：友霖生技醫藥股份有限公司

地 址：雲林縣虎尾鎮墾地里科虎一路8號

電 話：05-631-1331