



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：張聖原

主編：陳立奇

總編輯：楊淑瑜

執行編輯：官玫秀

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2091

創刊：94 年 03 月 15 日

103 年 01 月第 107 期

本期專題

1. 口服降血糖藥：二肽基肽酶抑制劑(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor)介紹與比較
2. 藥物安全資訊

口服降血糖藥：二肽基肽酶抑制劑 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor) 介紹與比較

撰稿：雷才萱藥師；校稿：楊瑛碧主任

壹、前言

第二型糖尿病高居國人十大死因前五名，¹這項疾病如未良好控制，則會引發許多併發症。²目前已有許多口服降血糖藥物，例如磺醯尿素類(sulfonylureas)、雙胍類(biguanides)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(alpha-glucosidase inhibitors)、胰島素增敏劑(thiazolidinediones)，而二肽基肽酶抑制劑(dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP4 inhibitors)則是在 2006 年上市，同時為第二型糖尿病治療帶來新的方向。

二肽基肽酶抑制劑為新一類的口服降血糖藥物，其治療機轉為抑制腸泌素(incretin)水解。腸泌素包括葡萄糖依賴性促胰島素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)及昇糖素類似胜肽(glucagon-like peptide 1, GLP-1)。當二肽基肽酶被抑制之後，延長患者體內 GLP-1 的血清半衰期與作用，即可持續的作用於胰臟的 β 細胞，分泌胰島素來調控血糖。

本文將介紹二肽基肽酶抑制劑的作用機轉，並且比較目前市面上二肽基肽酶抑制劑的藥物動力學、用法、與其他降血糖藥物併用、特殊族群劑量調整及副作用等，藉此了解不同藥物間彼此的差異。

貳、腸泌素 (incretin)

在進食之後，當食物抵達小腸被吸收時，這些營養素會刺激胰臟β細胞分泌胰島素，來降低及控制血液中的糖分；在這同時，小腸還會刺激神經傳導以及分泌腸泌素，促進胰臟β細胞分泌胰島素（圖1）。

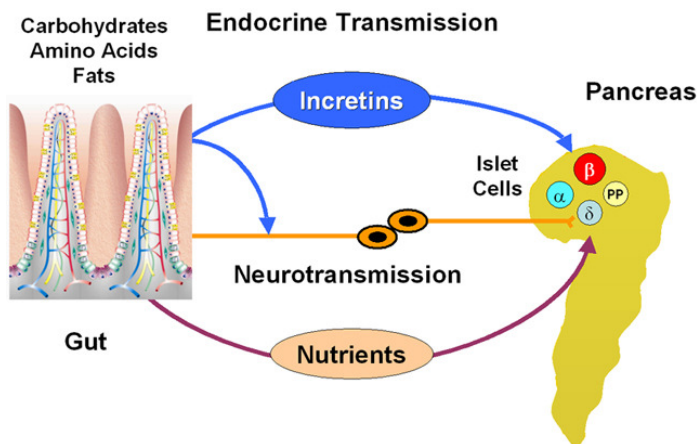


圖1、胰臟β細胞分泌胰島素的歷程³

腸泌素具有葡萄糖依賴性，於進食後促使胰島素分泌增加，同時抑制昇糖素 (glucagon) 分泌，而使肝臟的葡萄糖生成作用降低，但腸泌素很快速地會被體內的二肽基肽酶水解，而失去活性。第二型糖尿病患者，儘管體內血糖濃度升高，因其腸泌素失去作用，無法調解血糖濃度。

目前研究已知有兩種腸泌素，葡萄糖依賴性促胰島素多肽，及昇糖素類似胜肽。雖然這兩種腸泌素，均能增強葡萄糖刺激胰島素產生能力，但仍有些許的差異（表1）。

表1、腸泌素 (incretins)：葡萄糖依賴性促胰島素多肽，及昇糖素類似胜肽比較⁴

名稱	葡萄糖依賴性促胰島素多肽 (glucose-dependent insulinitropic polypeptide, GIP)	昇糖素類似胜肽 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)
分泌細胞組成	十二指腸及近空腸上的K細胞。 42個胺基酸所組成的胜肽。	迴腸的L細胞。 有30和31個胺基酸所組成的胜肽形式。
主要作用	1. 超越生理劑量時，有抑制胃酸分泌的作用。 2. 增強葡萄糖刺激胰島素產生的能力。	1. 促進葡萄糖刺激的胰島素分泌。 2. 刺激胰島素合成。 3. 抑制β-細胞衰亡。 4. 抑制昇糖素分泌。 5. 降低胃排空速率。 6. 抑制食慾。
比較	1. 在第二型糖尿病人身上的濃度正常或稍微的上升。	1. 在第二型糖尿病人仍保有作用。 2. 進食後數分鐘內即產生作用，此外當食

名稱	葡萄糖依賴性促胰島素多肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)	昇糖素類似勝肽 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)
	2. 血糖超過 140mg/dL 時，失去促進胰島素分泌的效力。	物接觸到 L 細胞時，還會產生後續分泌。
分解酵素	二肽基肽酶 (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-4)	
半衰期	5-7 分鐘	2 分鐘

GLP-1 於第二型糖尿病人身上對刺激胰島素的分泌作用仍然存在，但因半衰期只有 2 分鐘。因此，可以下列方式來利用 GLP-1，達到臨床應用效果：

1. GLP-1 的相似物，且能抵抗二肽基肽酶水解

目前市面上有 exenatide (Byetta®, 降爾糖)、長效 exenatide (Bydureon®, 穩爾糖)，及 liraglutide (Victoza®, 胰妥善) 等皮下注射劑型。

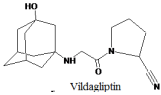
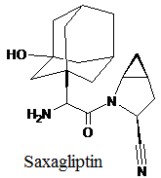
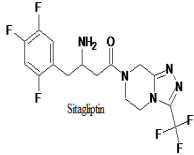
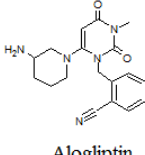
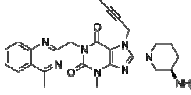
2. 二肽基肽酶抑制劑，延緩 GLP-1 水解

可單獨使用或與其他口服降血糖藥物併用。近年來，越來越多此類型的藥物上市，有 sitagliptin (Januvia®, 佳糖維)、vildagliptin (Galvus®, 高糖優美)、saxagliptin (Onglyza®, 昂格莎)、alogliptin (Nesina®), 及 linagliptin (Tradjenta®, 糖漸平) 等。

參、藥物化學結構⁵

從藥物化學來分類，可以分為受質類抑制劑及非受質類抑制劑，以下為市面上常見二肽基肽酶抑制劑的分類及結構式比較表。二肽基肽酶抑制劑結構具有高親脂性及具備芳香環支鏈，以提高與二肽基肽酶的結合親和力，抑制其代謝 GIP 及 GLP-1。

表 2、常見之二肽基肽酶抑制劑藥物化學分類及結構式⁵

項目\類別	類受質抑制劑 ⁵ (substrate-like inhibitors)		非類受質抑制劑 ⁵ (non-substrate-like inhibitors)		
化學分類 ⁵	cyanopyrrolidine		β-aminoamine	quinazolinone	xanthine
化學名	vildagliptin	saxagliptin	sitagliptin	alogliptin	linagliptin
商品名	高糖優適 Galvus®, Novartis	昂格莎膜衣錠 Onglyza®, AstraZeneca	佳糖維 Januvia®, MSD	Nesina®, Takeda	糖漸平 Tradjenta®, Boehringer Ingelheim
結構式 ⁶⁻¹⁰					

肆、藥理機轉

正常情況下，GIP 及 GLP-1 於人體內，均會被二肽基肽酶水解成無活性的產物，但我們使用抑制劑之後，即可以讓 GIP 及 GLP-1 持續地產生作用（圖 2）。

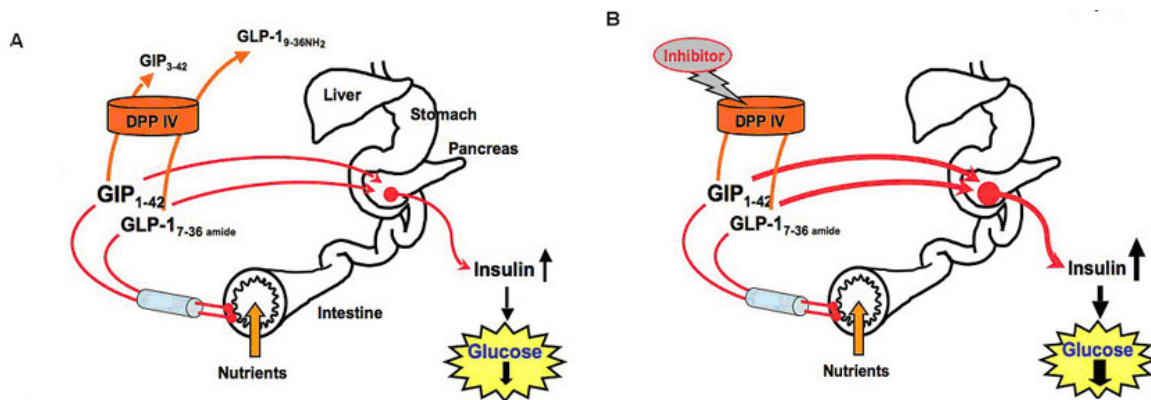


圖 2、二肽基肽酶/二肽基肽酶抑制劑（A/B）與腸泌素對胰島素作用之示意圖³

A: 當營養物質進到腸道時，便會使腸道分泌 GIP、GLP-1，經過血液循環作用在胰臟，使胰島素分泌增加，達到血糖下降的效果。但 GIP、GLP-1 均會被二肽基肽酶水解成無活性的產物。

B: 當我們使用二肽基肽酶抑制劑時，GIP、GLP-1 則不會被水解成無活性的產物。

伍、藥物動力學⁶⁻¹⁰

在藥物動力學方面，二肽基肽酶抑制劑大部分都在服藥 2 個小時左右達到血中最高濃度，且與食物併服並不會影響吸收。除了 saxagliptin（Onglyza®）是由肝臟代謝外，其他的藥物主要由腎臟排出（表 3）。

陸、適應症

二肽基肽酶抑制劑適合使用於第二型糖尿病。因第一型糖尿病患者的致病原因是胰島素分泌缺乏，非胰島素分泌不足所致，故使用二肽基肽酶抑制劑無效。二肽基肽酶抑制劑也不適合使用於治療酮酸血症。

柒、用法用量⁶⁻¹⁰

二肽基肽酶抑制劑用法除 vildagliptin（Galvus®）為一天兩次，其餘皆為一天一次（表 4）。

表 3、常見的二肽基肽酶抑制劑藥物動力學比較表⁶⁻¹⁰

化學名	vildagliptin	saxagliptin	sitagliptin	alogliptin	linagliptin
商品名	高糖優適 Galvus®, Novartis	昂格莎膜衣錠 Onglyza®, AstraZeneca	佳糖維 Januvia®, MSD	Nesina®, Takeda	糖漸平 Tradjenta®, Boehringer Ingelheim
吸收	- Cmax=1.7h - 食物會延遲 Cmax 的時間至 2.5h - 與食物併服雖會使 Cmax 減少，但並未達到臨床上明顯的意義 - 飯前飯後服用均可	- Tmax=2h，活性代謝物則為 4h - 於高脂肪飲食後投藥，Tmax 延長約 20 分鐘 - 飯前飯後服用均可	- Tmax=1-4h - 血中 AUC 會隨著劑量成比例的模式升高 - 絕對生體可用率為 87% - 與高脂食物併服不影響藥物動力學	- Tmax=1-2h - 血中濃度在劑量為 25-400mg 時，成比例增高 - 絕對生體可用率為 100% - 與高脂食物併服對血中濃度沒有顯著的影響	- Tmax=1.5h - 絕對生體可用率為 30% - 高脂食物會減少 Cmax 15% 增加 4% AUC - 與食物併服並無顯著的影響
分佈	- 與血漿蛋白的結合率低 (9.3%) - Vss=71L 具血管外分佈	- saxagliptin 及其活性代謝物在體外人類血清蛋白結合可以忽略	- 38% 和血漿蛋白進行可逆性的結合 - Vss=198L	- 與血清蛋白結合率為 20% - 藥物終端分佈體積為 417L	- 平均分布體積為 1110L - 血清蛋白結合率與藥物濃度有關，肝腎功能不佳病人不會改變結合率
代謝	- 主要由腎臟代謝成去活性產物	- 主要經由肝臟 CYP3A4/5 代謝，代謝物效價為原型的一半	- 79% 以未改變的形式由尿液排出 - 16% 會以代謝產物的形式排出體外，但代謝物無抑制 DPP-4 作用	- 60-71% 的劑量以原型藥物由尿液排出 - 有兩種次要的代謝物，M-I 代謝物有 DPP-4 抑制活性	- 90% 的劑量以未改變的型態排出 - 13.3% 會被代謝成無活性的代謝產物
排除	- 85% 的劑量隨尿液排除 - 23% 以原型由腎臟排除 - 口服半衰期為 3 小時	- 75% 由腎臟排除，有些由腎臟主動分泌排除 - 24% 以原型由尿液排除 - 口服半衰期為 2.5 小時，主要代謝物為 3.1 小時	- 口服後 100% 將會由糞便 (13%) 或尿液 (87%) 排出 - 主要由腎臟排除，並涉及腎小管的主動分泌作用 - 為 hOAT-3 及 p-glycoprotein 的作用受質	- 76% 由腎臟排除，13% 由糞便排除 - 主要由腎臟排除，並涉及腎小管主動分泌作用 - 半衰期為 21 小時	- 85% 的口服劑量會被排除，其中 80% 經由腸肝循環 5% 經由尿液排除 - 半衰期為 12 小時

表 4、二肽基肽酶抑制劑用法用量⁶⁻¹⁰

化學名	商品名	劑量	建議用法
Vildagliptin*	高糖優適 Galvus®, Novartis ⁶	50mg	50mg BID 不建議大於 100mg/天， 與 SU 併服建議 50mg QD 早晨服用
Saxagliptin*	昂格莎膜衣錠 Onglyza®, AstraZeneca ⁷	2.5, 5 mg	2.5mg or 5mg QD
Sitagliptin*	佳糖維 Januvia®, MSD ⁸	25, 50, 100mg	100mg QD
Aogliptin	Nesina®, Takeda ⁹	25mg	25mg QD
Linagliptin	糖漸平 Tradjenta®, Boehringer Ingelheim ¹⁰	5mg	5mg QD
使用建議⁶⁻¹⁰	- 建議降低磺醯尿素類（sulfonylurea，SU）的劑量以減少低血糖風險， - 建議降低胰島素的劑量以減少低血糖風險。 -*為本院使用之品項。		

捌、特定族群調整劑量⁶⁻¹⁰

因二肽基肽酶抑制劑主要由腎臟排泄，故老年族群（>65 歲）需依照腎功能來調整劑量；因尚無資料可以證明二肽基肽酶抑制劑使用於小兒是安全的，故目前仍不建議使用於小兒。除 vildagliptin（Galvus®，高糖優適）、sitagliptin（Januvia®，佳糖維）於仿單上明確指出不建議使用於懷孕婦女外，一般來說，於懷孕婦女者，除有明確需要，否則不建議使用（表 5）。腎功能不好的病人，需依腎功能調整劑量。除了 vildagliptin（Galvus®，高糖優適）、alogliptin（Nesina®）不建議或須小心使用在肝功能不好的病人上，其餘的二肽基肽酶抑制劑則不須調整劑量。Saxagliptin（Onglyza®，昂格莎）與強效的 CYP3A4/5 併用時，最高只能使用 2.5mg QD（表 6）。

玖、副作用

一般病人服用二肽基肽酶抑制劑，通常會發生頭暈、頭痛、低血糖、鼻咽炎等副作用。但列於文獻上，仍有一些嚴重的副作用，例如：胰臟炎、過敏反應、肝功能異常等副作用，雖然機率很低，但使用上仍需特別注意（表 7）。

表 5、特定族群用法用量建議表⁶⁻¹⁰

化學名	商品名	建議用法	老年人 (>65 歲)	小兒 (<18 歲)	哺乳	懷孕
Vildagliptin	高糖優適 Galvus®, Novartis ⁶	50mg BID 不建議大於 100mg/天與 SU 併服建議 50mg QD 早 晨服用	不 需 調 整劑量	尚無資料， 不 建 議 使 用	不應 使用	資料不足， 不建議使用
Saxagliptin	昂格莎膜衣錠 Onglyza®, AstraZeneca ⁷	2.5mg or 5mg QD	依 腎 功 能 選 擇 劑量	尚無資料	須謹慎 使用	B 級， 只有在明確 需要時才使 用
Sitagliptin	佳糖維 Januvia®, MSD ⁸	100mg QD			不可 使用	安 全 性 不 明， 不建議使用
Alogliptin	Nesina®, Takeda ⁹	25mg QD	不 需 要 調 整 劑 量		須謹慎 使用	B 級， 只有在明確 需要時才使 用
Linagliptin	糖漸平 Tradjenta®, Boehringer Ingelheim ¹⁰	5mg QD				

表 6、肝腎功能用法用量⁶⁻¹⁰

化學名	商品名	建議用法	腎功能不全	肝功能不全	其他
Vildagliptin	高糖優適 Galvus®, Novartis ⁶	50mg BID 不建議大於 100mg/天與 SU 併服建議 50mg QD 早晨服用	- Clcr $\geq$ 50 不用調整劑量 - Clcr<50 或 ESRD 患者 50mg QD	不建議使用，包括治療前 ALT 或 AST 大於正常值上 限 3 倍者	- 除治療利益高於風險，不 建議使用於心衰竭病患 - 胰臟炎發生時，建議停藥
Saxagliptin	昂格莎膜衣錠 Onglyza®, AstraZeneca ⁷	2.5mg or 5mg QD	- Clcr>50 不用調整劑量 - Clcr $\leq$ 50 或需接受血液透析 的 ESRD 患者最高 2.5mg QD 且 應在血液透析後給藥	不建議調整劑量	- 與強效的 CYP3A4/5 並用 時，最高 2.5mg QD
Sitagliptin	佳糖維 Januvia®, MSD ⁸	100mg QD	- Clcr $\geq$ 50 不用調整劑量 - Clcr $\geq$ 30 <50 建議 50mg QD - Clcr<30 或需接受血液透析的 ESRD 患者最高 25mg QD 不用 考慮投藥時間	- 輕度或中度肝功能不全 (Child-Pugh 7-9 分)不用調 整劑量 - 重度肝功能不全者 (Child-Pugh >9 分)，無資料 但不認為會有影響	- 如有胰臟炎徵候，須立即 停藥
Alogliptin	Nesina®, Takeda ⁹	25mg QD	- Clcr $\geq$ 60 不需調整劑量 - Clcr $\geq$ 30 < 60 建議 12.5mg QD - Clcr $\geq$ 15 < 30 或需接受血液 透析的 ESRD 患者 6.25 QD 不 用考慮投藥時間	- 肝功能不好，須小心使用 - 如果肝功能不正常或是 變更差，須立即停藥	- 如有胰臟炎徵候，須立即 停藥 - 如果有嚴重的過敏反 應，須立即停藥 - 如有血管性水腫 (angioedema) 歷史者， 須小心使用
Linagliptin	糖漸平 Tradjenta®, Boehringer Ingelheim ¹⁰	5mg QD	不用調整劑量	不用調整劑量	- 如有胰臟炎徵候，須立即 停藥

表 7、常見副作用及嚴重副作用之比較表⁶⁻¹¹

化學名	商品名	一般副作用 ¹¹	嚴重副作用 ⁶⁻¹¹
Vildagliptin	高糖優適	頭暈(1-10%)、	胰臟炎、肝炎或肝功能異常 (停藥可逆)、蕁麻疹 ¹¹
	Galvus®, Novartis ⁶	頭痛(0.1-12.9%)、寒顫 ⁶ 、 鼻咽炎(3.5-13.2%)	
Saxagliptin	昂格莎膜衣錠	周邊水腫(1.2-8.1%)、	胰臟癌、胰臟炎、肺結核 (0.12%)、骨折 ¹¹
	Onglyza®, AstraZeneca ⁷	低血糖(單一治療 4-5.6%，合 併治療 2.7-18.4%)、 頭痛(6.5-7.5%)	
Sitagliptin	佳糖維	尿道感染(6.8%)、鼻咽炎 (6.9%)、上呼吸道感染(7.7%)	胰臟癌、過敏性反應 (anaphylaxis)、 Stevens-Johnson syndrome 的 剝落性皮膚狀況、急性胰臟 炎、腎功能衰退 ⁸
	Januvia®, MSD ⁸	低血糖(0.6-12.2%)、 頭痛(1.1-5.9%)、鼻咽炎 (5.2-6.3%)、上呼吸道感染 (4.5-6.3%)	
Alogliptin	Nesina®, Takeda ⁹	頭痛(4.2%)、鼻咽炎(4.4%)、 上呼吸道感染(4.2%)	Stevens-Johnson syndrome、 胰臟炎(0.2%)、急性胰臟 炎、猛爆性肝衰竭、過敏性 反應、血管性水腫 ¹¹
	糖漸平	低血糖(單一治療 6.6%，合併 治療 22.9%)、鼻咽炎(7%)	
Linagliptin	Tradjenta®, Boehringer Ingelheim ¹⁰		胰臟癌、胰臟炎、過敏性反 應 ¹⁰

壹拾、結論¹²

除了上述的比較資料外，二肽基肽酶抑制劑相較於其他的口服降血糖藥物，更有著其他優點，如副作用較少，腸胃道副作用發生率低，且引發低血糖的風險較其他的藥物低，不會使病患體重增加。此外各醫藥指引也將二肽基肽酶抑制劑，納入當 metformin 治療無效時的第二線治療藥物選項之一。¹³ AACE 在 2013 年的指引 (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)，除了為第一線治療藥物之外，二肽基肽酶抑制劑第二線治療藥物更優先於磺醯尿素類、胰島素增敏劑。¹⁴

二肽基肽酶抑制劑藉由增加腸泌素作用，調控胰島素控制血糖，對於第二型糖尿病的治療有著重要的臨床角色，為現在治療第二型糖尿病之口服降血糖藥物的主流。

壹拾壹、參考文獻

1. 行政院衛生福利部。101 年死因統計結果分析。Available at 2013.06.20。
2. International Diabetes Federation. Time to Act: Type 2 diabetes, the metabolic syndrome and cardiovascular disease in Europe. 2006.

3. Christopher HS McIntosh. Dipeptidyl peptidase iv inhibitors and diabetes therapy. *Frontiers in Bioscience* 2008;13: 1753-73.
4. 黃淑峰、張乃文。Incretins—新一代治療糖尿病的標靶。 *基層醫學* 22(5):163-167。
5. Monika G, Sarbjot S, Punam G. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: A Newapproach In Diabetes Treatment. *Int J.Drug Dev.& Res.* 2009;1(1):146-156.
6. Galvus 仿單
7. Onglyza 仿單
8. Januvia 仿單
9. Nesina Prescribing information
10. Tradjenta Prescribing information
11. Micromedex® 2.0,2013:**vildagliptin, saxagliptin, sitagliptin, alogliptin, and linagliptin.**
Accessed 12/18/2013
12. Deacon CF, Holst JJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety, *Expert Opin. Pharmacother.* 2013;14(15):2047-2058.
13. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes Care.* 2012; 35(suppl 1): 11-54.
14. Handelsman Y, Mechanick JJ, et al. AACE Diabetes Care Plan Guidelines. *Endor Pract.* 2011; 17 (suppl 2).

藥物安全資訊

撰稿：鄧筱叡藥師；校稿：官政秀藥師、楊淑瑜組主任

壹、FDA 警告治療 ADHD 藥物 methylphenidate 有增加異常性陰莖持續勃起 (priapism) 之風險

美國藥物食品管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 於2013年12月17日發佈關於治療注意力缺失過動症 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 藥物—中樞神經興奮劑methylphenidate，在極少數的個案可能會引起『異常性陰莖持續勃起 (priapism)』。異常性陰莖持續勃起是指患者會經歷伴隨疼痛的持續勃起狀態，而此狀態是沒有任何性刺激所引起的。FDA根據最近的文獻回顧結果更新了methylphenidate的仿單及病人用藥須知，包括罕見但嚴重的異常性陰莖持續勃起的風險。服用methylphenidate藥物後，若持續勃起超過4小時應立即就醫治療，如果不立刻治療，恐會導致陰莖永久性傷害。

在1997至2012年共有15例服用methylphenidate藥物後出現異常陰莖勃起的案例通報，除一名病人的年齡未知外，平均年齡為12.5歲（範圍8至33歲）。在這些患者中，有些是服用methylphenidate劑量增加導致異常勃起；有些是要暫時停藥，但停藥速度過快，或是兩次給藥間隔過長，或想要永久停藥而造成。有些病人需住院治療，其中兩名需手術介入治療：一名患者分流放置 (shunt placement)，而另一名需要做陰莖海綿體針頭穿刺抽血。

常用來治療注意力缺失過動症有中樞神經興奮劑methylphenidate及選擇性正腎上腺素再回收抑制劑 (Selective norepinephrine reuptake inhibitor, NRI) atomoxetine，是非中樞神經興奮劑藥物。因methylphenidate有引起異常性陰莖持續勃起的風險，一些醫師會考慮改用Strattera (atomoxetine)，然而atomoxetine也與兒童、青少年、成人的異常勃起有關，資料顯示較服用methylphenidate者似乎更常見，但現無足夠的資料可得知哪一類藥物發生異常性陰莖持續勃起機率較高。FDA也提醒從methylphenidate換藥成atomoxetine時必須謹慎小心。

Amphetamine也用於治療注意力缺失過動症，FDA指出目前有收到4例服用amphetamine導致異常性陰莖持續勃起的報告。然而，因為這4名患者也有使用其他可能引起異常性陰莖持續勃起的藥物，所以目前也不能確定是否為amphetamine所引起的。

異常性陰莖持續勃起可發生於任何年齡的男性，當血液積聚在陰莖時，導致異常持久且有時是伴隨疼痛的持續勃起狀態。尤其尚未進入青春期的兒童，可能無法識別疾病的問題或是感到尷尬不敢告訴任何人。本項藥物不良反應，雖然罕見但可能會導致嚴重傷害，因此醫療人員應教導使用此藥之患者及其照護者，了解陰莖異常勃起的徵兆和症狀，與及時尋求醫療治療處理的重要性。

貳、本院備藥品項

Ritalin tab (管3) (Methylphenidate 10mg)

Concerta OROS tab (管3) (Methylphenidate 18mg)

參、參考資料

FDA Drug Safety Communication: FDA warns of rare risk of long-lasting erections in males taking methylphenidate ADHD medications and has approved label changes. US Food and Drug Administration. FDA Safety Information. Available at <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm378876.htm> Accessed 12/17/2013