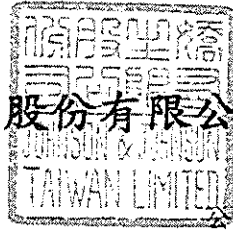


嬌生股份有限公司 函



公司地址：台北市民生東路三段2號11樓

傳 真：(02) 2593-9000

電 話：(02) 2593-9888

105 台北市松山區南京東路4段126號10樓

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國一一四年四月十日

發文字號：(一一四)台嬌字第0049號

附件：追蹤版仿單

主旨：煩請 貴公司代為發函至各醫療院所，函文如下：

主旨：函告本公司產品衛署藥輸字第 023999 號、衛署藥輸字第 023880 號「專思達®長效錠 27 毫克 Concerta® Extended Release Tablets 27 mg、專思達®長效錠 36 毫克 Concerta® Extended Release Tablets 36 mg」仿單變更事宜，請查照

說明：

- 一、 本公司產品衛署藥輸字第 023999 號、衛署藥輸字第 023880 號「專思達®長效錠 27 毫克 Concerta® Extended Release Tablets 27 mg、專思達®長效錠 36 毫克 Concerta® Extended Release Tablets 36 mg」仿單變更。版號變更為 v2401，變更內容如下表，並請參閱新版仿單。

產品	包裝內容	目前版號	新版號	內碼 (PCC code)	變更內容	預計到市場時間
Concerta 27mg	仿單	v2201	v2401	10273204	請參閱追蹤修訂版 [安全性更新]	批號: 25CG645 預計 2025 年 6 月
Concerta 36mg						批號: 25CG687 預計 2025 年 6 月

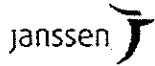
二、 隨函檢附相關附件如下：

1. TFDA 核准函
2. [追蹤版] 中文仿單 PI_Concerta_USPI Oct2023_v2401

三、 上開更新資料業已生效。特此通知懇請 貴院持續支持與愛護，無任感荷。

嬌生股份有限公司

負責人 古佳威



專思達®長效錠

Concerta® Extended Release Tablets

18 毫克	18 mg	衛署藥輸字第 023731 號
27 毫克	27 mg	衛署藥輸字第 023999 號
36 毫克	36 mg	衛署藥輸字第 023880 號
54 毫克	54 mg	衛署藥輸字第 024229 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箋簽為之

警語：濫用、誤用與成癮藥物依賴性

CONCERTA® 容易被濫用和誤用，可能導致物質使用疾患，包括成癮。誤用和濫用中樞神經系統興奮劑（包括 CONCERTA®）可能造成用藥過量和死亡〔請詳見 (9) 過量說明段〕，且這種風險隨著較高劑量或未經核准的給藥方式（例如鼻吸或注射）而增加。

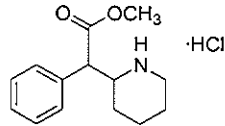
在開立 CONCERTA® 處方之前，評估每位病人濫用、誤用與成癮的風險。教育病人及其家人了解這些風險、正確儲存藥品以及妥善處理任何未使用的藥品。在整個 CONCERTA® 治療過程中，重複評估每位病人濫用、誤用與成癮的風險，並經常監測濫用、誤用與成癮的徵兆和症狀〔請詳見 (5.1.1, 5.2) 警語及注意事項說明段〕。有藥物依賴性或酗酒史的病人服用 CONCERTA® 時應小心謹慎。慢性藥物濫用會導致藥物耐受性及心理性依賴顯著地伴隨不同程度的異常行為。服藥可能會發生精神病發作，尤其會發生在注射性的藥物濫用後。由於可能會發生嚴重的憂鬱症，因此於藥物濫用的戒斷期間須仔細監督。長期性用藥後的停藥也許會暴露出潛在性疾病的症狀，因此需要進一步追蹤。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

CONCERTA® (methylphenidate HCl) 緩釋劑型錠劑有 18 mg、27 mg、36 mg 及 54 mg 四種劑量。

CONCERTA® 是一種中樞神經系統興奮劑。CONCERTA® 錠劑有四種不同劑量。每類每日服用一次的口服緩釋劑型錠劑內含 18、27、36 及 54 mg 的 methylphenidate HCl（依據美國藥典 USP）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 $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ 。其化學結構式為：



Methylphenidate HCl (依據美國藥典 USP) 是白色、無味結晶粉末。其溶液經石蕊試紙測試為酸性。易溶於水以及甲醇，可溶於酒精，極微溶於氯仿以及丙酮。分子量為 269.77。

製劑成分及作用方式

CONCERTA[®] 利用滲透壓以控制 methylphenidate HCl 的釋放速度。這項系統以傳統錠劑為外形，由含有快速釋放型藥物為外衣的半滲透膜包覆著滲透性的活性三層內核所組成。活性三層內核的組成是兩層包含藥物和賦形劑的藥物層以及一層包含滲透性活性成份的推藥層。在錠劑尾端的藥物層有一個由精密雷射鑽孔的孔洞。當在有水的環境下，例如胃腸道中，藥物外衣會在一小時之內溶離以提供起始劑量的 methylphenidate。水份經由這層膜滲透至錠劑的內核，導致滲透性活性聚合物之賦形劑膨脹，讓 methylphenidate 通過該孔洞釋放出去。這層膜藉由水分進入錠劑內核的方式控制速度，也就是控制藥物的釋出。更進一步地在接下來的 6-7 小時時間內，從此系統中釋放藥物的速度隨著時間而增加，這是因為兩層的 CONCERTA[®] 藥物層間之藥物濃度梯度建立及變化之故。錠劑中的生物惰性成分在通過胃腸道的過程中仍然保持完整且與不可溶之藥核成份一起以錠劑藥殼的外形隨著糞便排除。在某些情形下，特別是在運用數位科技的情況下，CONCERTA[®] 緩釋劑型錠劑可在腹部 X 光檢查下看到。

1.2 賦形劑

CONCERTA[®] 亦內含以下賦形劑：

Drug layer1:

polyethylene oxide 200K

povidone (K29-32)

succinic acid

stearic acid

BHT,FCC

*27mg、54mg: Ferric oxide, red

Drug layer2:

polyethylene oxide 200K

povidone (K29-32)

succinic acid

stearic acid

BHT,FCC

Ferric oxide ,yellow

*18mg、36mg: Ferric oxide, yellow

Push layer:

polyethylene oxide 7000K

sodium chloride

povidone K29-32
BHT,FCC
stearic acid
ferric oxide ,green PB-1581

Membrane:
cellulose acetate
poloxamer 188

Drug overcoat:
HPMC 2910
phosphoric acid

Color Overcoat:
*18mg: Opadry II, Yellow
*27mg: Opadry II, Gray
*36mg: Opadry II, White
*54mg: Opadry II, Red

Clear Overcoat:
Opadry, Clear
Carnauba wax

Printing:
Ink, Opacode water-based black

1.3 劑型
持續性藥錠。

1.4 藥品外觀
18 毫克錠劑為黃色且鏤刻有「alza 18」字樣；27 毫克錠劑為灰色且鏤刻有「alza 27」字樣；36 毫克錠劑為白色且鏤刻有「alza 36」字樣；54 毫克錠劑為紅褐色且鏤刻有「alza 54」字樣。

2 適應症
治療 6 歲(含)以上及 65 歲(含)以下患有注意力不足過動症之兒童、青少年及成人病人。

~~已經有對照臨床試驗支持 CONCERTA[®]治療 ADHD 的療效。臨床試驗是六至十七歲兒童及青少年以及十八至六十五歲符合 DSM-IV 之 ADHD 診斷標準為試驗對象。~~

~~當採取單獨矯正措施證實不足的情況下,CONCERTA[®]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-IV 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。~~

~~CONCERTA[®]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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 治療前篩檢

在使用 CONCERTA® 治療病人之前，評估：

- 是否有心臟病（即仔細詢問病史、猝死或心室性心律不整家族史以及身體檢查）〔請詳見 (5.1.2) 警語及注意事項說明段〕。
- 在開始使用 CONCERTA® 之前，針對不自主的動作或聲音或妥瑞氏症，對病人進行家族史及臨床評估〔請詳見 (5.1.14) 警語及注意事項說明段〕。

3.1.2 一般用藥資訊建議劑量

~~因服藥十二小時後仍有療效，故病人應於每天早上空腹或用完早餐後服用 CONCERTA® 一次，並與開水完全吞服，切記不要咀嚼、剝半或壓碎〔請詳見 (14) 病人使用須知說明段〕。~~

~~須依病人的需求及反應，個別決定病人的使用劑量。~~ 3.1.23 首度使用

Methylphenidate 的病人

對於目前未服用 Methylphenidate 或其他興奮劑的兒童及青少年病人，CONCERTA® 的建議起始劑量為每日服用 18 毫克，成人則為每日服用 18 或 36 毫克（請詳見「表一」）。

表一：CONCERTA® 建議起始劑量以及劑量範圍

病人年齡	建議起始劑量	劑量範圍
6~12 歲兒童	每日 18 毫克	每日 18-54 毫克
13~17 歲青少年	每日 18 毫克	每日 18-72 毫克
		勿超過 2mg/kg/day
18-65 歲成人	每日 18 或 36 毫克	每日 18-72 毫克

3.1.34 目前使用 Methylphenidate 的病人

對於目前正服用 Methylphenidate 每日 10-60 毫克每日兩次或每日三次的病人，CONCERTA® 的建議劑量請詳見「表二」。建議的劑量是依據目前正在服藥的給藥法與臨床判斷。轉換的劑量不應超過每日 72 毫克。

表二：CONCERTA® 建議 Methylphenidate 給藥法轉換至 CONCERTA® 起始之劑量以及劑量範圍轉換建議

先前 Methylphenidate 的每日劑量	CONCERTA® 建議起始劑量
每日兩次或三次 5 毫克 Methylphenidate	每日早上 18 毫克
每日兩次或三次 10 毫克 Methylphenidate	每日早上 36 毫克
每日兩次或三次 15 毫克 Methylphenidate	每日早上 54 毫克
每日兩次或三次 20 毫克 Methylphenidate	每日早上 72 毫克

其他 Methylphenidate 用藥法：需用臨床判斷來決定起始劑量高低，但仍以每日

72 毫克為劑量之上限範圍。

3.1.45 劑量調整

當病人於低劑量時未達最佳效果時，應間隔每週增加 18 毫克來調整劑量。目前尚未對兒童高於 54 毫克的劑量和青少年高於 72 毫克的劑量進行研究。成人最大劑量每日不得超過 72 毫克。

目前已有 27 毫克的劑量可供希望調整劑量於 18 到 36 毫克的醫師開立處方使用。

3.1.5 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 CONCERTA[®] 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 CONCERTA[®] 長期治療（也就是超過 7 週以上）的效益。臨床醫師若選擇開立 CONCERTA[®] 處方用於長期治療 ADHD，於試驗結束後，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，生活機能還是可能持續進步。病情的改善可能會在暫時性或長期的停藥後持續下去。藥物治療不應亦不需無限期的持續，通常可在青春期間或後停藥。

3.1.6 劑量調降及停藥

如果病情症狀反因用藥而惡化，或有其他不良事件反應發生時應該，調降用藥劑量或是必要時停止使用 CONCERTA[®] 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 CONCERTA[®] 此藥。

4 禁忌

4.1 對 Methylphenidate 過敏者

在病人使用 CONCERTA[®] 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 CONCERTA[®] [請詳見 (8.3) 副作用/不良反應說明段]。

4.2 躁動不安

明顯地焦慮、緊張和躁動不安的病人應禁止服用 CONCERTA[®]，這是因為本藥品可能會加重這些症狀。

4.32 青光眼

青光眼的病人應禁止服用 CONCERTA[®]。

4.4 不自主抽動

屬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 CONCERTA[®] [請詳見 (8.2) 副作用/不良反應說明段]。

4.53 單胺氧化酶抑制劑

當使用單胺氧化酶抑制劑 (MAO-Inhibitor) 治療的期間以及單胺氧化酶抑制劑（可能會導致高血壓危象）停藥後至少 14 天的期間內，病人應禁止服用

CONCERTA[®] [請詳見 (7.1) 交互作用說明段]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 濫用、誤用與成癮

CONCERTA[®] 容易被濫用和誤用。使用 CONCERTA[®] 使個人暴露於濫用和誤用的風險，可能導致物質使用疾患，包括成癮。CONCERTA[®] 可能進入非法通路或運銷，不當移轉用於非醫療用途 [請詳見 (5.2.2) 警語及注意事項說明段]。誤用和濫用中樞神經系統興奮劑 (包括 CONCERTA[®])，可能造成用藥過量和死亡 [請詳見 (9) 過量說明段]，且這種風險隨著較高劑量或未經核准的給藥方式 (例如鼻吸或注射) 而增加。

在開立 CONCERTA[®] 處方之前，評估每位病人濫用、誤用與成癮的風險。教育病人及其家人了解這些風險、正確儲存藥品以及妥善處理任何未使用的藥品。在整個 CONCERTA[®] 治療過程中，重複評估每位病人濫用、誤用與成癮的風險，並經常監測濫用、誤用與成癮的徵兆和症狀。

5.1.2 對患有嚴重心臟病病人的風險心血管反應

患有結構性心臟異常或其他嚴重心臟病的病人，在接受注意力不足過動症的建議劑量之中樞神經系統興奮劑治療後，曾有猝死的報告。

避免使用 CONCERTA[®] 於下列病人：已知結構性心臟異常、心肌病變、嚴重心律不整、冠狀動脈疾病或其他嚴重心臟病、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。

5.1.3 高血壓及心率先升高其他心血管疾病

中樞神經系統興奮劑可能會導致血壓 (平均增加約 2 至 4 毫米汞柱) 和心率 (平均每分鐘增加約 3 至 6 次) 升高。有些病人可能會升高較多。

針對高血壓和心跳過速，監測所有接受 CONCERTA[®] 治療的病人。

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 [請詳見 (8.2.5) 副作用/不良反應 說明段] 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。

5.1.24 精神方面不良反應

先前的精神疾病加劇

中樞神經系統興奮劑可能會加劇原有精神失調病人的行為障礙和思維障礙症狀。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。

雙相情緒障礙症病人躁症發作的誘發雙極性精神障礙(躁鬱症)

中樞神經系統興奮劑可能會引起病人躁症發作或混合型發作。在開始

CONCERTA[®]治療之前，篩檢病人發生躁症發作的危險因子（例如：憂鬱症狀的共病或病史，或自殺、雙相情緒障礙症或憂鬱症的家族史）。須特別注意以興奮劑治療具有雙極性情感障礙共病的 ADHD 病人，因為須考慮會有引起混合性/狂躁症發作的可能性。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情感障礙的危險性。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族病史。

新出現的精神或狂躁症狀

中樞神經系統興奮劑在建議劑量下可能會導致先前沒有精神疾患或躁症病史的病人出現精神或躁症症狀（例如幻覺、妄想性思考或躁症）。在對多項短期、安慰劑對照中樞神經系統興奮劑研究進行的合併分析中，中樞神經系統興奮劑治療的病人中約 0.1% 出現精神或躁症症狀，而安慰劑治療的病人為 0%。如果出現此類症狀，考慮停止使用 CONCERTA[®]。對於先前沒有精神疾患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起的精神或狂躁症狀，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。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 這數週以上的病人，於 3482 位中有 1 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。

5.1.53 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。

5.1.64 陰莖勃起異常

在成人及兒童及成人男性病人中都曾有在使用 methylphenidate 產品(包括 CONCERTA[®])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〔請詳見 (8.3) 副作用/不良反應說明段〕。陰莖勃起異常並非剛開始使用藥物 methylphenidate 就會發生，而是在使用藥物 methylphenidate 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 methylphenidate 停藥期間(短暫停藥或完全停藥期間)。

接受 CONCERTA[®] 治療的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。

5.1.57 周邊血管病變，包括雷諾氏症候群

用於治療 ADHD 的中樞神經系統興奮劑(包括 CONCERTA[®])可能會引發周邊血管病變，包括雷諾氏症候群。其徵候兆與症狀通常都是陣發而輕微；不過，仍可能發生罕見的後遺症，包括手指潰瘍及/或軟組織損害。根據上市後的通報，在所有年齡群中都曾於整個療程的不同時間及中樞神經興奮劑的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。其徵候兆與症狀在降低劑量或停藥止使用中樞神經興奮劑後通常都可獲得改善。在使用 CONCERTA[®] 治療 ADHD 用的興奮劑治療期間，必須仔細觀察手指的變化。接受 CONCERTA[®] 治療且出現周邊血管病變徵兆或症狀的某些病人，可能必須進行進一步的臨床評估(如轉介風濕科)。

5.1.68 兒童病人的長期生長抑制

中樞神經系統興奮劑與兒童病人的體重減輕及生長速度遲緩有關。

對於隨機分配至 methylphenidate 治療組或非藥物治療組超過 14 個月的 7 至 10 歲兒童之身高和體重皆須仔細追蹤；如同在 10 至 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中看到，於實際醫療執業環境及狀況下的次群體分析顯示，持續性服藥無服用 methylphenidate (也就是每週 7 天治療，達一整年)的兒童病人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覆的現象(growth rebound)。密切監測接受 CONCERTA[®] 治療的兒童病人的生長狀況(體重及身高)。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，如果兒童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。

5.1.79 視力障礙

興奮劑治療曾有眼睛調節作用困難以及視力模糊的案例通報。

5.1.108 胃腸阻塞的可能性

由於 CONCERTA[®] 錠劑在胃腸道內不會變形且不會看到外型改變，通常 CONCERTA[®] 不可使用於先前有嚴重胃腸狹窄(病理性或醫源性，例如：食道運動障礙、小腸發炎疾病、因粘黏或通過時間縮短導致之短腸症、有腹膜炎病史、纖維性囊腫、慢性假性腸道阻塞、梅克爾氏憩室症)的病人。極少數的報告曾指出阻塞症狀與已知狹窄部位的病人攝取不變形之控釋劑型有相關。由於本錠劑的緩釋設計，CONCERTA[®] 僅能用於可吞服整粒藥物的病人[請詳見(14)病人使用須知說明段]。

5.1.911 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。

5.1.12 急性隅角閉鎖型青光眼

與 methylphenidate 治療相關的急性隅角閉鎖型青光眼的報告有限。儘管機轉尚不清楚，但有急性隅角閉鎖型青光眼風險(例如，嚴重遠視的病人)且接受 CONCERTA[®] 治療的病人，應由眼科醫師進行評估。

5.1.13 眼內壓升高及青光眼

有報告指出眼內壓(IOP)升高與 methylphenidate 治療有關〔請詳見 (8.3) 副作用/不良反應說明段〕。

5.1.14 不自主的動作和聲音以及妥瑞氏症的惡化

中樞神經系統興奮劑 (包括 methylphenidate)，與不自主的動作和聲音的發作或加劇有關〔請詳見 (8.3) 副作用/不良反應說明段〕，也曾有妥瑞氏症惡化的報告。在開始使用 CONCERTA[®] 之前，評估家族史並對病人進行不自主抽動或妥瑞氏症的臨床評估。針對不自主抽動或妥瑞氏症的發生或惡化，定期監測接受 CONCERTA[®] 治療的病人。依監測狀況視臨床需求，停止治療。

5.1.15 自殺行為和意念

上市後研究報告已有發生服用 ADHD 藥物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 與共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，包含授予初始治療劑量、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。

5.2 藥物濫用及依賴性

5.2.1 管制藥品

依據台灣的管制藥品管理條例，CONCERTA[®]所含的 methylphenidate 屬於第三級管制藥品。

5.2.2 濫用

CONCERTA[®]一如紅框警語的說明，有藥物依賴性或酗酒史的病人服用 CONCERTA[®]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，尤其合發生在注射性的藥物濫用後。容易被濫用和誤用，可能導致物質使用疾患，包括成癮〔請詳見 (5.1.1) 警語及注意事項說明段〕。CONCERTA[®]可能進入非法通路或運銷，不當移轉用於非醫療用途。

濫用是指蓄意且目的非治療而是為達到想要的心理或生理效果的使用藥品，即使是單次使用，也屬於濫用。誤用是指個人蓄意且目的為治療的藥品使用，但未遵循醫療專業人員處方之方式，或使用他人的藥品。藥癮是一系列行為、認知和生理現象，可能包括強烈渴望使用藥品、難以控制的使用藥品（例如：儘管產生有害後果仍持續使用藥品、將使用藥品優先於其他活動以及義務），以及可能的耐藥性或生理依賴性。

濫用和濫用 methylphenidate 可能會導致心率、呼吸頻率或血壓升高、出汗、瞳孔放大、過動症、焦躁不安、失眠、食慾降低、失去協調性、顫抖、皮膚潮紅、嘔吐和/或腹痛。伴隨中樞神經系統興奮劑的濫用和/或誤用，也觀察到焦慮、精神病、敵意、攻擊性和自殺或殺人意念。濫用和濫用中樞神經系統興奮劑 (包括 CONCERTA[®])，可導致用藥過量和死亡〔請詳見 (9) 過量說明段〕，且這種風險隨著較高劑量或未經核准的給藥方法（例如鼻吸或注射）而增加。

在兩項安慰劑對照組的人類濫用潛在性研究中，於有娛樂用興奮劑 (recreational stimulant) 使用史的受試者比較 CONCERTA[®]單一口服劑量與快速釋放型 methylphenidate (IR MPH) 單一口服劑量以評估相對濫用潛在性。針對這項評估的

目的，各項主觀評估的反應都限定為投藥後最初 8 小時內的最大影響。

在其中一項研究中(n=40)，和安慰劑相比較，CONCERTA[®] (108毫克)與60毫克IR MPH在五項意味濫用潛在性的主觀評估中都會引起統計學上明顯較大的反應。

不過，在兩種活性藥物之間的比較中，CONCERTA[®] (108毫克)在結果為有影響(positive)之主觀評估中所引起的反應並不一致，有些和60毫克IR MPH所引起的反應在統計學上沒有差異(濫用潛在性、藥物喜好度、安非他命、以及Morphine Benzedrine Group [欣快感])，有些則是在統計學上低於60毫克IR MPH所引起的反應(興奮性欣快感)。

在另一項研究中(n=49)，和安慰劑相比較，兩種劑量的CONCERTA[®] (54毫克與108毫克)與兩種劑量的IR MPH (50毫克與90毫克)在這項研究所採用的兩種主要量表中(藥物喜好度、欣快感)都會引起統計學上明顯較大的反應。將兩種劑量的CONCERTA[®] (54毫克與108毫克)分別和IR MPH (50毫克與90毫克)進行比較

時，CONCERTA[®]在這兩種主要量表中所引起的主觀性反應在統計學上明顯低於IR MPH。CONCERTA[®] (108毫克)在這兩種主要量表中所引起的反應和IR MPH (50毫克)所引起的反應在統計學上並沒有差異。由於CONCERTA[®]錠劑中的methylphenidate總量只有22%可自藥物外衣快速釋放，因此應將各劑量所引起之主觀性反應的差異納入考慮〔請詳見 (1.1) 性狀說明段〕。

雖然這些發現顯示，在約略相同的MPH劑量下和IR MPH相比較時，CONCERTA[®]在意味濫用潛在性之主觀評估中所引起的反應相對較低，但這些發現與CONCERTA[®]在社會中之濫用潛在性的關聯性仍然不明。

5.2.3 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。~~生理依賴性

CONCERTA[®]可能會產生生理依賴性。生理依賴性是由於重複使用藥品而產生的生理適應結果而形成的一種狀態，表現為突然停藥或顯著減少藥品劑量後的戒斷徵兆和症狀。

長期使用中樞神經系統興奮劑(包括 CONCERTA[®])後突然停藥或減少劑量後出現的戒斷徵兆和症狀包括情緒煩躁、憂鬱、疲勞、生物且不愉快的夢、失眠或嗜睡、食慾增加和精神運動遲滯或激躁。

耐藥性

CONCERTA[®]可能會產生耐藥性。耐藥性是一種生理狀態，其特徵是重複給藥後對藥品的反應減弱(即需要更高劑量的藥品才能產生與曾經以較低劑量獲得的相同效果)。

6 特殊族群注意事項

6.1 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 30mg/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 CONCERTA[®] 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露量大約是臨床試驗中健康自願者和病人其 CONCERTA[®] 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 CONCERTA[®] 才能於懷孕時期使用。

待產及分娩

CONCERTA[®] 在人類待產及分娩上的作用仍不清楚。

6.2 哺乳

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 CONCERTA[®] 的授乳婦女要小心謹慎。

對授乳期雌性大鼠投予 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。

6.4 小兒

六歲以下兒童不應使用 CONCERTA[®]，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。

6.5 老年人

CONCERTA[®] 尚未進行年齡超過 65 歲病人之研究。

7 交互作用

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 CONCERTA[®] [請詳見 (4.5.3) 禁忌說明段]。

7.2 血管加壓劑

由於可能會增加血壓，CONCERTA[®] 與血管加壓劑併用時應小心使用 [請詳見 (5.1.4.3) 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、抗癲癇藥（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）。

7.4 鹵化麻醉劑 (Halogenated Anesthetics)

同時使用鹵化麻醉劑和 CONCERTA[®] 可能會增加手術期間血壓及心率突然升高的風險。手術當天接受麻醉治療的病人應監測血壓並避免使用 CONCERTA[®]。

7.5 Risperidone

Methylphenidate 和 risperidone 合併使用，當其中一種或是兩者藥物的劑量有所改變時（無論是增加還是減少），可能會增加錐體外症狀 (extrapyramidal symptoms, EPS) 的風險。應監測 EPS 的徵兆。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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：

- 濫用、誤用與成癮藥物依賴性 [請詳見紅框警語說明段、(5.1.1) 警語及注意事項說明段]
- 對 Methylphenidate 過敏 [請詳見 (4.1) 禁忌說明段]
- 躁動不安 [請詳見 (4.2) 禁忌說明段]
- 青光眼 [請詳見 (4.3.2) 禁忌說明段]
- 不自主抽動 [請詳見 (4.4) 禁忌說明段]
- 單胺氧化酶抑制劑 [請詳見 (4.3.3) 禁忌及 (7.1) 交互作用說明段]
- 對患有嚴重心血管病病人的風險反應 [請詳見 (5.1.4.2) 警語及注意事項說明段]
- 血壓及心率升高 [請詳見 (5.1.3) 警語及注意事項說明段]
- 精神方面不良反應 [請詳見 (5.1.24) 警語及注意事項說明段]
- 癲癇 [請詳見 (5.1.35) 警語及注意事項說明段]
- 陰莖勃起異常 [請詳見 (5.1.46) 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 (5.1.7) 警語及注意事項說明段]
- 兒童病人的長期生長抑制 [請詳見 (5.1.68) 警語及注意事項說明段]
- 視力障礙 [請詳見 (5.1.72) 警語及注意事項說明段]
- 胃腸阻塞的可能性 [請詳見 (5.1.810) 警語及注意事項說明段]
- 血液監測 [請詳見 (5.1.911) 警語及注意事項說明段]
- 急性隅角閉鎖型青光眼 [請詳見 (5.1.12) 警語及注意事項說明段]
- 眼內壓升高及青光眼 [請詳見 (5.1.13) 警語及注意事項說明段]
- 不自主的動作和聲音以及妥瑞氏症的惡化 [請詳見 (5.1.14) 警語及注意事項說明段]

在雙盲臨床試驗中，於兒科病人中（兒童及青少年）最常見的不良反應（>5%）為上腹部疼痛。在雙盲臨床試驗中，於成人病人中最常見的不良反應（>5%）為食慾降低、頭痛、口乾、噁心、失眠、焦慮、頭暈、體重下降、易怒、及多汗 [請詳見 (8.2.1) 副作用/不良反應說明段]。

不管是在兒科或成人的臨床試驗中，與停藥有關最常見的不良反應（≥1%）為焦慮、易怒、失眠及血壓增加 [請詳見 (8.2.3) 副作用/不良反應說明段]。

CONCERTA®的發展計畫共包括受試者總人數為 3906 人。於 6 個對照組臨床試驗以及 11 個開放性標記臨床試驗中評估患有 ADHD 的兒童、青少年及成年人（請詳見「表三」）。於收集不良事件、生命徵象、體重、心電圖及理學檢查和檢驗分析的資料中評估藥物的安全性。

表三：雙盲及開放性臨床試驗中 CONCERTA®的使用

病人族群	樣本數	劑量範圍
兒童	2216	每日 18-54 毫克
青少年	502	每日 18-72 毫克
成人	1188	每日 18-108 毫克

試驗期間的不良事件主要是由一般性詢問及試驗主持人依照自己的醫療用語紀錄所獲得，隨後評估個體經歷不良事件的比例，所有的事件皆使用 MedDRA 專業術語進行標準化的分類。

各種列出的不良事件之頻率代表經歷過治療引起之不良事件的個體（每位個體至少經歷過一次）的比例。如果事件是第一次出現或是接受治療後惡化是發生在試驗基期評估後，就會被視為是治療引起的。

以下一整段落是通報的藥物不良反應。藥物不良反應是指在綜合性評估下，被認為與使用 CONCERTA[®]有合理關聯性的不良事件。與 CONCERTA[®]的因果關係通常無法可靠地建立於個案上。此外，由於臨床試驗是在迥然不同的條件下執行，在一項臨床試驗中觀察到的藥物不良反應發生率無法直接與另一個臨床試驗的藥物不良反應發生率作比較，因此可能無法反映出在臨床診療作業上實際觀察到的發生率。

8.2 臨床試驗經驗

8.2.1 在雙盲、安慰劑對照組臨床試驗中所觀察到常見的藥物不良反應

不管是在兒科或成人雙盲試驗的藥物不良反應表格中所標示的藥物不良反應，在這兩個族群中皆可能有一定的相關程度。

兒童及青少年

「表四」列出在 4 項雙盲、安慰劑對照組臨床試驗中，以 CONCERTA[®]治療的兒童及青少年病人，其發生率為 1% 或更多的藥物不良反應。

表四：在 4 項雙盲、安慰劑對照組臨床試驗中，以 CONCERTA[®]治療的兒童及青少年病人，其發生率為 ≥1% 的藥物不良反應

系統器官分類 藥物不良反應	CONCERTA [®] 組 (n=321) %	安慰劑組 (n=318) %
胃腸道異常		
上腹部疼痛	6.2	3.8
嘔吐	2.8	1.6
一般性異常及投藥部位異常		
發燒	2.2	0.9
感染		
鼻咽炎	2.8	2.2
神經系統異常		
頭暈	1.9	0
精神異常		
失眠*	2.8	0.3
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常		
咳嗽	1.9	0.9
口咽痛	1.2	0.9

* 入睡困難(CONCERTA[®]=0.6%)與失眠(CONCERTA[®]=2.2%)這兩種術語合併為失眠。

成人

「表五」列出在 2 項雙盲、安慰劑對照組臨床試驗中，以 CONCERTA[®]治療的成人病人，其發生率為 1% 或更多的藥物不良反應。

表五：在 2 項雙盲、安慰劑對照組臨床試驗中，以 CONCERTA[®]治療的成人病人，其發生率為 ≥1% 的藥物不良反應*

	CONCERTA [®] 組	安慰劑組
--	-------------------------	------

系統器官分類	(n=415) %	(n=212) %
藥物不良反應		
心臟異常		
心搏過速	4.8	0
心悸	3.1	0.9
耳朵及迷路異常		
眩暈	1.7	0
眼睛異常		
視力模糊	1.7	0.5
胃腸道異常		
口乾	14.0	3.8
噁心	12.8	3.3
消化不良	2.2	0.9
嘔吐	1.7	0.5
便秘	1.4	0.9
一般性異常及投藥部位異常		
易受刺激	5.8	1.4
感染		
上呼吸道感染	2.2	0.9
檢查		
體重減輕	6.5	3.3
代謝及營養異常		
食慾不振	25.3	6.6
厭食	1.7	0
骨骼肌及結締組織異常		
肌肉繃緊	1.9	0
神經系統異常		
頭痛	22.2	15.6
頭暈	6.7	5.2
手腳顫抖	2.7	0.5
感覺異常	1.2	0
鎮靜	1.2	0
緊張性頭痛	1.2	0.5
精神異常		
失眠	12.3	6.1
焦慮	8.2	2.4
入睡困難	4.3	2.8
情緒低落	3.9	1.4

神經質	3.1	0.5
不安	3.1	0
激躁	2.2	0.5
攻擊行為	1.7	0.5
磨牙	1.7	0.5
憂鬱	1.7	0.9
性慾降低	1.7	0.5
情感波動	1.4	0.9
急性譫妄	1.2	0.5
緊張	1.2	0.5
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常		
口咽痛	1.7	1.4
皮膚及皮下組織異常		
多汗	5.1	0.9

*劑量最高到達 108 毫克

8.2.2 在 CONCERTA® 臨床試驗中所觀察到其他的藥物不良反應

本段落列出了在雙盲試驗中接受 CONCERTA® 治療之受試者所通報但不符合表四或表五之列入標準的不良反應，以及在開放性標記臨床試驗及上市後臨床試驗中接受 CONCERTA® 治療之受試者所通報的所有不良反應。

血液及淋巴系統異常：白血球減少

眼睛異常：調節障礙、乾眼

血管異常：熱潮紅

胃腸道異常：腹部不適、腹部痛、腹瀉

一般性異常及投藥部位異常：無力、疲勞、緊張不安感、口渴

感染：鼻竇炎

檢查：丙胺酸轉胺酶升高、血壓增加、心跳雜音、心率跳增加升高

骨骼肌及結締組織異常：肌肉痙攣

神經系統異常：昏睡、精神運動性過動、嗜睡

精神異常：憤怒、過度警戒、情緒改變、情緒轉換、恐慌發作、睡眠異常、流淚、不自主抽動

生殖系統及乳房異常：勃起功能障礙

呼吸道、胸腔及縱膈腔異常：呼吸困難

皮膚及皮下組織異常：皮疹、紅斑疹

血管異常：高血壓

8.2.3 因藥物不良反應導致的停藥

在 4 項兒童及青少年的安慰劑對照組臨床試驗中，有 2 位 CONCERTA® 治療的病人 (0.6%) 因發生不良反應而停藥，包括情緒低落 (1 位，0.3%) 及頭痛和失眠 (1 位，0.3%)；而安慰劑組則有 6 位 (1.9%)，包括頭痛和失眠 (1 位，0.3%)、易怒 (2 位，0.6%)、頭痛 (1 位，0.3%)、精神運動性過動 (1 位，0.3%) 以及不自主抽動 (1 位，0.3%)。

在 2 項成年人的安慰劑對照組臨床試驗中，有 25 位 CONCERTA® 治療的病人

(6.0%) 及 6 位安慰劑組的病人 (2.8%) 因為藥物不良反應而停藥。以 CONCERTA[®] 治療的病人，其發生率 >0.5% 的藥物不良反應包括焦慮 (1.7%)、易怒 (1.4%)、血壓增加 (1.0%) 及神經質 (0.7%)；在安慰劑組的病人中，血壓增加和情緒低落有 >0.5% 的發生率 (0.9%)。

在 11 項兒童、青少年及成人的開放性標記臨床試驗中，有 266 位 CONCERTA[®] 治療的病人 (7.0%) 因為藥物不良反應而停藥。其發生率 >0.5% 的藥物不良反應包括失眠 (1.2%)、易怒 (0.8%)、焦慮 (0.7%)、食慾不振 (0.7%) 及不自主抽動 (0.6%)。

8.2.4 不自主抽動

在一項長期的非對照組試驗中 (n=132 位兒童)，於經過 27 個月的 CONCERTA[®] 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則為 9 個月。

8.2.45 血壓及心跳增加率升高

在兒童的實驗室教室臨床試驗 (試驗 1 及試驗 2) 中，相較於安慰劑組，CONCERTA[®] 一天一次及 methylphenidate 一天三次這兩組皆會增加平均休息時脈搏達每分鐘 2-6 次且會導致一天中的平均舒張壓及收縮壓約略增加 1-4 毫米汞柱。在青少年的安慰劑對照組臨床試驗 (試驗 4) 中，觀察到 CONCERTA[®] 和安慰劑組之休息時脈搏速率自試驗基期開始至雙盲試驗期結束的平均增加值分別為每分鐘 5 次和每分鐘 3 次；而 CONCERTA[®] 治療組和安慰劑組之血壓自試驗基期開始至雙盲試驗期結束的平均增加值分別為 0.7 和 0.7 毫米汞柱 (收縮壓) 以及 2.6 和 1.4 毫米汞柱 (舒張壓)。在成人的安慰劑對照組臨床試驗 (試驗 6) 中，CONCERTA[®] 治療組之站立時脈搏速率自試驗基期開始至雙盲治療期結束的平均增加值為每分鐘 3.9 至 9.8 次，並與劑量相關，相較於安慰劑組為每分鐘 2.7 次；而 CONCERTA[®] 治療組之站立時血壓自試驗基期開始至雙盲治療期結束的平均變化值範圍為 0.1 至 2.2 毫米汞柱 (收縮壓) 以及 -0.7 至 2.2 毫米汞柱 (舒張壓)，安慰劑組則為 1.1 毫米汞柱 (收縮壓) 以及 -1.8 毫米汞柱 (舒張壓)。

在另一項成人的安慰劑對照組臨床試驗 (試驗 5) 中，觀察到 CONCERTA[®] 治療組和安慰劑組之休息時脈搏速率自試驗基期開始至雙盲治療期結束的平均變化值分別為每分鐘 3.6 次和每分鐘 -1.6 次；而 CONCERTA[®] 治療組和安慰劑組之血壓自試驗基期開始至雙盲試驗期結束的平均變化值分別為 -1.2 和 -0.5 毫米汞柱 (收縮壓) 以及 1.1 和 0.4 毫米汞柱 (舒張壓) [請詳見 (5.1.43) 警語及注意事項說明段]。

8.3 上市後經驗

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、眼內壓升高、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、蕁麻疹、其他搔癢、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、肝臟酵素增加、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、自主的動作和聲音

精神異常：定向感障礙、幻覺、聽幻覺、視幻覺、狂躁躁症、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

9 過量

9.1 過量的臨床影響徵候和症狀

中樞神經系統興奮劑過量的特徵是具有以下擬交感神經作用：

- 心血管影響包括心跳過速、高血壓或低血壓。血管痙攣、心肌梗塞或主動脈剝離可能會導致心因性猝死。可能會出現章魚壺心肌症。
- 中樞神經系統影響包括精神運動性激躁、混亂和幻覺。可能會發生血清素症候群、癲癇、腦血管事件和昏迷。
- 可能會出現危及生命的高熱（溫度高於 104°F）和橫紋肌溶解症。
CONCERTA[®]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、急性譫妄、幻覺（聽幻覺及/或視幻覺）、多汗、頭痛、發燒、心悸過速、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。

9.2 過量時的建議處置

考慮攝入多種藥品的可能性。治療用藥過量病人時應考慮 CONCERTA[®]的藥物動力學特性。由於 methylphenidate 分佈體積大且代謝迅速，因此透析沒有幫助。

考慮聯繫醫學毒理學家以獲取其他過量處置建議。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 CONCERTA[®]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 CONCERTA[®]會持續釋出 methylphenidate 的因素。

9.3 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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Methylphenidate HCl 是種中樞神經興奮劑，未知其對注意力缺失過動症 (ADHD) 的治療機轉為何，咸認為 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，且會增加這些單胺類被釋放到神經細胞外。

10.2 藥效藥理特性

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。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 非臨床毒理學

10.3.1.1 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，肝胚細胞瘤會增加，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 CONCERTA® 人類最大建議劑量的 30 倍及 4 倍。肝胚細胞瘤是種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 45mg/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 CONCERTA® 人類最大建議劑量的 22 倍及 5 倍。

於對基因毒性致癌物有敏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 至 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 體外小鼠淋巴瘤細胞促進突變分析 (*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核分析之體內試驗 (*in vivo*)，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 CONCERTA® 人類最大建議劑量的 80 倍及 8 倍。

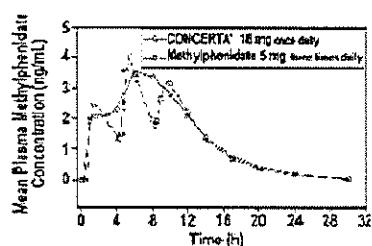
11 藥物動力學特性

吸收

Methylphenidate 極易被吸收。口服 CONCERTA® 後，methylphenidate 血漿濃度會迅速增加，約 1 小時達到起始最高濃度，在隨後 5-9 小時內血漿濃度逐漸增加，其後會開始逐漸降低。所有劑量的 CONCERTA® 達到最高血漿濃度的平均時間將發生在 6-10 小時之間。

每天服用一次 CONCERTA® 可降低每天三次服用速釋型 methylphenidate 所產生之最高濃度和最低濃度之間的上下波動 (請詳見「圖一」)。成人每日一次服用 CONCERTA® 和每日三次服用 Methylphenidate 之相對生體可用率是相當的。

圖一、36 位成人之 Methylphenidate 平均血中濃度。分別為每日一次服用單一劑量的 18 mg CONCERTA[®] 以及每日三次每次間隔 4 小時服用 5 mg 速釋型 methylphenidate。



36 位健康成人每日一次服用 18 mg CONCERTA[®] 和每日三次服用 5 mg methylphenidate 所得到之平均藥物動力學參數總述於「表六」。

表六：健康成人服用單一劑量後之藥物動力學參數 (Mean±SD)

參數	CONCERTA [®] (每日一次 18mg) (n=36)	Methylphenidate (每日三次，每次 5mg) (n=35)
C _{max} (ng/mL)	3.7±1.0	4.2±1.0
T _{max} (h)	6.8±1.8	6.5±1.8
AUC _{inf} (ng·h/mL)	41.8±13.9	38.0±11.0
t _{1/2} (h)	3.5±0.4	3.0±0.5

CONCERTA[®] 的藥物動力學資料是在評估健康成人使用單一劑量以及最高為 144 mg/day 之多劑量（穩定狀態時）後所得。平均半衰期大約為 3.6 小時。單一劑量服用 CONCERTA[®] 及重複劑量每天一次服用 CONCERTA[®] 並未發現有顯著的藥物蓄積情形，顯示其藥物動力學未有所差異。重複劑量每日一次服藥所得到之 AUC 值及 t_{1/2} 與首次服用劑量範圍為 18-144 mg CONCERTA[®] 所得到之值相似。

劑量比例關係

健康成人單一劑量投予 CONCERTA[®] 18、36 及 54mg/day，d-methylphenidate 之 C_{max} 及 AUC_(0-inf) 與劑量成正比，而 l-methylphenidate 之 C_{max} 及 AUC_(0-inf) 增加則不與劑量成比例。服用 CONCERTA[®] 後，左旋異構物 (l-isomer) 之血漿濃度約為 d-isomer 血漿濃度之四十分之一 (1/40)。

在健康成人受試者中，單一劑量及多次劑量每日給予 CONCERTA[®] 54 至 144 mg，總 methylphenidate (MPH) 及其主要代謝物 α-phenyl-piperidine acetic acid (PPAA) 之 C_{max} 及 AUC_{inf} 與劑量成線性正比等量增加。Methylphenidate 的藥物動力學和投予時間點無相關。從劑量 54 至 144mg/day 不論是單一劑量到多劑量，代謝物 PPAA 對原型藥 MPH 的比值均維持不變。

在一個每日給予 18 至 72 mg 於 13 至 16 歲的注意力缺失過動症青少年病人之 CONCERTA[®] 多劑量試驗中，d- 及 total methylphenidate 的平均 C_{max} 以及 AUC_{TAU} 與劑量成正比關係增加。

分佈

於成人及青少年，口服後之 methylphenidate 血漿濃度呈現雙指數函數之衰減。

成人及青少年口服 CONCERTA®後之 methylphenidate 半衰期約為 3.5 小時。

代謝與排除

Methylphenidate 於人類體內主要是經由去酯化作用 (de-esterification) 被代謝成 α -phenyl-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。用被代謝成 PPAA 來評估，成人每日一次服用 CONCERTA®與每日三次服用 methylphenidate 之代謝相似。每天一次單一劑量及每天一次重複劑量服用 CONCERTA®有相似的代謝作用。

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%。

食物效應

病人於高脂肪早餐後服用 CONCERTA®，其藥物動力學或藥效學參數皆無差異。無論是否進食，均未顯示有劑量傾釋的情形。

酒精效應

有一項體外試驗曾探討酒精對 CONCERTA® 18 毫克錠劑劑型之 methylphenidate 釋出特性的影響。在最高 40% 的酒精濃度下，methylphenidate 的釋出量在第一個小時內並無增加的現象。一般認為 18 毫克錠劑的試驗結果也適用於其他現有的錠劑劑量。

特殊族群

性別

於健康成年人，CONCERTA®在男性平均依劑量調整的 $AUC_{(0-inf)}$ 值為 36.7 ng·h/mL，女性為 37.1 ng·h/mL，未發現在性別之間有所差異。

種族

服用 CONCERTA®的成年人，依劑量調整之 $AUC_{(0-inf)}$ 值在不同種族之間是一致的，然而，其受試者人數可能不足以偵測出藥物動力學上之種族差異。

年齡

表面上看起來隨著年齡增加會增加其口服清除率 (CL/F) (青少年會比兒童增加 58%)。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。這支持了較高體重的受試者於相似的劑量下可能會有較低 total methylphenidate 暴露量的理論。

尚未研究 CONCERTA®在六歲以下兒童之藥物動力學。

腎功能不全

沒有 CONCERTA®用於腎功能不全病人之使用經驗。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 CONCERTA®藥物動力學的影響極小。

肝功能不全

沒有 CONCERTA®用於肝功能不全病人之使用經驗。

12 臨床試驗資料

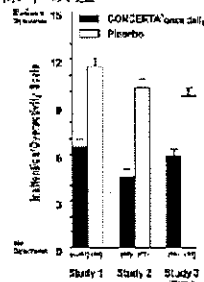
CONCERTA®已於 4 項兒童及青少年之隨機、雙盲、安慰劑對照組臨床試驗以及 2 項成人之雙盲、安慰劑對照組臨床試驗中證明對治療注意力缺失過動症 [符合第四版精神疾病診斷統計手冊 (DSM-IV) 之 ADHD 診斷標準] 有療效。

12.1 兒童

於3項雙盲、標準治療對照組暨安慰劑對照組臨床試驗中，共有416位年齡介於6至12歲之兒童參與。對照組試驗比較每日服用CONCERTA[®]一次（18、36或54 mg）及每日於12小時內服用Methylphenidate三次（每日總計量為15、30或45 mg）與安慰劑於2項單一試驗中心、3週交叉設計的試驗（試驗1及試驗2）以及1項多試驗中心、4週、平行群組作比較的試驗（試驗3）。在這3項臨床試驗中的主要比較對象皆為CONCERTA[®]組相對於安慰劑組。

ADHD的症狀乃是由社區學校的老師以Inattention/Overactivity with Aggression (IOWA) Conner's 評量表加以評估。其中次評量項目Inattention/Overactivity的分數相對於安慰劑組顯示出有統計意義地降低，這在CONCERTA[®]所有三項對照組臨床試驗中的結果都顯示出一致性。「圖二」總述CONCERTA[®]組及安慰劑組於上述三項臨床試驗中的分數。

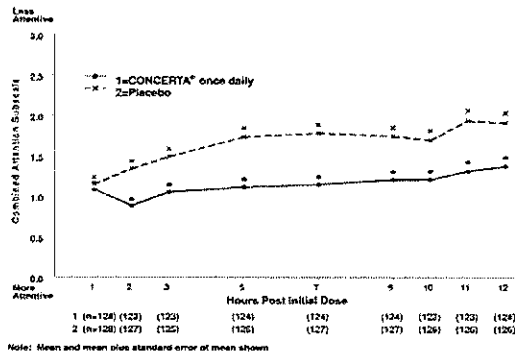
圖二、社區學校的老師IOWA Conner's Inattention/Overactivity 評量表分數。每日服用CONCERTA[®]一次（18、36或54 mg）及安慰劑組。試驗1及試驗2中每個治療組包含有1週的三方交叉試驗。試驗3包含平行群組治療4週且於第4週以最後觀察值推估法（Last Observation Carried Forward）分析的試驗。誤差量（error bars）代表平均值加上平均值之標準誤差。



試驗1及試驗2中，ADHD的症狀乃是由實驗學校的老師以SKAMP*實驗學校評量表加以評估。合併這兩項試驗所得之結果證明在服藥後的12小時之間，CONCERTA[®]組的病人相對於安慰劑組能維持有統計意義地改善注意力及行為。「圖三」總述CONCERTA[®]組及安慰劑組由實驗學校的老師以SKAMP評量表評估的結果。

*Swanson, Kotkin, Agler, M-Fynn & Pelham

圖三、實驗學校的老師以SKAMP評量表評估的結果：（試驗1及試驗2）合併所得之注意力平均值（SEM）。



12.2 青少年

在一項雙盲、多試驗中心、安慰劑對照組臨床試驗中（試驗4），共有177位年齡介於13至18歲之青少年參與最高劑量為72 mg/day (1.4 mg/kg/day) 之試驗，而 CONCERTA[®] 證明對治療注意力缺失過動症有療效。在所有220位參與4週開放性劑量調整期之病人中，有177位受試者在可接受的藥物耐受度下，基於個別在 ADHD 評量表及整體效益評估的結果調整個人化的劑量至符合改善的標準，隨後再隨機分配符合這些標準的病人至個人化劑量的 CONCERTA[®] 組 (18-72 mg/day, n=87) 或是安慰劑組 (n=90) 以進行為期2週的雙盲試驗期。在雙盲試驗期結束時，試驗主持人於 ADHD 評量表上評估之平均分數證明了 CONCERTA[®] 組在統計上有意義地優於安慰劑組。

12.3 成人

在兩項雙盲、安慰劑對照組臨床試驗中，共有627位年齡介於18至65歲之成人參與。其中對照組試驗比較每日一次服用 CONCERTA[®] 與安慰劑於多試驗中心、平行群組、7週劑量調整的試驗（試驗5）(36-108 mg/day) 以及多試驗中心、平行群組、5週、劑量固定的試驗（試驗6）(18, 36 及 72 mg/day)。

試驗5證明 CONCERTA[®] 用於治療年齡介於18至65歲之成人 ADHD 的效益，於36 mg/day 至 108 mg/day 的劑量下基於成人 ADHD 試驗主持人評量表 (Adult ADHD Investigator Rating Scale; AISRS) 上的分數從試驗基期至試驗結束回診的變化。在所有226位參與7週臨床試驗之病人中，有110位受試者隨機分配至 CONCERTA[®] 組另有116位隨機分配至安慰劑組。在可接受的藥物耐受度前提下，以36 mg/day 為起始劑量，用18 mg/day 的給藥方式逐步往上調整治療劑量至符合改善的標準（劑量範圍為36-108 mg/day）。至試驗結束回診時，試驗主持人於成人 ADHD 試驗主持人評量表 (AISRS) 上評估之平均變化分數 (LS Mean, SEM) 證明了 CONCERTA[®] 組在統計上有意義地優於安慰劑組。

試驗6為多試驗中心、雙盲、隨機分配、安慰劑組對照組、平行群組、為期5週、三組固定劑量 (18, 36 及 72 mg/day) 的劑量反應臨床試驗。病人被隨機分配至 CONCERTA[®] 組 18 mg (n=101)、36 mg (n=102)、72 mg/day (n=102) 或是安慰劑組 (n=96)。成人 ADHD 受試者於雙盲期試驗評估點時在 CAARS 評量表 (Conner's Adult ADHD Rating Scale) 的總分改善程度，其三個劑量的 CONCERTA[®] 組在統計上均有意義地比安慰劑組更有療效。

本品用於成人，其12個月以上之長期療效/安全性尚屬不明。目前較長之臨床試驗結果，為 study12-304。該 study 收錄550位18-65歲 AISRS (共有18個項目之

量表，每一項目 0-3 分，54 分為最嚴重)分數 ≥ 24 者。但已知對 methylphenidate 或其他 stimulant 類藥物治療無反應者，則均在排除之列。受試者先使用 36mg/day 之劑量，若一星期內症狀未較 baseline 狀況改善達 $\geq 30\%$ ，即續增加劑量(每次增加 18mg/day)，直至最高劑量 108mg/day 為止。之後以該一劑量持續治療 6-12 個月。結果共有 275 人提早退出試驗，而在退出或完成試驗之際，以 LOCF 法所得之使用 36、54、72、90，及 108mg/day 之劑量者，分別有 123、138、121、74，及 74 人。結果與 baseline 時相較，各個劑量組均皆降低 21-24 分左右，並無明顯之劑量-療效相關性。惟亦未見此一效果，在第 3-12 個月時，隨時間之延長有顯著不同之現象。值得注意的是，此一試驗之嚴重不良反應情況雖不明顯，但一般不良反應之發生機會頗高(較高於前列不良反應表五)，例如其中較顯著者，為與神經系統(包括頭痛 24%、暈眩 8.4%等等)或精神相關之症狀(包括失眠 20.7%，焦慮 13.8%等等)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

~~2-100030~~ 錠塑膠瓶裝。

13.2 效期

請參見外包裝標示。

13.3 儲存條件

不要儲存超過 25°C。須避免潮濕。

13.4 儲存注意事項

本品應置於兒童無法觸及之處。

14 病人使用須知

濫用、誤用與成癮

教育病人及其家人了解 CONCERTA[®]濫用、誤用與成癮的風險，可能造成用藥過量和死亡，須妥善處理任何未使用的藥品〔請詳見 (5.1.1、5.2) 警語及注意事項說明段和 (9) 過量說明段〕。建議病人將 CONCERTA[®]儲存於安全的場所，最好上鎖，並指示病人勿將 CONCERTA[®]給予他人。

對患有嚴重心臟病病人的風險

提醒病人使用 CONCERTA[®]對患有嚴重心臟病的病人有包含猝死的潛在風險。指示病人一旦出現以下症狀，立刻聯繫醫療專業人員：勞累性胸痛、不明原因暈厥或其他疑似心臟病的症狀〔請詳見 (5.1.2) 警語及注意事項說明段〕。

血壓及心率升高

提醒病人 CONCERTA[®]可能會導致血壓(平均增加約 2 至 4 毫米汞柱)及心率(平均每分鐘增加約 3 至 6 次)升高〔請詳見 (5.1.3) 警語及注意事項說明段〕。

精神方面風險

提醒病人 CONCERTA[®]在建議劑量下可能會導致精神或躁症症狀，即便是沒有精神疾患或躁症病史的病人〔請詳見 (5.1.4) 警語及注意事項說明段〕。

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。指示病人在陰莖勃起異常發生時立即就醫。〔請詳見 (5.1.46) 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 CONCERTA®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：手指或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，或手指或腳趾的溫度敏感性。

若使用 CONCERTA®時手指或腳趾不明原因的出現傷口，應指示病人立即聯絡醫師。

某些病人可能必須進行進一步的臨床評估(如轉介風濕科)。

生長抑制

提醒病人、照顧者及家人，CONCERTA®可能導致體重減輕及生長速度遲緩〔請詳見 (5.1.8) 警語及注意事項說明段〕。

眼內壓升高及青光眼

提醒病人 CONCERTA®治療期間可能會發生眼內壓(IOP)升高與青光眼〔請詳見 (5.1.13) 警語及注意事項說明段〕。

不自主的動作和聲音以及妥瑞氏症的惡化

提醒病人 CONCERTA®治療期間可能會發生不自主的動作和聲音以及妥瑞氏症的惡化。指示病人如果出現不自主抽動的初次發生，或是不自主抽動或妥瑞氏症的惡化，請告知他們的醫療專業人員〔請詳見 (5.1.14) 警語及注意事項說明段〕。

一般注意事項

~~開立處方者或其他醫療專業人員應告知病人、家屬及照顧者與 methylphenidate 治療相關的益處與風險，並應協助他們適當使用藥物。~~

藥物投予說明

應告知病人用液體幫助吞嚥整顆 CONCERTA®錠。錠劑不應被咀嚼、分割或粉碎。藥物包裹在不可吸收的外殼中，其設計目的是控制藥物釋放速率。錠劑外殼以及不溶性核心組成會從體內排除；若病人偶爾發現到他們的糞便中有像似藥錠的物品，請他們不要擔心。

駕駛或操作重型機械

興奮劑本品可能會造成導致嗜睡、暈眩、視力模糊或其他中樞神經系統的副作用，若發生此類副作用時，應避免開車或損害病人操作潛在危險的機械或車輛的能力。病人應適當的被告知興奮劑可能造成的影響直到合理確定 CONCERTA®並不會對他們從事此類其他具危險性的活動的能力有不利影響。

已設定格式: 底線

15.1-參考資料

~~美國精神醫學學會：第四版精神疾病診斷統計手冊，華盛頓特區：1994 年美國精神醫學學會~~

15.2-版本

USPI ~~Jun2021~~Oct2023 ~~v2201~~v2401

製造廠

製造廠：Janssen Cilag Manufacturing LLC

廠址：State Road 933 KM 0.1 Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico 00778

二級包裝廠：裕利股份有限公司

廠址：桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

藥商

藥商：嬌生股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段 2 號 10 樓及 11 樓

電話：0800-211-688

2201401

