

專思達長效錠36毫克

CONCERTA EXTENDED RELEASE TABLETS 36MG

衛署藥輸字 第 023880 號

須由醫師處方使用

管制藥品分類級別 第三級管制藥品

版本日期 2024-08-12

警語：濫用、誤用與成癮

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。

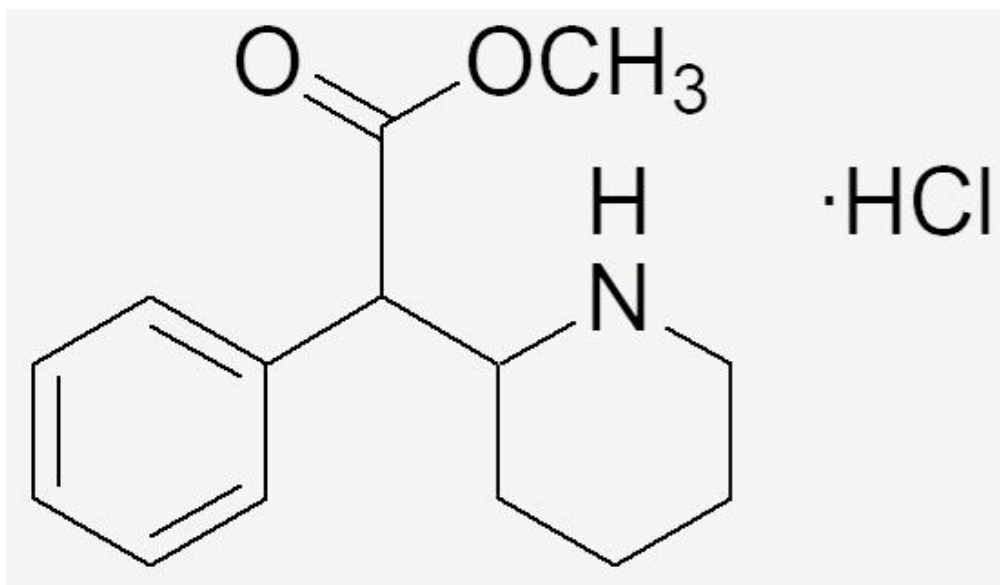
在開立 CONCERTA® 處方之前，評估每位病人濫用、誤用與成癮的風險。教育病人及其家人了解這些風險、正確儲存藥品以及妥善處理任何未使用的藥品。在整個 CONCERTA® 治療過程中，重複評估每位病人濫用、誤用與成癮的風險，並經常監測濫用、誤用與成癮的徵兆和症狀〔請詳見（5.1.1, 5.2）警語及注意事項說明段〕。

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。每顆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

持續性藥效錠。

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。

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 建議劑量

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〕。

3.1.3 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

3.1.4 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：Methylphenidate給藥法轉換至CONCERTA®之劑量轉換建議

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。

3.1.5 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。

3.1.6 劑量調降及停藥

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

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，停止使用CONCERTA®。

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 青光眼

青光眼的病人應禁止服用CONCERTA®。

4.3 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

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。

5.1.3 血壓及心率升高

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。

針對高血壓和心搏過速，監測所有接受 CONCERTA® 治療的病人。

5.1.4 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。

雙相情緒障礙症病人躁症發作的誘發

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）。

新的精神或狂躁症狀

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®。

5.1.5 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。

5.1.6 陰莖勃起異常

在成人及兒童男性病人中都會有在使用methylphenidate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methylphenidate就會發生，而是在使用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。

5.1.7 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。其徵兆與症狀通常都是陣發而輕微；不過，仍可能發生後遺症，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。其徵兆與症狀在降低劑量或停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病人，可能必須進行進一步的臨床評估(如轉介風濕科)。

5.1.8 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所看到，於實際醫療執業環境及狀況下的次群體分析顯示，服用methylphenidate（每週7天，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躍的現象（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）。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。

5.1.9 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。

5.1.10 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〕。

5.1.11 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。

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®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。

誤用和濫用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。誤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小時內的重大影響。

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(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

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、生動且不愉快的夢、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暴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（4.3）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（5.1.3）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、抗痙攣藥（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〔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〕
- 青光眼〔請詳見（4.2）禁忌說明段〕
- 單胺氧化酶抑制劑〔請詳見（4.3）禁忌和（7.1）交互作用說明段〕
- 對患有嚴重心臟病病人的風險〔請詳見（5.1.2）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（5.1.4）警語及注意事項說明段〕
- 癲癇〔請詳見（5.1.5）警語及注意事項說明段〕
- 陰莖勃起異常〔請詳見（5.1.6）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（5.1.8）警語及注意事項說明段〕
- 視力障礙〔請詳見（5.1.9）警語及注意事項說明段〕
- 胃腸阻塞的可能性〔請詳見（5.1.10）警語及注意事項說明段〕
- 血液監測〔請詳見（5.1.11）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		



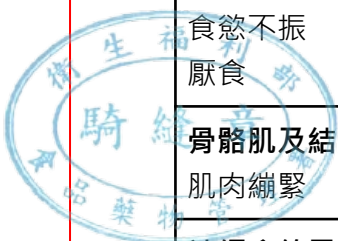
頭暈	1.9	0
精神異常 失眠*	2.8	0.3
呼吸道、胸腔及縱膈腔異常		
咳嗽	1.9	0.9
口咽痛	1.2	0.9

* 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*		
系統器官分類 藥物不良反應	CONCERTA®組 (n=415) %	安慰劑組 (n=212) %
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	25.3	6.6



食慾不振 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 頭暈 手腳顫抖 感覺異常 鎮靜 緊張性頭痛	22.2 6.7 2.7 1.2 1.2 1.2	15.6 5.2 0.5 0 0 0.5
精神異常 失眠 焦慮 入睡困難 情緒低落 神經質 不安 激躁 攻擊行為 磨牙 憂鬱 性慾降低 情感波動 急性譫妄 緊張	12.3 8.2 4.3 3.9 3.1 3.1 2.2 1.7 1.7 1.7 1.7 1.4 1.2 1.2	6.1 2.4 2.8 1.4 0.5 0 0.5 0.5 0.9 0.5 0.9 0.5 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 血壓及心率升高

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（5.1.3）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、剝脫性皮膚病灶、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、不自主的動作和聲音

精神異常：定向感障礙、幻覺、聽幻覺、視幻覺、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

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。

9.2 過量時的處置

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。

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嚙

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小核分析之體內試驗 (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。

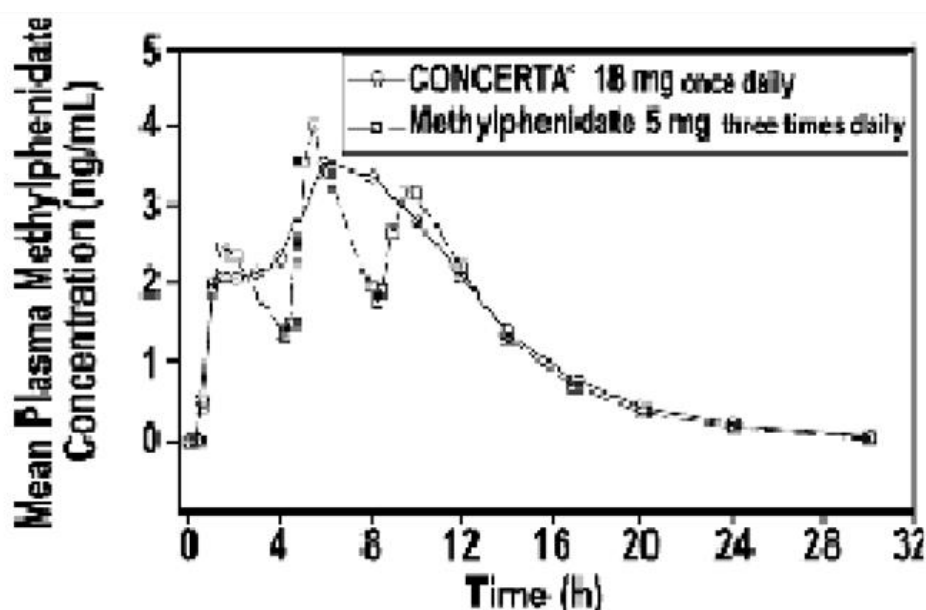
11 藥物動力學特性

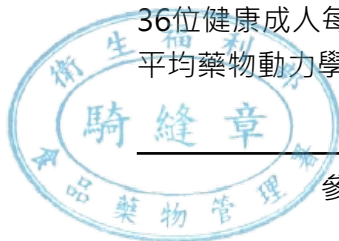
吸收

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

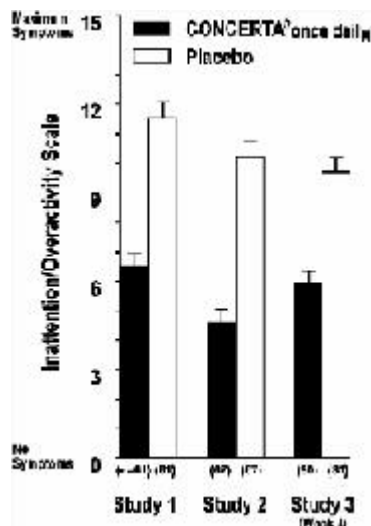
CONCERTA®已於4項兒童及青少年之隨機、雙盲、安慰劑對照組臨床試驗以及2項成人之雙盲、安慰劑對照組臨床試驗中證明對治療注意力缺失過動症〔符合第四版精神疾病診斷統計手冊 (DSM-IV) 之ADHD診斷標準〕有療效。

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。

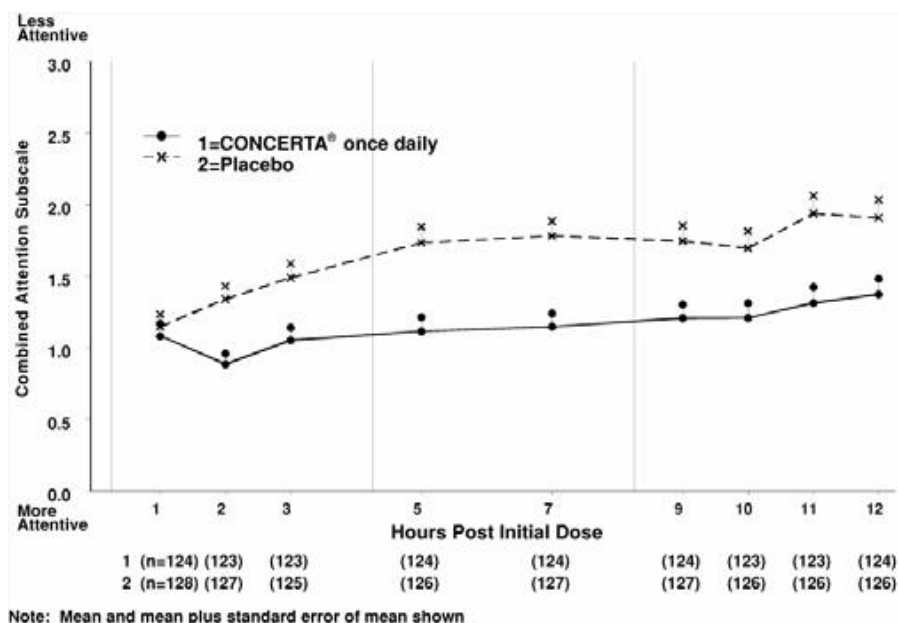
圖二、社區學校的老師IOWA Conner's Inattention/Overactivity評量表分數。每日服用CONCERTA®一次 (18、36或54 mg) 及安慰劑組。試驗1及試驗2中每個治療組包含有1週的三方交叉試驗。試驗3包含平行群組治療4週且於第4週以最後觀察值推估法 (Last Observation Carried Forward) 分析的試驗。誤差量 (error bars) 代表平均值加上平均值之標準誤差。



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≥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，各個劑量組約皆降低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

30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(5.1.6) 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〕。

藥物投予說明

應告知病人用液體幫助吞嚥整顆CONCERTA®藥錠。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

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，應避免駕車或操作機械或從事其他具危險性的活動。

15 其他



調劑本藥應依管制藥品專用處方箋為之

15.1版本

USPI Oct2023_v2401

製造廠

裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

JANSSEN CILAG
MANUFACTURING LLC

STATE ROAD 933 KM 0.1 MAMEY WARD, GURABO, PUERTO
RICO 00778

藥商

嬌生股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓