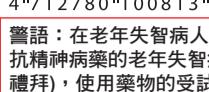


Invega (Paliperidone) Extended-Release Tablets 思維佳持續性藥效錠

3毫克 3 mg 衛署藥輸字第024732號



4712780100813

警語：在老年失智病人身上會增加致命機率。跟服用安慰劑相比，服用非典型精神病藥物的老年失智病人有比較多的死亡風險。在17個臨床試驗中為期10個禮拜，使用藥物的受試者致死率比使用安慰劑的受試者致死率高1.6到1.7倍。在一個典型的10週試驗中，死亡率在使用藥物的受試者約為4%，而使用安慰劑的受試者致死率約為2.6%。雖然原因不太一樣，但大多數死因不是心血栓塞(即心臟病、猝死)就是感染(即肺炎)。思維佳緩釋錠並沒有核准用來治療失智相關精神病。

1 適應症

1.1 精神分裂症

說明：
本品使用六週以上療效仍未確認，長期使用應定期審評其適切性。INVEGA®之治療急性精神分裂症效果是建立在三個精神分裂症成人受試者6週安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗，以及一個精神分裂症青少年受試者6週試驗。

在控制試驗中模擬以單一劑量INVEGA®維持精神分裂症患者之達到因應狀態後僅可維持6週之長期效果(參考臨床藥理學：臨床試驗)。醫生在延長使用paliperidone時需定期重新評估是否對個別患者使用其長期有效性。

1.2 分裂情感性疾患 (Schizoaffective Disorder)

說明：
單一劑量
INVEGA®(paliperidone)持續性藥效錠適用於作為分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)之急性治療的單一治療藥物。

輔助治療
INVEGA®(paliperidone)持續性藥效錠適用於在分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)之急性治療中用為情緒穩定劑(或)抗憂鬱劑的輔助用藥。

本品使用六週以上療效仍未確認，長期使用應定期審評其適切性。

2 藥量與用法

2.1 精神分裂症

成人
INVEGA®(paliperidone)持續性藥效錠之建議劑量為每日一次，每次3-12 mg，在早晨投與。不需要開始之劑量調整。雖然在高於6 mg並沒有確定有額外之好處，但一般傾向認為高劑量有較好之效果。這必須權衡與劑量相關之副作用，因此某些患者可以在高至12 mg時獲得好處，而另一些患者只需要在每日3 mg之較低劑量就有效。劑量增加至高於每日6 mg時，必須經過臨床上的重新評估，一般期間必須超過五天。當決定增加劑量時，建議每日增加3 mg。最大建議劑量為每日12 mg。惟因本品之生體可用率不高且有明顯之個體差異及受食物影響(Food effect)，故需小心調整(titrate)每一個人劑量，且於服藥期間莫隨意改變飲食習慣。

青少年(12-17歲)
INVEGA®(paliperidone)持續性藥效錠適用於治療12-17歲青少年的精神分裂症(schizophrenia)時，建議起始劑量為每日一次，每次3毫克。不需要開始之劑量調整。當認為必須提高劑量時，一定要先進行臨床重新評估，且應以每次間隔5天以上增加3毫克之方式提高劑量。處方醫師應注意，在青少年精神分裂症研究中，較高的劑量亦即劑量重低於51公斤的受試者投予6毫克的劑量，以及對體重51公斤(含)以上的受試者投予12毫克的劑量)並未能使療效明顯增強，且不良事件會隨劑量而增加。

2.2 分裂情感性疾患 (Schizoaffective Disorder)
INVEGA®(paliperidone)持續性藥效錠適用於治療分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)時的建議劑量為每日一次，每次3毫克。不需要開始之劑量調整。在至12歲每日一次的建議劑量範圍內，有些患者或可因較低或較高的劑量而獲益。治療的效果大致有隨劑量而升高的傾向。這種傾向必須同時權衡不良反應會隨劑量而增加的問題。只有在經過臨床評估之後才可視需要調整劑量。如果有需要，通常應間隔6天以上再提高劑量。當必須提高劑量時，建議每次增加3毫克。最高建議劑量為12毫克/日。

2.3 抗精神病藥
INVEGA®可與食物併服，亦可不與食物併服。確立INVEGA®之安全性與療效的臨床試驗乃是在不考慮患者之進食因素的情況下進行的。

INVEGA®必須整粒用水吞服。不可將藥丸嚼碎、拆半或磨粉。其藥物成分係容納在一個不可為身體吸收的外殼之內，此外殼的設計是為了以控制速率釋出藥物。藥錠的外殼與不可溶的核心組成會一併排出體外；患者如果偶爾發現糞便中看來像是藥錠的東西，並不須擔心。

2.4 與Risperidone併用
目前尚未進行過將INVEGA®與risperidone合併使用的研究。由於paliperidone是risperidone的一種代謝物代謝，因此，若將risperidone與INVEGA®合併投予，應考慮到paliperidone的暴露量會累加的問題。

2.5 特殊族群的劑量
腎功能不全
必須依照個別病患的腎功能狀態來決定劑量。對輕度腎功能不全(肌酐清除率 ≥ 50 毫升/分鐘至 <80 毫升/分鐘)的患者，INVEGA®的建議起始劑量為3毫克每日一次。然後再依據臨床反應與耐受性提高劑量，最多可提高至6毫克每日一次。對中至重度腎功能不全(肌酐清除率 <10 毫升/分鐘至 <50 毫升/分鐘)的患者，INVEGA®的建議起始劑量為1.5毫克每日一次，在經過臨床重新評估之後，最多可提高至3毫克每日一次。由於目前尚未進行過對肌酐清除率 <10 毫升/分鐘之患者使用INVEGA®的研究，因此並不建議用於此類患者。[參見臨床藥理學(12.3)]

肝功能不全
對輕至中度肝功能不全(Child-Pugh分級為A級與B級)的患者，並不建議調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。目前尚未進行過對嚴重肝功能不全患者使用INVEGA®的研究。

老年人
由於老年病患可能會有腎功能減弱的問題，因此可能必須依其腎功能狀態來調整劑量。一般而言，對腎功能正常之老年病患的建議劑量和較年輕且腎功能正常的成人病患相同。對中至重度腎功能不全(肌酐清除率 <10 毫升/分鐘至 <50 毫升/分鐘)的患者，INVEGA®的最高建議起始劑量為3毫克每日一次[參見上の腎功能不全段落]。

3. 削劑與劑量規格
INVEGA®持續性藥效錠的劑量規格與顏色如下：3毫克(白色)、6毫克(米黃色)、以及9毫克(粉色)。所有的錠劑皆為膠囊形狀，並印有「PAL 3」、「PAL 6」或「PAL 9」字樣。

4. 禁忌
曾經在使用risperidone或paliperidone治療的患者中觀察到發生過敏反應的病例，包括嚴重過敏反應與血管性水腫。由於INVEGA®(paliperidone)是risperidone的代謝物之一，因此禁用於已對paliperidone或risperidone過敏，或是對INVEGA®之中任一賦形劑過敏的患者。

5. 警語和注意事項
依據臨分子分，有對照組的臨床試驗(Randomized Controlled Trial，RCT)臨床試驗及回溯性世代研究(Retrospective Cohort Study)發現，抗精神病藥品，包括傳統(Conventional)與非典型(Atypical)之抗精神病藥品用於治療老年失智症病患(Dementia-Related Psychosis)的死亡率與安慰劑組比較，其死亡之相對危險性較高。

5.1 會出現高血糖及增加罹患糖尿病耐受性不良或糖尿病風險
(一)本品為一種非典型抗精神病藥品，使用非典型抗精神病藥物會出現高血糖及增加罹患糖尿病耐受性不良或糖尿病風險。少數嚴重之案例有可能出現酮酸血症(ketacidosis)和高糖血滲透壓非飼性症候群(Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Coma)等急症導致昏迷甚至死亡。

(二)所有接受非典型抗精神病藥品之病人，應密切留意高血糖症狀(如：多食、刷渴、多尿或無力)，若出現高血糖症狀時，應立刻測量血糖值。有糖尿病或糖尿病危險因子(如：肥胖、有糖尿病家族史等)之病人，用藥前應监测血糖，用藥中也應定期監測血糖。對於出現明顯高血糖的病患，應考慮停藥，有些病患停藥後仍須使用抗糖尿病藥品治療。

(三)碳水化合物代謝可能會受到改變或造成碳水化合物耐受性，或是造成既有的糖尿病病情惡化。

5.2 會升高膽固醇相關精神病老年患者的膽固醇不良事件，包括中風

在使用risperidone、aripiprazole或olanzapine治療患有失智症之老年受試者的安慰劑組對照試驗中，膽管不良事件反應於腦與暫時性膽管發作，包括死亡病例)的發生率要高於使用安慰劑治療的受試者。INVEGA®在這些研究的進行期間尚未上市。INVEGA®並未被核准用於治療失智症相關精神病患者[參見加強警語及注意事項(5.2)]。

5.4 抗精神病藥物惡性症候群
曾在使用抗精神病藥物(包括paliperidone)期間伴隨發生一種可能致命之複合症狀抗精神病藥物惡性症候群(NMSS)。NMSS的臨床表現包括高燒、肌肉僵硬、意識改變、以及自律神經受抑制的跡象(脈搏或血壓失調、心跳過速、發汗與心律不整)。其它的徵兆可能包括肌酸磷酸激酶升高、肌球蛋白尿(橫紋肌溶解症)與急性和腎衰竭。

對於發生此症候群之患者的診斷相當複雜。為達到正確診斷的目的，一定要確認患者是否出現嚴重疾病(如肺炎、全身性感染症等)與未治療或未獲適當治療之難治性外徵兆與症狀(EPS)的臨床表現。雖則診斷的其它重要考量包括中樞抗精神病藥物之影響。

NMS的處置應包括：(1)立刻停用抗精神病藥品之病人，應密切留意高血糖症狀(如：多食、刷渴、多尿或無力)，若出現高血糖症狀時，應立刻測量血糖值。有糖尿病或糖尿病危險因子(如：肥胖、有糖尿病家族史等)之病人，用藥前應监测血糖，用藥中也應定期監測血糖。對於出現明顯高血糖的病患，應考慮停藥，有些病患停藥後仍須使用抗糖尿病藥品治療。

(三)碳水化合物代謝可能會受到改變或造成碳水化合物耐受性，或是造成既有的糖尿病病情惡化。

5.3 發生於失智症相關精神病老年患者的腦血管不良事件，包括中風

在使用risperidone、aripiprazole或olanzapine治療患有失智症之老年受試者的安慰劑組對照試驗中，膽管不良事件反應於腦與暫時性膽管發作，包括死亡病例)的發生率要高於使用安慰劑治療的受試者。INVEGA®在這些研究的進行期間尚未上市。INVEGA®並未被核准用於治療失智症相關精神病患者[參見加強警語及注意事項(5.2)]。

5.4 抗精神病藥物惡性症候群
曾在使用抗精神病藥物(包括paliperidone)期間伴隨發生一種可能致命之複合症狀抗精神病藥物惡性症候群(NMSS)。NMSS的臨床表現包括高燒、肌肉僵硬、意識改變、以及自律神經受抑制的跡象(脈搏或血壓失調、心跳過速、發汗與心律不整)。其它的徵兆可能包括肌酸磷酸激酶升高、肌球蛋白尿(橫紋肌溶解症)與急性和腎衰竭。

對於發生此症候群之患者的診斷相當複雜。為達到正確診斷的目的，一定要確認患者是否出現嚴重疾病(如肺炎、全身性感染症等)與未治療或未獲適當治療之難治性外徵兆與症狀(EPS)的臨床表現。雖則診斷的其它重要考量包括中樞抗精神病藥物之影響。

NMS的處置應包括：(1)立刻停用抗精神病藥品之病人，應密切留意高血糖症狀(如：多食、刷渴、多尿或無力)，若出現高血糖症狀時，應立刻測量血糖值。有糖尿病或糖尿病危險因子(如：肥胖、有糖尿病家族史等)之病人，用藥前應监测血糖，用藥中也應定期監測血糖。對於出現明顯高血糖的病患，應考慮停藥，有些病患停藥後仍須使用抗糖尿病藥品治療。

(三)碳水化合物代謝可能會受到改變或造成碳水化合物耐受性，或是造成既有的糖尿病病情惡化。

5.5 OT期間延長
Paliperidone會使校正後QT(QTC)期間略為延長。應避免將paliperidone與其它已知會延長QTc的藥物併用，包括第I類(如quinidine、procainamide)或第III類(如aminodarone、sotalol)的抗心律不整藥物、抗精神病藥物(chlorpromazine、thioridazine、抗生素(gatifloxacin、moxifloxacin)、或是任何其它類已知會延長QTc期間的藥物。Paliperidone亦應避免用於併有先天性長QT症候群的患者，以及有心律不整病史的患者。

在使用會延長QTc期間之藥物時，有些狀況可能會升高發生(torsade de pointes)或(猝死)的風險。這些狀況包括(1)心搏徐緩；(2)低血壓或低血壓；(3)併用其它會延長QTc期間的藥物；以及(4)有先天性的QTc期間延長。

Paliperidone與OT期間的影響類似於一項針對精神分裂症與分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)成人患者所進行的雙盲、活性藥物對照性、單劑moxifloxacin 400毫克)多中心QTc研究，以及三項針對精神分裂症成人患者所進行的安慰劑與活性藥物對照性6週固定劑量治療研究。

在QT研究(n=141)：8 mg之選擇口服劑型paliperidone(n=50)在第5天時，投與劑量之1.5小時後顯示QTc由基準準線平均增加12.3 msec(90% CI: 8.9; 15.6)。立即釋放之paliperidone 8 mg之平均穩定狀態尖峰心臟濃度之暴露比最大建議劑量12 mg之INVEGA™多2倍(分別為Cmax ss=113及45 mg/ml，與標準半衰期一同服用)。在相同之研究中，4 mg首次之口服劑型paliperidone，其Cmax ss=35 ng/ml，在第5天服用之1.5小時後，顯示減少至安慰劑之QTcLD增加6.8 msec(90% CI: 3.6; 10.1)。在試驗的任何時間點，沒有受試者有超過60 msec或QTcLD超過50 msec的改變。

在三項針對精神分裂症患者所進行的固定劑量療效研究中，於不同時間點進行心電圖(ECG)檢查的結果顯示，只有一位INVEGA®12毫克治療組的受試者在第6天的一個時間點中出現超過60 msec的變化(增加62 msec)。在這三項研究中，並無任何接受INVEGA®治療的受試者在任一時間點的QTcLD超過200 msec。

5.6 運動性異動症(Tardive Dyskinesia)
使用抗精神病藥物治療的患者可能會發生一種可能不可逆的不自主異常運動現象。雖然這種症候群似乎在老年人當中的盛行率最高(尤其是老年女性)，但並無法預測哪些患者會發生這種症候群。目前並不確定各種抗精神病藥物引發運動性異動症的可能性是否有所差異。

發生運動性異動症的風險及其變成不可逆症狀的可能性，似乎會隨著患者使用抗精神病藥物之持續時間及總累積劑量的增加而升高，但此症候群也可能在使用低劑量治療相對較短的時間之後發生，這是這種現象並不常見。

對已經發生的運動性異動症，目前並無任何已知的治療方式，但此症候群在停用抗精神病藥物之後或可部份消退或完全消退。抗精神病治療本身會可能壓抑(或部份抑止)這種症候群的徵兆或症狀，因此可能會遮蓋潛在的病程。

在使用會延長QTc期間之藥物時，有些狀況可能會升高發生(torsade de pointes)或(猝死)的風險。這些狀況包括(1)心搏徐緩；(2)低血壓或低血壓；(3)併用其它會延長QTc期間的藥物；以及(4)有先天性的QTc期間延長。

Paliperidone與OT期間的影響類似於一項針對精神分裂症與分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)成人患者所進行的雙盲、活性藥物對照性、單劑moxifloxacin 400毫克)多中心QTc研究，以及三項針對精神分裂症成人患者所進行的安慰劑與活性藥物對照性6週固定劑量治療研究。

在QT研究(n=141)：8 mg之選擇口服劑型paliperidone(n=50)在第5天時，投與劑量之1.5小時後顯示QTc由基準準線平均增加12.3 msec(90% CI: 8.9; 15.6)。立即釋放之paliperidone 8 mg之平均穩定狀態尖峰心臟濃度之暴露比最大建議劑量12 mg之INVEGA™多2倍(分別為Cmax ss=113及45 mg/ml，與標準半衰期一同服用)。在相同之研究中，4 mg首次之口服劑型paliperidone，其Cmax ss=35 ng/ml，在第5天服用之1.5小時後，顯示減少至安慰劑之QTcLD增加6.8 msec(90% CI: 3.6; 10.1)。在試驗的任何時間點，沒有受試者有超過60 msec或QTcLD超過50 msec的改變。

在三項針對精神分裂症患者所進行的固定劑量療效研究中，於不同時間點進行心電圖(ECG)檢查的結果顯示，只有一位INVEGA®12毫克治療組的受試者在第6天的一個時間點中出現超過60 msec的變化(增加62 msec)。在這三項研究中，並無任何接受INVEGA®治療的受試者在任一時間點的QTcLD超過200 msec。

5.7 代謝相關變化
非典型抗精神病藥物已知會伴隨發生代謝相關變化，且這些變化可能會升高發生心血管/腦血管疾病的風險。這些代謝相關變化包括高血糖、血脂異常及體重增加。雖然所有這一類別的藥物都有其特有的風險狀況。

在使用各種非典型抗精神病藥物治療的患者中都會有發生高血糖及糖尿病的報告，有些病例的血糖升高幅度極大，並且伴有酮酸血症或高滲透壓昏迷，或是因死亡而死。這些病例大部份都是見於上市後的臨床使用期間與流行病學研究，而非來自臨床試驗，而在使用INVEGA®治療的試驗受試者中少有部分發生高血糖或糖尿病的報告。使用非典型抗精神病藥物與發生高血糖相關不良事件之間的關聯性，評估相當複雜，因為精神分裂症患者發生高血糖當中。由於有這些干擾因素，目前仍無法完全了解使用非典型抗精神病藥物與發生高血糖相關不良事件之間的關聯性。不過，進行流病學研究指出，在使用非典型抗精神病藥物治療的患者中，於治療期間出現高血糖的症狀，包括刷渴、多尿、多食、以及身體虛弱。

對在使用非典型抗精神病藥物治療期間發生高血糖症狀的患者，應逕行空腹血糖檢測，並於治療期間定期檢測。任何使用非典型抗精神病藥物治療的患者都應監視是否出現高血糖的症狀，包括刷渴、多尿、多食、以及身體虛弱。

對在使用非典型抗精神病藥物治療期間發生高血糖症狀的患者，應逕行空腹血糖檢測。在某些病例中，高血糖的現象在停用非典型抗精神病藥物之後便會消退；不過，有些患者即使停用可疑藥物仍須繼續接受抗糖尿病治療。

三項針對精神分裂症成人受試者所進行之安慰劑對照性6週固定劑量研究的整合數據如表1a所示。

表1a. 三項針對精神分裂症成人受試者所進行之安慰劑對照性6週固定劑量研究中的空腹血糖變化

INVEGA®	
---------	--

