Janssen

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

6 毫克 6 mg 衛署藥輸字第024731號

4 712780 100820

**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，服用非典型抗精神病藥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4.5%，而使用安慰劑的受試者致死率約為2.6%。雖然死亡原因不太一樣，但大多數死因不是心血管(即心衰竭、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，長期使用應定期審慎評估其適切性。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藥物INVEGA®維持精神分裂症患者之到達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具長期有效性。

### 1.2 分裂情感性疾患 (Schizoaffective Disorder)
說明：

單一療法

INVEGA® (paliperidone)持續性藥效錠適用於作爲分裂情感性疾患(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)之急性治療中作爲情緒穩定劑及(或)抗憂鬱劑的輔助用藥。

本品使用六週以上療效仍未確認，長期使用應定期審慎評估其適切性。

## 2 劑量與用法
### 2.1 精神分裂症
**成人**

INVEGA® (paliperidone)持續性藥效錠之建議劑量爲每日一次，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，但一般傾向認爲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每日12 mg中獲得好處，而另一些患者只要在每日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。最大建議劑量爲每日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)每一病人劑量，且於服藥期間切莫隨意改變進餐飲食之習慣。

**青少年(12-17歲)**

INVEGA® (paliperidone)持續性藥效錠用於治療12-17歲青少年的 精神分裂症(schizophrenia)時，建議起始劑量爲每日一次，每次3毫克。不需要開始之劑量調整。當認爲必須提高劑量時，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/日的方式提高劑量。處方醫師應注意，在青少年精神分裂症研究中，較高的劑量(亦即對體重低於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)持續性藥效錠用於治療分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)時的建議劑量爲6毫克每日一次，於晨間服用。不需要開始劑量之調整。在3至12毫克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。如有需要，通常應間隔4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。最高建議劑量爲12毫克/日。

### 2.3 投藥須知
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®必須整粒用水送服。不可將藥錠嚼碎、剝半或磨粉。其藥物成分係容納在一個不可爲身體吸收的外殼之內，此外殼的設計是爲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有看起來像是藥錠的東西，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的主要活性代謝物，因此，如果要將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(肌酸酐廓清率≥50毫升/分鐘至<80毫升/分鐘)的患者，INVEGA®的建議起始劑量爲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(肌酸酐廓清率≥10毫升/分鐘至<50毫升/分鐘)的患者，INVEGA®的建議起始劑量爲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酸酐廓清率<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分級爲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(肌酸酐廓清率爲10毫升/分鐘至<50毫升/分鐘)的患者，INVEGA®的最高建議起始劑量爲3毫克每日一次[參見上文的**腎功能不全**段落]。

## 3. 劑型與劑量規格
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(粉紅色)。所有的錠劑皆爲膠囊形狀，並印有「PAL 3」、「PAL 6」或「PAL 9」字樣。

## 4. 禁忌
曾經在使用risperidone及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，因此禁用於已知對paliperidone或risperidone過敏，或是對INVEGA®中之任一賦形劑過敏的患者。

## 5 警語和注意事項
依據隨機分派，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(Atyptical)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葡萄醣耐受性不良或糖尿病風險
(一)本品爲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葡萄醣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(ketoacidosis)和高血糖高滲透壓非酮體性症候群(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、劇渴、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，用藥前應監測血糖，用藥中也應定期監測血糖。對於出現明顯需要緊急治療高血糖的病患，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)碳水化合物代謝平衡可能會受到改變而造成葡萄糖恆定狀況受損，因此可能會讓糖尿病前期徵狀顯現，或是造成既有的糖尿病病情惡化。

### 5.2 會升高失智症相關精神病老年患者的死亡率
在使用抗精神病藥物治療的失智症相關精神病老年患者中，死亡的風險有升高的現象。INVEGA® (paliperidone)並未被核准用於治療失智症相關精神病，亦不建議用於治療老年失智相關精神病[參見**加框警語**]。

### 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與olanzapine治療患有失智症之老年受試者的安慰劑對照試驗中，腦血管不良事件反應(腦中風與暫時性腦缺血發作，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**加框警語及警語和注意事項(5.2)**]。

### 5.4 抗精神病藥物惡性症候群
曾有報告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(NMS))。NMS的臨床表現包括高燒、肌肉僵硬、意識改變、以及自律神經失調的跡象(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)與急性腎衰竭。

對發生此症候群之患者的診斷評估相當複雜。爲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)錐體外徵兆與症狀(EPS)的臨床表現。鑑別診斷的其它重要考量包括中樞抗膽鹼毒性、中暑、藥物熱、以及原發性中樞神經系統病變。

NMS的處置應包括：(1)立刻停用抗精神病藥物及其它非必要的合併治療藥物；(2)加強症狀治療與醫療監控；以及(3)針對任何伴隨發生且有特定療法的嚴重醫療問題進行治療。在特別針對非複雜性NMS (uncomplicated NMS)的藥物治療方面，目前尚無普遍的共識。

如果患者在NMS復原後仍須使用抗精神病藥物治療，重新用藥時應嚴密監控，因爲曾有NMS復發的報告。

### 5.5 QT間期延長
Paliperidone會使校正後QT (QTc)間期略爲延長。應避免將paliperidone與其它已知會延長QTc的藥物併用，包括第1A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(如chlorpromazine、thioridazine)、抗生素(如gatifloxacin、moxifloxacin)、或是任何其它類已知會延長QTc間期的藥物。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間期之藥物時，有些狀況可能會升高發生(torsade de pointes)及(或)猝死的風險，這些狀況包括(1)心搏徐緩；(2)低血鉀或低血鎂；(3)併用其它會延長QTc間期的藥物；以及(4)有先天性的QT間期延長現象。

Paliperidone對QT間期的影響係建立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QT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週固定劑量療效試驗。

在QT研究中(n=141)，8 mg之速釋口服劑型paliperidone (n=50)在第8天，投與劑量之1.5小時後顯示QTcLD由基準線扣除安慰劑組平均增加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血中濃度之暴露比最大建議劑量12 mg之INVEGA™ 多2倍(分別爲$C_{max\ ss}$=113及45 ng/ml，與標準早餐一同服用)。在相同之研究中，4 mg速放之口服劑型paliperidone，其$C_{max\ ss}$=35 ng/ml，在第2天服用之1.5小時後，顯示減去安慰劑之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500 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毫秒的變化(增加62毫秒)。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500毫秒。

### 5.6 遲發性異動症 (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。目前並不確知各種抗精神病藥物引發遲發性異動症的可能性是否有所差異。

發生遲發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治療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，只是這種現象並不常見。

對已經發生的遲發性異動症，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。抗精神病治療本身便可能會壓抑(或部份壓抑)這種症候群的徵兆或症狀，因此可能會遮蔽潛在的病程。目前並不確知症狀壓抑作用對此症候群之長期病程的影響。

鑒於這些考量，處方INVEGA®時應採取最可能避免發生遲發性異動症的用藥方式。一般而言，長期使用抗精神病藥物治療的方式應保留給罹患已知對抗精神病藥物有反應之慢性疾病患者。對確實需要長期治療的患者，應設法採用可達到令人滿意之臨床療效反應的最低劑量及最短療程。應定期評估繼續治療的必要性。

使用INVEGA®治療的患者如果出現遲發性異動症的徵兆或症狀，應考慮停藥。不過，有些出現此症候群的患者可能仍須使用INVEGA®治療。

### 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已證實會引發某些代謝相關變化，但個別藥物仍有其特有的風險概況。

**高血糖與糖尿病**

在使用各種非典型抗精神病藥物治療的患者中都曾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性昏迷，或是因而死亡。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有少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血糖異常現象間之關聯性的評估相當複雜，因爲精神分裂症患者發生糖尿病的背景風險可能本來就較高，而一般人口中的糖尿病發生率也在不斷升高當中。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，流行病學研究指出，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相關不良事件的風險有升高的現象。由於INVEGA®在這些研究的進行期間尚未上市，因此並不確知INVEGA®與這種風險升高現象的關聯性。

對經診斷確定患有糖尿病並開始使用非典型抗精神病藥物治療的患者，應定期監測是否出現血糖控制惡化的現象。對有糖尿病危險因子(例肥胖、糖尿病家族史)並準備開始使用非典型抗精神病藥物治療時的患者，應於開始治療時進行空腹血糖檢測，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，包括劇渴、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，應進行空腹血糖檢測。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**

| | 安慰劑 | INVEGA® 3毫克/日 | INVEGA® 6毫克/日 | INVEGA® 9毫克/日 | INVEGA® 12毫克/日 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 相較於基礎值的平均變化(mg/dL) | | | | |
| | n=322 | n=122 | n=212 | n=234 | n=218 |
| 血糖<br>相較於基礎值的變化 | 0.8 | -0.7 | 0.4 | 2.3 | 4.3 |
| | 發生變化的病患比例 | | | | |
| 血糖<br>從正常變成過高<br>(從<100 mg/dL變成≥126 mg/dL) | 5.1%<br>(12/236) | 3.2%<br>(3/93) | 4.5%<br>(7/156) | 4.8%<br>(9/187) | 3.8%<br>(6/157) |

在無對照組的較長期開放性延伸研究中，INVEGA®所引發的血糖平均變化爲第24週增加3.3 mg/dL (n=570)，第52週增加4.6 mg/dL (n=314)。

針對精神分裂症青少年受試者(12-17歲)所進行之安慰劑對照性6週研究的數據如表1b所示。

**表1b. 一項針對精神分裂症青少年受試者(12-17歲)所進行之安慰劑對照性6週研究中的空腹血糖變化**

| | 安慰劑 | INVEGA® 1.5毫克/日 | INVEGA® 3毫克/日 | INVEGA® 6毫克/日 | INVEGA® 12毫克/日 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 相較於基礎值的平均變化(mg/dL) | | | | |
| | n=41 | n=44 | n=11 | n=28 | n=32 |
| 血糖<br>相較於基礎值的變化 | 0.8 | -1.4 | -1.8 | -0.1 | 5.2 |
| | 發生變化的病患比例 | | | | |
| 血糖<br>從正常變成過高<br>(從<100 mg/dL變成≥126 mg/dL) | 3%<br>(1/32) | 0%<br>(0/34) | 0%<br>(0/9) | 0%<br>(0/20) | 11%<br>(3/27) |

**血脂異常**

在使用非典型抗精神病藥物治療的患者中曾觀察到血脂發生不良變化的現象。

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2a所示。

**表2a. 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脂變化**

| | 安慰劑 | INVEGA® 3毫克/日 | INVEGA® 6毫克/日 | INVEGA® 9毫克/日 | INVEGA® 12毫克/日 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 相較於基礎值的平均變化(mg/dL) | | | | |
| 膽固醇 | n=331 | n=120 | n=216 | n=236 | n=231 |
| 相較於基礎值的變化 | -6.3 | -4.4 | -2.4 | -5.3 | -4.0 |
| LDL | n=322 | n=116 | n=210 | n=231 | n=225 |
| 相較於基礎值的變化 | -3.2 | 0.5 | -0.8 | -3.9 | -2.0 |
| HDL | n=331 | n=119 | n=216 | n=234 | n=230 |
| 相較於基礎值的變化 | 0.3 | -0.4 | 0.5 | 0.8 | 1.2 |
| 三酸甘油脂 | n=331 | n=120 | n=216 | n=236 | n=231 |
| 相較於基礎值的變化 | -22.3 | -18.3 | -12.6 | -10.6 | -15.4 |
| | 發生變化的病患比例 | | | | |
| 膽固醇<br>從正常變成過高<br>(從<200 mg/dL變成≥240 mg/dL) | 2.6%<br>(5/194) | 2.8%<br>(2/71) | 5.6%<br>(7/125) | 4.1%<br>(6/147) | 3.1%<br>(4/130) |
| LDL<br>從正常變成過高<br>(從<100 mg/dL變成≥160 mg/dL) | 1.9%<br>(2/105) | 0.0%<br>(0/44) | 5.0%<br>(3/60) | 3.7%<br>(3/81) | 0.0%<br>(0/69) |
| HDL<br>從正常變成過低<br>(從≥40 mg/dL變成<40 mg/dL) | 22.0%<br>(44/200) | 16.3%<br>(13/80) | 29.1%<br>(39/134) | 23.4%<br>(32/137) | 20.0%<br>(27/135) |
| 三酸甘油脂<br>從正常變成過高<br>(從<150 mg/dL變成≥200 mg/dL) | 5.3%<br>(11/208) | 11.0%<br>(9/82) | 8.8%<br>(12/136) | 8.7%<br>(13/150) | 4.3%<br>(6/139) |

在無對照組的較長期開放性延伸研究中，INVEGA®所引發的平均變化爲(a)總膽固醇：第24週-1.5 mg/dL (n=573)，第52週-1.5 mg/dL (n=317)；(b)三酸甘油脂：第24週-6.4 mg/dL (n=573)，第52週-10.5 mg/dL (n=317)；(c) LDL：第24週-1.9 mg/dL (n=557)，第52週-2.7 mg/dL (n=297)；以及(d) HDL：第24週+2.2 mg/dL (n=568)，第52週+3.6 mg/dL (n=302)。

針對精神分裂症青少年受試者(12-17歲)所進行之安慰劑對照性6週研究的數據如表2b所示。

**表2b. 一項針對精神分裂症青少年受試者(12-17歲)所進行之安慰劑對照性6週研究中的空腹血脂變化**

| | 安慰劑 | INVEGA® 1.5毫克/日 | INVEGA® 3毫克/日 | INVEGA® 6毫克/日 | INVEGA® 12毫克/日 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 相較於基礎值的平均變化(mg/dL) | | | | |
| 膽固醇 | n=39 | n=45 | n=11 | n=28 | n=32 |
| 相較於基礎值的變化 | -7.8 | -3.3 | 12.7 | 3.0 | -1.5 |
| LDL | n=37 | n=40 | n=9 | n=27 | n=31 |
| 相較於基礎值的變化 | -4.1 | -3.1 | 7.2 | 2.4 | 0.6 |
| HDL | n=37 | n=41 | n=9 | n=27 | n=31 |
| 相較於基礎值的變化 | -1.9 | 0.0 | 1.3 | 1.4 | 0.0 |
| 三酸甘油脂 | n=39 | n=44 | n=11 | n=28 | n=32 |
| 相較於基礎值的變化 | -8.9 | 3.2 | 17.6 | -5.4 | 3.9 |
| | 發生變化的病患比例 | | | | |
| 膽固醇<br>從正常變成過高<br>(從<170 mg/dL變成≥200 mg/dL) | 7%<br>(2/27) | 4%<br>(1/26) | 0%<br>(0/6) | 6%<br>(1/18) | 11%<br>(2/19) |
| LDL<br>從正常變成過高<br>(從<110 mg/dL變成≥130 mg/dL) | 3%<br>(1/32) | 4%<br>(1/25) | 14%<br>(1/7) | 0%<br>(0/22) | 9%<br>(2/22) |
| HDL<br>從正常變成過低<br>(從≥40 mg/dL變成<40 mg/dL) | 14%<br>(4/28) | 7%<br>(2/30) | 29%<br>(2/7) | 13%<br>(3/23) | 23%<br>(5/22) |
| 三酸甘油脂<br>從正常變成過高<br>(從<150 mg/dL變成≥200 mg/dL) | 3%<br>(1/34) | 5%<br>(2/38) | 13%<br>(1/8) | 8%<br>(2/26) | 7%<br>(2/28) |

**體重增加**

在使用非典型抗精神病藥物治療的患者中曾觀察到體重增加的現象。建議進行體重臨床監測。

**精神分裂症試驗**

三項針對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體重平均變化及符合體重增加標準(≥7%體重)之病患比例方面的數據如表3a所示。

**表3a. 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體重平均變化(公斤)及體重增加≥7%的受試者比例**

| | 安慰劑 | INVEGA® 3毫克/日 | INVEGA® 6毫克/日 | INVEGA® 9毫克/日 | INVEGA® 12毫克/日 |
|---|---|---|---|---|---|
| 體重 | n=323 | n=112 | n=215 | n=235 | n=218 |
| 相較於基礎值的變化 | -0.4 | 0.6 | 0.6 | 1.0 | 1.1 |
| 體重<br>較基礎值增加≥7% | 5% | 7% | 6% | 9% | 9% |

在無對照組的較長期開放性延伸研究中，INVEGA®所引發的體重平均變化爲第24週+1.4公斤(n=63)，第52週+2.6公斤(n=302)。

有一項爲期6週的雙盲安慰劑對照研究及一項INVEGA®中位治療期間爲182天的開放性延伸研究曾評估過精神分裂症青少年受試者中的體重增加情形。針對青少年受試者(12-17歲)所進行之安慰劑對照性6週研究中的體重平均變化及符合體重增加標準(≥7%體重)之病患比例方面的數據[參見**臨床研究(14.1)**]如表3b所示。

**表3b. 一項針對精神分裂症青少年受試者(12-17歲)所進行之安慰劑對照性6週研究中的體重平均變化(公斤)及體重增加≥7%的受試者比例**

| | 安慰劑 | INVEGA® 1.5毫克/日 | INVEGA® 3毫克/日 | INVEGA® 6毫克/日 | INVEGA® 12毫克/日 |
|---|---|---|---|---|---|
| 體重 | n=51 | n=54 | n=16 | n=45 | n=34 |
| 相較於基礎值的變化 | 0.0 | 0.3 | 0.8 | 1.2 | 1.5 |
| 體重<br>較基礎值增加≥7% | 2% | 6% | 19% | 7% | 18% |

在開放性的長期研究中，接受INVEGA®治療且體重較基礎值增加≥7%的整體受試者比例爲33%。使用INVEGA®治療青少年患者時，應對照正常生長的預期體重增加幅度來評估體重增加的情形。將這項開放性研究的INVEGA®中位治療期間(182天)與此族群中不同年齡不同性別的預期正常生長表現一起納入考慮時，與常態數值(normative data)相比較的標準分數(standardized scores)評估可提供更具臨床相關性的體重變化評估結果。從開放研究基準線至研究終點之體重平均變化的標準分數爲0.1 (較常態數值的中位數高出4%)。根據與常態數值相比較的結果，一般並不認爲這些變化具有臨床意義。

**分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)試驗**

兩項針對分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)成人患者所進行之安慰劑對照性6週研究的整合資料顯示，在使用INVEGA®治療的受試者中，體重增加≥7%的比例(5%)要高於使用安慰劑治療的受試者(1%)。針對高劑量組與低劑量組進行評估的研究顯示，在低劑量組中，體重增加≥7%的比例爲3%，在高劑量組中爲7%，在安慰劑組中則爲1%。

### 5.8 高泌乳激素血症
和其它會拮抗多巴胺$D_2$接受體的藥物一樣，paliperidone也會升高泌乳激素的濃度，且這種濃度升高的現象在長期投藥期間會持續存在。Paliperidone的泌乳激素升高作用和risperidone類似，而使用risperidone時的泌乳激素濃度升高幅度要比其它的抗精神病藥物高。

不論病因爲何，高泌乳激素血症都可能會抑制下視丘GnRH，從而導致腦下垂體促性腺激素分泌降低。這會減弱女性和男性患者的性腺類固醇生成作用，並可能因而抑制其生殖功能。在使用會升高泌乳激素之藥物的患者中，曾有發生溢乳、閉經、男性女乳症及陽萎的報告。長期高泌乳激素血症在伴有性腺功能減退的情況下，可能會使男性和女性患者出現骨質密度降低的現象。

體外組織培養實驗顯示，約有1/3的人類乳癌和泌乳激素有關，當準備對先前曾檢出乳癌的患者處方這些藥物時，這是一個可能相當重要的考量因素。在針對小鼠和大鼠所進行的risperidone致癌性研究中發現，腦下垂體瘤、乳腺瘤與胰島細胞瘤的發生率有升高的現象(乳腺腺癌、腦下垂體腺瘤與胰臟腺瘤)[參見**非臨床毒理學(13.1)**]。至今所進行的臨床研究與流行病學研究皆未顯示對人類長期投予此類藥物與發生腫瘤之間存有關聯性，但由於現有的資料太少，因此並無法做出定論。

### 5.9 發生胃腸阻塞的可能性
由於INVEGA®是一種不可變形的藥錠，其形狀在胃腸道中不會發生明顯的改變，因此INVEGA®通常不可用於原先即有胃腸狹窄問題(病理性或醫源性，例如：食道運動失調、小腸發炎性疾病、沾黏或胃腸通過時間縮短所引起的「短腸」症候群、腹膜炎病史、纖維囊腫、慢性假性腸阻塞、或Meckel氏憩室)的患者。在已知有腸胃狹窄問題患者中，曾有極少數在服用不可變形之控釋配方藥物後發生阻塞症狀的報告。鑒於藥錠的控釋劑型設計，INVEGA®應只可用於能夠吞嚥整粒藥錠的患者[參見**劑量與用法(2.3)**]。

一般認爲，胃腸通過時間縮短(如腹瀉時的狀況)會降低生體可用率，而胃腸通過時間延長(如胃腸神經病變、糖尿病性胃輕癱、或其它因素)則會提高生體可用率。當胃腸通過時間的變化發生於上胃腸道時，較容易發生這些生體可用率方面的變化。

### 5.10 姿勢性低血壓與暈厥
由於paliperidone具有α阻斷作用，因此可能會使某些患者發生姿勢性低血壓及暈厥的反應。在針對精神分裂症患者所進行之三項安慰劑對照性6週固定劑量試驗的整合結果中，使用INVEGA® (3毫克、6毫克、9毫克、12毫克)治療的受試者有0.8% (7/850)通報發生暈厥反應，在使用安慰劑治療的患者中則有0.3% (1/355)。對已知患有心血管疾病(如心臟衰竭、心肌梗塞或局部缺血之病史、傳導異常)、腦血管疾病、或處於容易發生低血壓反應之狀況(如脫水、低血容、以及使用抗高血壓藥物治療)的患者，使用INVEGA®時應謹慎。對容易發生低血壓的患者，應考慮監視姿勢變化時的生命徵象。

### 5.11 白血球減少症、嗜中性白血球減少症、以及顆粒性白血球缺乏症
*同類效應*：在臨床試驗及(或)上市後的使用經驗中，曾有發生白血球減少症/嗜中性白血球減少症的報告，且被認定在時序上和抗精神病藥物有關，包括INVEGA®亦曾有發生顆粒白血球缺乏症的報告。

白血球減少症/嗜中性白血球減少症的可能危險因子包括原先即有白血球計數(WBC)偏低的現象，以及藥物誘發性白血球減少症/嗜中性白血球減少症的病史。對曾出現臨床上明顯之WBC偏低現象或有白血球減少症/嗜中性白血血球減少症之病史的患者，在開始治療的最初幾個月期間應經常監測全血球計數(CBC)，如果在沒有其它原因的情況下出現第一個臨床上明顯的WBC下降徵兆時，即應考慮停用INVEGA®。

對發生臨床上明顯之嗜中性白血球減少症的患者，應仔細監視是否出現發燒現象或其它意味發生感染的症狀或徵兆，如果發生這些症狀或徵兆，應立即給予治療。對發生嚴重嗜中性白血球減少症(絕對嗜中性白血球計數<1000/$mm^3$)的患者，應停止使用INVEGA®，並針對其WBC進行追蹤，直到恢復正常爲止。

### 5.12 發生認知與運動功能障礙的可能性
在使用INVEGA®治療的受試者中曾有發生嗜睡反應的報告[參見**不良反應(6.1, 6.2)**]。抗精神病藥物(包括INVEGA®)可能會減弱判斷、思考或行動的能力。應告誡患者避免進行須保持精神警覺的活動，如操作危險機械或駕駛汽車，直到他們相當確信paliperidone的治療不會對他們造成不良影響爲止。

### 5.13 癲癇發作
在針對精神分裂症患者所進行的上市前臨床試驗期間(三項安慰劑對照性6週固定劑量研究，以及一項針對老年精神分裂症患者所進行的研究)，使用INVEGA® (3毫克、6毫克、9毫克、12毫克)治療的受試者有0.22%發生癲癇發作，在使用安慰劑治療的受試者中則有0.25%。和其它的抗精神病藥物一樣，對有癲癇發作病史或併有其它可能會降低癲癇發作閾值之疾病的患者，應謹慎使用INVEGA®。會降低癲癇發作閾值的疾病可能在65歲以上的患者中較爲盛行。

### 5.14 吞嚥困難
使用抗精神病藥物曾有伴隨發生食道蠕動異常與異物吸入肺部的報告。在晚期阿滋海默氏失智症患者中，吸入性肺炎是常見的疾病和死因。對有發生吸入性肺炎之風險的患者，應謹慎使用INVEGA®與其它的抗精神病藥物。

### 5.15 自殺
精神疾病患者原本就可能會出現自殺意圖，在藥物治療時，應密切監督高危險患者。處方INVEGA®時應採用可達到良好病患控制效果的最少藥錠量，以降低用藥過量的風險。

### 5.16 陰莖異常勃起
曾有報告指出，具α腎上腺阻斷作用的藥物會引發陰莖異常勃起的反應。在INVEGA®的上市後監視期間曾有發生陰莖異常勃起的報告。嚴重的陰莖異常勃起可能需要外科介入治療。

### 5.17 血栓性血小板減少性紫斑症(TTP)
在paliperidone的臨床研究期間並未發現任何TTP病例。雖然曾有在投予risperidone期間伴隨發生TTP的病例報告，但目前仍不確知其與使用risperidone治療間的關聯性。

### 5.18 體溫調節
抗精神病藥物會干擾身體降低核心體溫的能力。對經常處於可能會促使核心體溫升高之狀態(如劇烈運動、接觸極度高溫、同時使用具抗膽鹼激性作用的藥物、或是容易脫水)的患者，處方INVEGA®時應告知適當的照護方式。

### 5.19 止吐作用
在paliperidone的臨床前研究中曾發現其具有止吐作用。此作用在人類身上可能會遮蔽某些藥物使用過量或某些疾病(如腸阻塞、雷氏症候群及腦瘤)的徵兆與症狀。

### 5.20 用於併有其它疾病的患者
對患有某些合併症之患者使用INVEGA®的臨床經驗相當有限[參見**臨床藥理學(12.3)**]。

曾有報告指出，患有帕金森氏症或路易氏體失智症的患者對抗精神病藥物的敏感性會升高。這種敏感性升高的表現包括意識混淆、遲鈍、姿態不穩且經常跌倒、錐體外症狀、以及與抗精神病藥物惡性症候群相符的臨床特徵。

目前尚未曾針對有心肌梗塞或不穩定心臟病之新近病史的患者進行過INVEGA®的評估，也沒有足夠的使用經驗。在上市前的臨床試驗中，有這些診斷的患者都被排除於外。由於使用INVEGA®有發生姿勢性低血壓的風險，對已知患有心血管疾病的患者應謹慎用藥[參見**警語和注意事項(5.10)**]。

### 5.21 監測：實驗室檢驗
目前並無任何特定的實驗室檢驗建議。

## 6 不良反應
### 6.1 整體不良反應概況
以下的不良反應在本仿單的其它段落中有更詳細的說明：

- 會升高失智症相關精神病老年患者的死亡率[參見**加框警語及警語和注意事項(5.2)**]
- 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[參見**警語和注意事項(5.3)**]
- 抗精神病藥物惡性症候群[參見**警語和注意事項(5.4)**]
- QT間期延長[參見**警語和注意事項(5.5)**]
- 遲發性異動症[參見**警語和注意事項(5.6)**]
- 代謝相關變化[參見**警語和注意事項(5.7)**]
- 高泌乳激素血症[參見**警語和注意事項(5.8)**]
- 發生胃腸阻塞的可能性[參見**警語和注意事項(5.9)**]
- 姿勢性低血壓與暈厥[參見**警語和注意事項(5.10)**]
- 白血球減少症、嗜中性白血球減少症、以及顆粒性白血球缺乏症[參見**警語和注意事項(5.11)**]
- 發生認知與運動功能障礙的可能性[參見**警語和注意事項(5.12)**]
- 癲癇發作[參見**警語和注意事項(5.13)**]
- 吞嚥困難[參見**警語和注意事項(5.14)**]
- 自殺[參見**警語和注意事項(5.15)**]
- 陰莖異常勃起[參見**警語和注意事項(5.16)**]
- 血栓性血小板減少性紫斑症(TTP)[參見**警語和注意事項(5.17)**]
- 干擾體溫調節[參見**警語和注意事項(5.18)**]
- 止吐作用[參見**警語和注意事項(5.19)**]
- 患有帕金森氏症或路易氏體失智症的患者對抗精神病藥物的敏感性會升高[參見**警語和注意事項(5.20)**]
- 可能會影響代謝或血液動力學反應的疾病或狀況[參見**警語和注意事項(5.20)**]

在針對精神分裂症患者所進行的臨床試驗中，最爲常見(在任一INVEGA®劑量組中的發生率達5% (含)以上且至少爲安慰劑組之發生率的兩倍)的不良反應爲錐體外症狀、心跳過速、以及靜坐不能。在針對分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)患者所進行的臨床試驗中，最爲常見(在使用INVEGA®治療之受試者中的發生率爲5% (含)以上且至少爲安慰劑組之發生率的兩倍)的不良反應爲錐體外症狀、嗜睡、消化不良、便秘、體重增加、以及鼻咽炎。

在針對精神分裂症患者所進行的臨床試驗中，最常導致中途退出試驗(導致2%使用INVEGA®治療之受試者中途退出試驗)的不良反應爲神經系統疾患。在針對分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)患者所進行的臨床試驗中，最常導致中途退出試驗的不良反應爲胃腸道疾患，有1%使用INVEGA®治療的受試者因而中途退出試驗[參見**不良反應(6.4)**]。

曾針對150位12-17歲的精神分裂症青少年患者評估INVEGA®的安全性，這些患者乃是在一項爲期6週的雙盲安慰劑對照試驗中接受1.5毫克至12毫克/日之INVEGA®的治療。

於接受研究藥物治療期間所發生的不良事件係利用一般性的問診取得，並由臨床研究人員利用他們自己的術語進行記錄。因此，爲能有意義地估算發生不良事件之病患的比例，便利用MedDAR標準術語將各種事件歸類到標準化的類別中。

本節範圍所述皆爲不良反應。不良反應係指依據針對現有之不良事件資訊進行廣泛評估的結果認定其與使用INVEGA®有合理關聯性的不良事件(藥物不良反應)。就個別病例而言，通常並無法確切認定其與INVEGA®的因果關係。此外，由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所見的發生率。

### 6.2 成人與青少年精神分裂症雙盲安慰劑對照性臨床試驗中的常見不良反應
**精神分裂症成人患者**

表4列舉了在三項針對成人所進行之安慰劑對照性6週固定劑量研究中所通報之不良反應的整合發生率，在此所列者爲在任一INVEGA®劑量組中的發生率達2% (含)以上，且在該組使用INVEGA®治療之受試者中的發生率要高於使用安慰劑治療之受試者的不良反應。

**表4. 在三項短期、固定劑量、安慰劑對照性臨床試驗中，使用INVEGA®治療之精神分裂症成人患者中的發生率≥2%的不良反應***

| 身體系統或器官分類<br>源自辭典的術語 | 安慰劑<br>(N=355) | INVEGA® 3毫克每日一次<br>(N=127) | INVEGA® 6毫克每日一次<br>(N=235) | INVEGA® 9毫克每日一次<br>(N=246) | INVEGA® 12毫克每日一次<br>(N=242) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 病患比例 | | | | |
| 出現不良反應的整體受試者比例 | 37 | 48 | 47 | 53 | 59 |
| **心臟疾患** | | | | | |
| 第一級房室傳導阻滯 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 |
| 心束分枝傳導阻滯 | 2 | 3 | 1 | 3 | <1 |
| 竇性心律不整 | 0 | 2 | 1 | 1 | <1 |
| 心跳過速 | 7 | 14 | 12 | 12 | 14 |
| **胃腸道疾患** | | | | | |
| 上腹痛 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 |
| 口乾 | 1 | 2 | 3 | 1 | 3 |
| 唾液分泌過多 | <1 | 0 | <1 | 1 | 4 |
| **全身性疾患** | | | | | |
| 無力 | 1 | 2 | <1 | 2 | 2 |
| 疲倦 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| **神經系統疾患** | | | | | |
| 靜坐不能 | 4 | 4 | 3 | 8 | 10 |
| 暈眩 | 4 | 6 | 5 | 4 | 5 |
| 錐體外症狀 | 8 | 10 | 7 | 20 | 18 |
| 頭痛 | 12 | 11 | 12 | 14 | 14 |
| 嗜睡 | 7 | 6 | 9 | 10 | 11 |
| **血管疾患** | | | | | |
| 姿勢性低血壓 | 1 | 2 | 1 | 2 | 4 |

** 本表包含在任一INVEGA®劑量組中之通報率達2% (含)以上且高於安慰劑組的不良反應。這些數據爲三項研究的整合數據；其中一項研究所使用的每日投予一次之INVEGA®的劑量爲3毫克與9毫克，第二項研究所使用者爲6毫克、9毫克及12毫克，第三項研究所使用者則爲6毫克與12毫克[參見**臨床研究(14)**])。錐體外症狀包括下列術語：異動症常、肌張力異常、錐體外疾患、肌張力增強、肌肉僵硬、眼球旋動、帕金森氏症、以及顫抖。嗜睡包括下列術語：鎮靜與嗜睡。心跳過速包括下列術語：心跳過速、竇性心跳過速、以及心跳加快。此表並未列出INVEGA®組中之發生率和安慰劑組相當或更低的不良事件，這些事件包括：嘔吐。

**精神分裂症青少年患者**

表5列舉了在一項針對12-17歲精神分裂症青少年患者所進行之固定劑量安慰劑對照性研究中所通報的不良反應，在此所列者爲在任一INVEGA®劑量組中的發生率達2% (含)以上，且在該組使用INVEGA®治療之受試者中的發生率要高於使用安慰劑治療之受試者的不良反應。

**表5. 在一項固定劑量安慰劑對照性臨床試驗中，使用INVEGA®治療之精神分裂症青少年患者中的發生率≥2%的不良反應***

| 身體系統或器官分類<br>源自辭典的術語 | 安慰劑<br>(N=51) | INVEGA® 1.5毫克每日一次<br>(N=54) | INVEGA® 3毫克每日一次<br>(N=16) | INVEGA® 6毫克每日一次<br>(N=45) | INVEGA® 12毫克每日一次<br>(N=35) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 病患比例 | | | | |
| 出現不良反應的整體受試者比例 | 43 | 37 | 50 | 58 | 74 |
| **心臟疾患** | | | | | |
| 心跳過速 | 0 | 0 | 6 | 9 | 6 |
| **眼睛疾患** | | | | | |
| 視力模糊 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| **胃腸道疾患** | | | | | |
| 口乾 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 唾液分泌過多 | 0 | 2 | 6 | 2 | 0 |
| 舌頭腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 嘔吐 | 10 | 0 | 6 | 11 | 3 |
| **全身性疾患** | | | | | |
| 無力 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| 疲倦 | 0 | 4 | 0 | 2 | 3 |
| **感染與寄生蟲侵染** | | | | | |
| 鼻咽炎 | 2 | 4 | 0 | 4 | 0 |
| **檢查發現** | | | | | |
| 體重增加 | 0 | 7 | 6 | 2 | 3 |
| **神經系統疾患** | | | | | |
| 靜坐不能 | 0 | 4 | 6 | 11 | 17 |
| 暈眩 | 0 | 2 | 6 | 2 | 3 |
| 錐體外症狀 | 0 | 4 | 19 | 18 | 23 |
| 頭痛 | 4 | 9 | 6 | 4 | 14 |
| 昏睡 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 嗜睡 | 4 | 9 | 13 | 20 | 26 |
| 舌頭麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| **精神疾患** | | | | | |
| 焦慮 | 4 | 0 | 0 | 2 | 9 |
| **生殖系統及乳房疾患** | | | | | |
| 閉經 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| 溢乳 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| 男性女乳症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| **呼吸道、胸腔及縱膈疾患** | | | | | |
| 流鼻血 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |

* 本表包含在任一INVEGA®劑量組中之通報率達2% (含)以上且高於安慰劑組的不良反應。錐體外症狀包括下列術語：動眼神經危象、肌肉僵硬、肌肉骨骼僵硬、頸背僵硬、斜頸、牙關緊閉、動作遲緩、齒輪型僵硬、異動症、肌張力異常、錐體外疾患、肌張力增強、動作減少、不自主肌肉收縮、帕金森氏步態、帕金森氏症、顫抖、以及坐立不安。嗜睡包括下列術語：嗜睡、鎮靜、以及睡眠過多。失眠包括下列術語：失眠與起始性失眠。心跳過速包括下列術語：心跳過速、竇性心跳過速、以及心跳加快。高血壓包括下列術語：高血壓與血壓升高。男性女乳症包括下列術語：男性女乳症與乳房腫脹。

### 6.3 成人分裂情感性疾患(Schizoaffective Disorder)雙盲安慰劑對照性臨床試驗中的常見不良反應
曾針對622位參與兩項安慰劑對照性6週雙盲試驗的分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)成人患者評估INVEGA®的安全性。在其中一項試驗中，有206位受試者被分配進入兩個INVEGA®劑量組：6毫克每日一次，並可視情況降低至3毫克(n=108)；或是12毫克每日一次，並可視情況降低至9毫克(n=98)。在另一項研究中，有214位受試者接受彈性劑量之INVEGA® (3-12毫克每日一次)的治療。這兩項研究都涵蓋使用INVEGA®做爲單一治療藥物或是做爲情緒穩定劑及(或)抗憂鬱劑之輔助用藥的受試者。表6列舉了在兩項針對成人受試者所進行之安慰劑對照性6週研究中所通報之不良反應的整合發生率，在此所列者爲在使用INVEGA®治療之受試者中的發生率達2% (含)以上，且使用INVEGA®治療之受試者中的發生率要高於使用安慰劑治療之受試者的不良反應。

**表6. 在兩項雙盲安慰劑對照性臨床試驗中，使用INVEGA®治療之分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)患者中的發生率≥2%的藥物不良反應***

| 身體系統或器官類別<br>源自辭典的術語 | 安慰劑<br>(n=202) | INVEGA® (3-6毫克)每日一次固定劑量範圍<br>(n=108) | INVEGA® (9-12毫克)每日一次固定劑量範圍<br>(n=98) | INVEGA® (3-12毫克)每日一次固定劑量範圍<br>(n=214) |
|---|---|---|---|---|
| 出現不良反應的整體受試者比例 | 32 | 48 | 50 | 43 |
| **心臟疾患** | | | | |
| 心跳過速 | 2 | 3 | 1 | 2 |
| **胃腸道疾患** | | | | |
| 腹部不適/上腹痛 | 1 | 1 | 0 | 3 |
| 便秘 | 2 | 4 | 5 | 4 |
| 消化不良 | 2 | 5 | 6 | 6 |
| 噁心 | 6 | 8 | 8 | 5 |
| 胃部不適 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| **全身性疾患** | | | | |
| 無力 | 1 | 3 | 4 | <1 |
| **感染與寄生蟲侵染** | | | | |
| 鼻咽炎 | 1 | 2 | 5 | 3 |
| 鼻炎 | 0 | 1 | 3 | 1 |
| 上呼吸道感染 | 1 | 2 | 2 | 2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **檢查發現** | | | | |
| 體重增加 | 1 | 5 | 4 | 4 |
| **代謝與營養疾患** | | | | |
| 食慾降低 | <1 | 1 | 0 | 2 |
| 食慾增加 | <1 | 3 | 2 | 2 |
| **肌肉骨骼與結締組織疾患** | | | | |
| 背痛 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 肌痛 | <1 | 2 | 4 | 1 |
| **神經系統疾患** | | | | |
| 靜坐不能 | 4 | 4 | 6 | 6 |
| 發音困難 | 0 | 1 | 4 | 2 |
| 錐體外症狀 | 8 | 20 | 17 | 12 |
| 嗜睡 | 5 | 12 | 12 | 8 |
| **精神疾患** | | | | |
| 睡眠障礙 | <1 | 2 | 3 | 0 |
| **呼吸道、胸腔及縱膈疾患** | | | | |
| 咳嗽 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| 咽喉疼痛 | <1 | 0 | 2 | 1 |

* 本表包含在任一INVEGA®劑量組中之通報率達2% (含)以上且高於安慰劑組的不良反應。這些數據爲兩項研究的整合數據。其中一項研究所使用的每日投予一次之INVEGA®的劑量爲6毫克(可視情況降低至3毫克)與12毫克(可視情況降低至9毫克)。第二項研究則是採用3至12毫克每日一次的彈性劑量。在420位使用INVEGA®治療的受試者中，有230位(55%)係使用INVEGA®做爲單一治療藥物，另190位(45%)則是使用INVEGA®做爲情緒安定劑及(或)抗憂鬱劑的輔助用藥。錐體外症狀包括下列術語：動作遲緩、流口水、異動症、肌張力異常、肌張力增加、肌肉僵硬、肌肉痙攣、眼球旋動、帕金森氏步態、帕金森氏症、坐立不安、以及顫抖。嗜睡包括下列術語：鎮靜與嗜睡。心跳過速包括下列術語：心跳過速、竇性心跳過速、以及心跳加快。

**單一療法與輔助治療的比較**

這兩項針對分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)患者所進行的安慰劑對照性6週雙盲試驗的設計都允許受試者使用抗憂鬱劑(不包括單胺氧化酶抑制劑)及(或)情緒穩定劑(鋰劑、valproate或lamotrigine)。在接受安全性評估的受試者中，有230位(55%)係使用INVEGA®做爲單一治療藥物，另190位(45%)受試者則是使用INVEGA®做爲情緒穩定劑及(或)抗憂鬱劑的輔助用藥。針對這兩個子群體進行比較的結果顯示，只有噁心反應在使用INVEGA®做爲單一治療藥物之受試者中的發生頻率較高(差異≥3%)。

### 6.4 因發生不良事件而停藥

**精神分裂症試驗**

在三項成人精神分裂症安慰劑對照性6週固定劑量研究中，接受INVEGA®治療與接受安慰劑治療之受試者因發生不良反應而停藥的機率是沒有差異的。最爲常見的停藥原因爲神經系統疾患(在接受INVEGA®治療與接受安慰劑治療之受試者中的發生率分別爲2%與0%)。

在針對精神分裂症青少年患者所進行的6週固定劑量安慰劑對照研究中，僅肌張力異常曾導致停藥(在接受INVEGA®治療之受試者中的發生率<1%)。

**分裂情感性疾患(Schizoaffective Disorder)試驗**

在兩項分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)安慰劑對照性6週研究中，接受INVEGA®治療與接受安慰劑治療之受試者因發生不良反應而停藥的比例分別爲1%與<1%。最爲常見的停藥原因爲胃腸道疾患(在接受INVEGA®治療與接受安慰劑治療之受試者中的發生率分別爲1%與0%)。

### 6.5 劑量相關不良反應

**精神分裂症試驗**

根據三項針對精神分裂症成人患者所進行之安慰劑對照性6週固定劑量研究的整合數據，在接受INVEGA®治療之受試者中的發生率達2% (含)以上的不良反應中，下列不良反應的發生率會隨劑量而升高：嗜睡、姿勢性低血壓、靜坐不能、肌張力減退、錐體外疾狀、肌張力增強、帕金森氏症、以及唾液分泌過多。就其中大部份的不良反應而言，發生率升高的現象主要都是見於12毫克的劑量，另有部份病例是出現於9毫克的劑量。

根據針對精神分裂症青少年患者所進行的6週固定劑量安慰劑對照研究，在接受INVEGA®治療之受試者中的發生率達2% (含)以上的不良反應中，下列不良反應的發生率會隨劑量而升高：心跳過速、靜坐不能、錐體外症狀、嗜睡、以及頭痛。

**分裂情感性疾患(Schizoaffective Disorder)試驗**

在一項針對分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)成人患者所進行的安慰劑對照性、6週、高劑量與低劑量研究中，靜坐不能、肌張力異常、發音困難、肌痛、鼻咽炎、鼻炎、咳嗽及咽喉疼痛等不良反應在使用較高劑量INVEGA®治療之受試者中的發生率要高於(相差至少2%)使用較低劑量的受試者。

### 6.6 人口統計學差異

在涵蓋三項針對精神分裂症成人患者所進行之安慰劑對照性6週固定劑量研究，以及兩項針對分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)成人患者所進行之安慰劑對照性6週研究的人口子群評估中，並未發現任何證據顯示安全性會單純因爲性別或種族而出現具臨床意義的差異，也未發現任何和年齡有關的差異[參見**特殊族群之使用(8.5)**]。

### 6.7 錐體外症狀(EPS)

獲自三項針對精神分裂症成人患者所進行之安慰劑對照性6週固定劑量研究的整合數據可提供於治療期間出現之EPS方面的資訊。有數種方法被應用於評估EPS：(1) Simpson-Angus總分(和基礎值相比較的平均變化)，廣泛用於評估帕金森氏症，(2) Barnes靜坐不能量表整體臨床評估分數(和基礎值相比較的平均變化)，用於評估靜坐不能，(3)使用抗膽鹼激性藥物治療突發的EPS (表3)，以及(4)自發通報EPS的發生率(表4)。就Simpson-Angus量表、自發通報EPS及使用抗膽鹼激性藥物的評估結果而言，在9毫克與12毫克的劑量組顯示有隨劑量而增加的現象。在安慰劑與3毫克及6毫克劑量的INVEGA®之間，這些EPS評估的結果皆無任何差異。

**表7. 依各評估量表之發生率及使用抗膽鹼激性藥物治療之情形進行評估的於治療期間出現的錐體外症狀(EPS) - 成人精神分裂症研究**

| | 病患比例 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | INVEGA® | | | |
| EPS類別 | 安慰劑 (N=355) | 3毫克 每日一次 (N=127) | 6毫克 每日一次 (N=235) | 9毫克 每日一次 (N=246) | 12毫克 每日一次 (N=242) |
| 帕金森氏症[a] | 9 | 11 | 3 | 15 | 14 |
| 靜坐不能[b] | 6 | 6 | 4 | 7 | 9 |
| 使用抗膽鹼激性藥物[c] | 10 | 10 | 9 | 22 | 22 |

a：帕金森氏症的發生率係指Simpson-Angus總分>0.3的病患比例(總分的定義爲各評估項目之評分的總和除以評估項目之數目的結果)

b：靜坐不能的發生率係指Barnes靜坐不能量表總分≥2的病患比例

c：接受抗膽鹼激性藥物治療突發之EPS的受試者比例

**表8. 於治療期間出現的錐體外症狀(EPS)相關不良事件，依MedDRA的代表術語分列 - 成人精神分裂症研究**

| | 病患比例 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | INVEGA® | | | |
| EPS類別 | 安慰劑 (N=355) | 3毫克 每日一次 (N=127) | 6毫克 每日一次 (N=235) | 9毫克 每日一次 (N=246) | 12毫克 每日一次 (N=242) |
| 發生EPS相關AE的整體病患比例 | 11 | 13 | 10 | 25 | 26 |
| 異動症 | 3 | 5 | 3 | 8 | 9 |
| 肌張力異常 | 1 | 1 | 1 | 5 | 5 |
| 動作亢進 | 4 | 4 | 3 | 8 | 10 |
| 帕金森氏症 | 2 | 3 | 3 | 7 | 6 |
| 顫抖 | 3 | 3 | 3 | 4 | 3 |

異動症類的事件包括：異動症、錐體外疾患、肌肉抽動、遲發性異動症

肌張力異常類的事件包括：肌張力異常、肌肉痙攣、眼球旋動、牙關緊閉

動作亢進類的事件包括：靜坐不能、動作亢進

帕金森氏症類的事件包括：動作遲緩、齒輪型僵硬、流口水、肌張力增強、動作減少、肌肉僵硬、肌肉骨骼僵硬、帕金森氏症

顫抖類的事件包括：顫抖

兩項針對分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)成人患者所進行之安慰劑對照性6週研究的整合資料顯示，利用評估量表、使用抗膽鹼激性藥物之情形、以及自發通報之EPS相關不良事件進行評估而得的EPS的類型及發生頻率，和獲自精神分裂症研究的資料大致相同。在分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)的患者中，利用Simpson-Angus量表評估帕金森氏症或利用Barnes靜坐不能量表評估靜坐不能而得的EPS症狀並無隨劑量而增加的現象。但自發通報動作亢進與肌張力異常等EPS症狀以及使用抗膽鹼激性藥物的情形則有隨劑量而增加的現象。

整合後之分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)試驗的EPS相關數據如表9所示。

**表9. 於治療期間出現的錐體外症狀(EPS)相關不良事件，依MedDRA的代表術語分列 - 成人分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)研究**

| | 病患比例 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | INVEGA® | | |
| EPS類別 | 安慰劑 (n=202) | (3-6毫克) 每日一次 固定劑量範圍 (n=108) | (9-12毫克) 每日一次 固定劑量範圍 (n=98) | (3-12毫克) 每日一次 固定劑量範圍 (n=214) |
| 發生EPS相關AE的整體病患比例 | 11 | 23 | 22 | 17 |
| 異動症 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| 肌張力異常 | 1 | 2 | 3 | 2 |
| 動作亢進 | 5 | 5 | 8 | 7 |
| 帕金森氏症 | 3 | 14 | 7 | 7 |
| 顫抖 | 3 | 12 | 11 | 5 |

異動症類的事件包括：異動症、肌肉抽動

肌張力異常類的事件包括：肌張力異常、肌肉痙攣、眼球旋動

動作亢進類的事件包括：靜坐不能、動作亢進、坐立不安

帕金森氏症類的事件包括：動作遲緩、流口水、肌張力增強、肌肉僵硬、肌肉緊繃、肌肉骨骼僵硬、帕金森氏步態、帕金森氏症

顫抖類的事件包括：顫抖

在青少年精神分裂症研究中，EPS相關不良事件的發生率也呈現出和成人研究類似的劑量相關模式。和成人研究的結果相比較，在青少年族群中，肌張力異常、動作亢進、顫抖及帕金森氏症的發生率明顯較高(表10)。

**表10. 於治療期間出現的錐體外症狀(EPS)相關不良事件，依MedDRA的代表術語分列 - 青少年精神分裂症研究**

| | 病患比例 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | INVEGA® | | | |
| EPS類別 | 安慰劑 (N=51) | 3毫克 每日一次 (N=54) | 6毫克 每日一次 (N=16) | 9毫克 每日一次 (N=45) | 12毫克 每日一次 (N=35) |
| 發生EPS相關AE的整體病患比例 | 0 | 6 | 25 | 22 | 40 |
| 動作亢進 | 0 | 4 | 6 | 11 | 17 |
| 肌張力異常 | 0 | 2 | 0 | 11 | 14 |
| 顫抖 | 0 | 2 | 6 | 7 | 11 |
| 帕金森氏症 | 0 | 0 | 6 | 2 | 14 |
| 異動症 | 0 | 2 | 6 | 2 | 6 |

動作亢進類的事件包括：靜坐不能

肌張力異常類的事件包括：肌張力異常、肌肉收縮、動眼神經危象、舌頭麻痺、斜頸

顫抖類的事件包括：顫抖

帕金森氏症類的事件包括：齒輪型僵硬、錐體外疾患、肌肉僵硬

異動症類的事件包括：異動症、不自主肌肉收縮

**肌張力異常**

*同類效應*：在開始治療的最初幾天期間，較敏感的患者可能會發生肌張力異常的症狀，亦即出現持續較長時間的肌肉群異常收縮現象。肌張力異常的症狀包括：頸部肌肉痙攣，有時會進一步出現喉嚨緊繃、吞嚥困難、呼吸困難及(或)舌頭外突的現象。雖然這些症狀也可能在使用低劑量時發生，但在使用強效及較高劑量的第一代抗精神病藥物時，發生頻率通常比較高，且較爲嚴重。在男性和較年輕的族群中，發生急性肌張力異常的風險有升高的現象。

### 6.8 實驗室檢驗異常

根據三項針對精神分裂症成人患者所進行之安慰劑對照性6週固定劑量研究，以及兩項針對分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)成人患者所進行之安慰劑對照性6週研究的整合數據進行研究組間之比較的結果發現，在常規血清化學、血液學或尿液分析參數出現可能具臨床意義之變化的受試者比例方面，INVEGA®組與安慰劑組之間並無任何具醫療重要性的差異。同樣地，在因血液學、尿液分析或血清化學之變化(包括空腹血糖、胰島素、C胜肽、三酸甘油脂、HDL、LDL及總膽固醇和基礎值相比較的平均變化)而停藥的發生率方面，INVEGA®組與安慰劑組之間也沒有任何差異。不過，使用INVEGA®會伴隨出現血清泌乳激素升高的現象[參見**警語和注意事項(5.8)**]

### 6.9 在INVEGA®的上市前評估期間所觀察到的其它不良反應

以下額外的不良反應乃是在上述精神分裂症及分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)臨床試驗中接受INVEGA®治療之受試者中的發生率<2%的不良反應。以下也包括在其它臨床研究中接受INVEGA®治療之受試者所通報的額外不良反應(任何發生率)。

**心臟疾患**：心搏徐緩、心悸

**眼睛疾患**：眼睛動作失調

**胃腸道疾患**：脹氣

**全身性疾患**：水腫

**免疫系統疾患**：過敏性反應

**感染與寄生蟲侵染**：泌尿道感染

**檢查發現**：丙胺酸轉胺酶升高、天冬胺酸轉胺酶升高

**肌肉骨骼與結締組織疾患**：關節痛、四肢疼痛

**神經系統疾患**：角弓反張

**精神疾患**：激動、失眠、夢魘

**生殖系統及乳房疾患**：乳房不適、月經失調、逆行性射精

**皮膚與皮下組織疾患**：搔癢、皮疹

**血管疾患**：高血壓

### 6.10 上市後的使用經驗

以下是在INVEGA®核准後的使用期間所發現的不良反應；由於這些反應乃是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並無法確實估算其發生頻率：血管性水腫、陰莖異常勃起、舌頭腫脹、遲發性異動症、尿失禁、尿液滯留。

### 6.11 使用Risperidone時所通報的不良反應

Paliperidone乃是risperidone的主要活性代謝物。使用risperidone時所通報的不良反應可參見risperidone之包裝說明書中的「**不良反應**」段落。

## 7 藥物交互作用

### 7.1 INVEGA® 對其它藥物造成影響的可能性

鑒於paliperidone的主要CNS作用[參見**不良反應(6.1, 6.2)**]，將INVEGA®與其它具中樞作用的藥物及酒精併用時應謹慎。Paliperidone可能會拮抗levodopa及其它多巴胺作用劑的作用。

由於INVEGA®可能會引發姿勢性低血壓，因此，將本品與其它具此作用的治療藥物併用時，可能會出現加成作用[參見**警語和注意事項(5.10)**]。

Paliperidone不被預期會和透過細胞色素P-450同功酶代謝的藥物發生具臨床重要性的藥物動力學交互作用。以人類肝臟微粒體所進行的體外研究顯示，paliperidone對透過細胞色素P-450同功酶(包括CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9/10、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4和CYP3A5)代謝之藥物的代謝作用並不會產生明顯的抑制作用。因此，一般並不認爲paliperidone會對透過這些途徑代謝之藥物的廓清率產生具臨床關聯性的抑制作用。一般也不認爲paliperidone具有酵素誘導作用。

Paliperidone在高濃度下是一種弱效的P-醣蛋白(P-gp)抑制劑。目前並無任何體內試驗的數據可供參考，也不確知其臨床關聯性。

鋰劑與INVEGA®之間不太可能會發生藥物動力學交互作用。

在一項藥物交互作用研究中，對13位穩定使用valproate治療的患者合併投予INVEGA® (連續5天每天投予一次12毫克)與divalproex sodium持續性藥效錠(500毫克至2000毫克每日一次)，結果並不會影響valproate的穩定狀態藥物動力學表現($AUC_{24h}$與$C_{max,ss}$)。在一項臨床研究中，使用穩定劑量之valproate治療的受試者在其既有的valproate療程中，給予3-15毫克/日的INVEGA®之後，valproate的平均血中濃度仍大致相同。

### 7.2 其它藥物對INVEGA® 造成影響的可能性

Paliperidone並非CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9與CYP2C19的作用受質，因此不太可能會與這些同功酵素的抑制劑或誘導劑發生交互作用。雖然體外研究顯示CYP2D6與CYP3A4可能在極低的程度上涉及paliperidone的代謝，但體內試驗並未發現其排除作用會因這些同功酵素而降低，而且，這些酵素的作用在其全身廓清作用中僅佔一小部份。體外研究顯示，paliperidone爲P-gp的受質。

將INVEGA® 6毫克每日一次與carbamazepine 200毫克每日兩次合併投予會使paliperidone的平均穩定狀態$C_{max}$與AUC降低37%左右。這種降低的現象有很大的程度要歸因於paliperidone的腎臟廓清率提高了35%。在與carbamazepine併用期間，paliperidone以未改變之形態排入尿液的藥物量有小幅減少的現象，這表示其CYP代謝作用或生體可用率受到了一些影響。在開始使用carbamazepine時，應重新評估INVEGA®的劑量，並於必要時提高其劑量。相反地，在停用carbamazepine時，也應重新評估INVEGA®的劑量，並於必要時降低其劑量。

Paliperidone在有限的程度上會經由CYP2D6代謝[參見**臨床藥理學(12.3)**]。一項針對健康受試者合併投予單劑3毫克之INVEGA®與每日20毫克之paroxetine (一種強力的CYP2D6抑制劑)的交互作用研究顯示，paliperidone的暴露量平均要比在CYP2D6廣泛代謝者體內高出16% (90% CI：4，30)。目前尚未研究過與更高劑量之paroxetine併用的情形。目前並不確知其臨床關聯性。

將單劑INVEGA® 12毫克與divalproex sodium緩釋型錠劑(兩錠500毫克錠劑每日一次)合併投予會使paliperidone的$C_{max}$與AUC升高50%左右。經臨床評估後準備將INVEGA®與valproate合併投予時，應考慮降低INVEGA®的劑量。

鋰劑與INVEGA®之間不太可能會發生藥物動力學交互作用。

## 8 特殊族群之使用

### 8.1 懷孕

<u>**妊娠用藥分級C**</u>

目前並無任何適當且控制良好的對孕婦使用INVEGA®的研究。

在懷孕的最後三個月期間使用第一代的抗精神病藥物曾導致新生兒出現錐體外症狀。這些症狀通常都具有自限性。目前並不確知在懷孕末期使用paliperidone是否會導致新生兒出現類似的徵兆與症狀。

在動物生殖研究中，對懷孕的大鼠及兔子於器官發生期間投予劑量最高相當於人類最高建議劑量之8倍(以mg/m$^2$爲比較基礎)的paliperidone之後，胎兒畸形的發生率並未出現升高的現象。

以risperidone (在大鼠和人類體內都會廣泛轉化成paliperidone)所進行的大鼠生殖研究顯示，在較risperidone之人類最高建議劑量低的口服劑量下(以mg/m$^2$爲比較基礎)，仔鼠的死亡率有升高的現象(參見risperidone的包裝說明書)。

<u>**非致畸性影響**</u>

曾在懷孕的最後三個月期間接觸到抗精神病藥物的新生兒較容易在產後發生錐體外症狀及(或)戒斷症狀。在這些新生兒中曾有發生激動、肌張力增強、肌張力減退、顫抖、嗜睡、呼吸窘迫及餵食障礙等反應的報告。這些併發症的嚴重程度不盡相同；有些病例的症狀具有自限性，有些病例則須在加護病房中接受支持照護，或是須接受較長時間的住院治療。

只有在潛在效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下才可於懷孕期間使用INVEGA®。

### 8.2 授乳母親

Paliperidone會分泌進入人類的乳汁。應將餵哺母乳的已知效益與嬰兒接觸paliperidone的未知風險放在一起權衡。

### 8.3 兒童之使用

曾針對150位12-17歲的精神分裂症青少年患者評估使用INVEGA®治療精神分裂症的安全性及有效性，這些患者乃是在一項爲期6週的雙盲安慰劑對照試驗中接受1.5毫克至12毫克/日之INVEGA®的治療。

對<12歲之患者使用INVEGA®治療精神分裂症的安全性及有效性尚未確立。目前尚未研究過對<18歲之患者使用INVEGA®治療分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)的安全性及有效性。

在一項對幼鼠於出生後第24天至第73天口服投予paliperidone的研究中發現，這些幼鼠在學習與記憶試驗中的表現有可逆轉的減退現象(僅見於母鼠)，且無影響劑量爲0.63毫克/公斤/日，此劑量所達到的paliperidone血中濃度(AUC)和在青少年中所見者大致相當。在最高試驗劑量下(2.5毫克/公斤/日)並未發現任何其它相同的神經行爲發育或生殖發育方面的影響，此劑量所達到的paliperidone血中濃度相當於在青少年中所見者的2-3倍。

曾對幼犬連續40週口服投予0.31、1.25或5毫克/公斤/日之劑量的risperidone (在動物和人類體內都會廣泛代謝成paliperidone)。結果發現有骨骼長度縮短及骨骼密度減小的現象，且無影響劑量爲0.31毫克/公斤/日，此劑量所達到的risperidone加paliperidone的血中濃度(AUC)和對兒童與青少年投予人類最高建議劑量之risperidone後所達到者大致相當。此外，公犬與母犬在所有的劑量下都有性成熟延遲的現象。經過12週的無投藥恢復期之後，上述影響在母犬中僅呈現些微的可逆性或完全不具可逆性。

目前尚未充分評估過INVEGA®對兒童與青少年之生長及性成熟的長期影響。

### 8.4 老年人之使用

有一項針對114位老年精神分裂症患者(65歲(含)以上，其中有21位爲75歲(含)以上)所進行的6週安慰劑對照研究曾評估過INVEGA®的安全性耐受性與療效。在這項研究中，受試者係使用彈性劑量的INVEGA® (3毫克至12毫克每日一次)。此外，在針對成人精神分裂症患者投予固定劑量之INVEGA® (3毫克至15毫克)的6週安慰劑對照研究中也收錄了少數65歲(含)以上的受試者[參見**臨床研究(14)**]。在分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)的研究中並無任何年齡≥65歲的受試者。

整體而言，在參與INVEGA®之精神分裂症臨床研究的全部受試者中(n=1796)，包括使用INVEGA®和使用安慰劑的受試者，有125位(7.0%)爲65歲(含)以上，並有22位(1.2%)爲75歲(含)以上。在這些受試者與較年輕的受試者之間，並未發現任何安全性的整體性差異，但不能排除年紀較大的人對不良反應會較爲敏感的可能性。

本品已知主要都是經由腎臟排出體外，因此在中至重度腎功能不全的患者中會出現廓清率降低的現象[參見**臨床藥理學(12.3)**]，對此類患者應降低劑量。由於老年患者較容易併有腎功能減弱的問題，因此在選擇劑量時應謹慎，監測腎功能或有助益[參見**劑量與用法(2.5)**]。

### 8.5 腎功能不全

必須依照個別病患的腎功能狀態來決定劑量[參見**劑量與用法(2.5)**]。

### 8.6 肝功能不全

對輕至中度肝功能不全的患者，並不須調整劑量。目前尚未進行過對嚴重肝功能不全患者使用INVEGA®的研究。

## 9 藥物濫用與依賴性

### 9.1 管制物質

INVEGA®(paliperidone)並不屬於管制物質。

### 9.2 濫用

目前尚未曾系統性地針對動物或人類研究過paliperidone發生濫用現象的可能性。此外也無法事先預知一種具CNS活性的藥物在上市後會被誤用、當做助興用品及(或)濫用的程度。因此，應審慎評估患者是否有藥物濫用的病史，對此類患者並應密切觀察是否出現誤用或濫用INVEGA®的徵兆(如出現耐藥性、劑量增加、覓藥行爲)。

### 9.3 依賴性

目前尚未曾系統性地針對動物或人類研究過paliperidone發生耐藥性或精神依賴性的可能性。

## 10 過量

### 10.1 人類的經驗

Paliperidone使用過量的經驗極爲有限，在上市前試驗中所報告的少數過量病例當中，INVEGA®的最高估計攝入量爲405毫克。所觀察到的徵兆與症狀包括錐體外症狀與步態不穩。其它可能發生的徵兆與症狀主要爲paliperidone的已知藥理作用更加擴大的結果，亦即困倦與嗜睡、心跳過速與低血壓、以及QT間期延長。

Paliperidone乃是risperidone的主要活性代謝物。Risperidone使用過量的經驗可參見risperidone之包裝說明書中的「過量」段落。

### 10.2 過量時的處置方式

Paliperidone並無特定的解毒劑，因此應採取適當的支持措施，並持續進行嚴密的醫療監督與監視，直到患者恢復正常爲止。在評估治療的必要性與恢復的情形時，應考慮到此產品的延長釋出特性。應考慮涉及多種藥物的情形。

萬一發生急性用藥過量的情形時，應建立並維持暢通的氣道，確保足夠的氧氣供應與通氣量。並應考慮施行洗胃(如果患者喪失意識，則應於氣管插管後再施行洗胃)及投予活性碳和瀉藥。

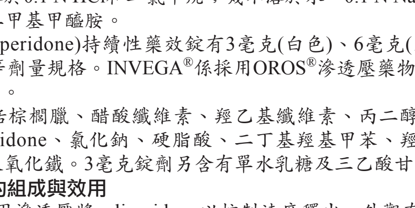
用藥過量之後可能會出現反應遲鈍、癲癇發作、或頭頸部肌張力異常的現象，這可能會引發氣道吸入嘔吐物的風險。

應立即開始進行心血管監視，包括連續心電圖監視，以防發生心律不整。如果要進行抗心律不整治療，對急性paliperidone過量的患者投予disopyramide、procainamide及quinidine時，理論上會有出現加成性QT間期延長作用的風險。同樣地，bretylium的α阻斷作用可能會與paliperidone的作用加成，從而引發不易處理的低血壓反應。

如果發生低血壓與循環衰竭，應以適當的方式處置，如靜脈輸液及(或)擬交感神經作用劑(不可使用腎上腺素與多巴胺，因爲β刺激作用可能會使在paliperidone引發α阻斷作用之情況下所發生的低血壓反應更加惡化)。如果出現嚴重的錐體外症狀，應投予抗膽鹼激性藥物。

## 11 性狀說明

INVEGA®持續性藥效錠中的活性成分paliperidone是一種化學分類屬於benzisoxazole衍生物的精神病治療劑。INVEGA®含有由(+)-與(-)-paliperidone所構成的消旋混合物。其化學名爲(±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2- methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one。其分子式爲$C_{23}H_{27}FN_4O3$，分子量爲426.49。其結構式爲：



Paliperidone略溶於0.1 N HCl和二氯甲烷；幾不溶於水、0.1 N NaOH和己烷；且極微溶於N,N-二甲基甲醯胺。

INVEGA® (paliperidone)持續性藥效錠有3毫克(白色)、6毫克(米黃色)、以及9毫克(粉紅色)等劑量規格。INVEGA®係採用OROS®滲透壓藥物釋放技術[參見**性狀說明(11.1)**]。

非活性成分包括棕櫚臘、醋酸纖維素、羥乙基纖維素、丙二醇、聚乙二醇、聚氧乙烯、povidone、氯化鈉、硬脂酸、二丁基羥基甲苯、羥丙甲纖維素、二氧化鈦、以及氧化鐵。3毫克錠劑另含有單水乳糖及三乙酸甘油酯。

### 11.1 釋放系統的組成與效用

INVEGA®係利用滲透壓將paliperidone以控制速度釋出。外觀有如膠囊狀藥錠的釋放系統係由具滲透活性的三層核心所構成，核心的外圍並包覆著次外層(subcoat)與半通透膜。此三層核心的組成爲兩個含有藥物和賦形劑的藥物層，以及一個含有滲透活性成分的推進層。藥錠的藥物層圓頂端上有兩個精密的雷射打孔。每一種劑量規格的藥錠都有不同顏色的水分散性外層和打印標記。在水相環境中，如腸胃道，具水分散性的有色外層會快速崩解。然後水份便會經由半通透膜進入藥錠；此半通透膜可控制水份進入藥錠核心的速率，而藥錠核心則會控制藥物釋出的速率。核心中的親水性聚合物會與水份結合並膨脹，形成一種含有paliperidone的膠狀物質，然後經由藥錠的小孔被推出藥錠。此藥錠的非生物活性成分在通過胃腸道期間會始終保持完整，然後錠劑的外殼與不可溶的核心組成會經由糞便一併排出體外。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

Paliperidone乃是risperidone的主要活性代謝物。和其它對精神分裂症具有療效的藥物一樣，目前也不確知paliperidone的作用機制，但有人提出，此藥物對精神分裂症的治療活性乃是其對中樞的多巴胺第2型($D_2$)接受體與血清素第2型($5HT_{2A}$)接受體同時產生拮抗作用的結果。

### 12.2 藥效學

Paliperidone是一種中樞作用性多巴胺第2型($D_2$)接受體拮抗劑，並且具有明顯的血清素第2型($5HT_{2A}$)活性。Paliperidone亦可對$\alpha_1$與$\alpha_2$腎上腺素接受體及$H_1$組織胺接受體產生拮抗的作用，這或可解釋本品的某些其它作用。Paliperidone對膽鹼激性毒蕈鹼接受體或$\beta_1$與$\beta_2$腎上腺素接受體皆不具親和力。體外試驗顯示，(+)與(-)-paliperidone鏡像異構物的定性及定量藥理活性都大致相同。

### 12.3 藥物動力學

投予單一劑量之後，paliperidone的血中濃度會逐漸上升，並於投藥後24小時左右達到尖峰血中濃度。在現有的劑量範圍內，投予INVEGA®後的paliperidone藥物動力學會與劑量成正比。Paliperidone的終端排除半衰期約爲23小時。

大多數的受試者會在投予INVEGA®後4-5天內達到paliperidone的穩定狀態濃度。就9毫克劑量的INVEGA®而言，平均穩定狀態波峰：波谷濃度的比率爲1.7，範圍爲1.2-3.1。投予INVEGA®之後，(+)與(-)-paliperidone鏡像異構物會互相轉換，在穩定狀態時，AUC (+)與(-)的比率約爲1.6。

<u>**吸收與分佈**</u>

投予INVEGA®之後，paliperidone的絕對口服生體可用率爲28%。

對可行動的健康受試者於進用標準高脂/高熱量飲食時合併投予一顆12毫克的paliperidone持續性藥效錠之後，paliperidone的平均$C_{max}$值與AUC值分別較於空腹狀態下投藥時高出60%與54 %。確立INVEGA®之安全性與療效的臨床試驗乃是在不考慮受試者之進餐時間的情況下進行的。雖然INVEGA®可與食物併服，亦可不與食物併服，但投予INVEGA®時如果併有食物，或可提高paliperidone的暴露量[參見**劑量與用法(2.3)**]。

族群分析的結果顯示，paliperidone的擬似分佈體積爲487升。消旋paliperidone的血漿蛋白結合率爲74%。

<u>**代謝與排除**</u>

雖然體外研究顯示CYP2D6與CYP3A4也涉及paliperidone的代謝，但活體試驗的結果顯示，對paliperidone的整體排除作用而言，這些同功酵素的影響相當有限[**參見藥物交互作用(7)**]。

對5位健康志願者口服投予單劑1毫克的立即釋出型$^{14}$C-paliperidone一週之後，有59% (範圍爲51%-67%)的劑量以未改變的形態排入尿液，有32% (26%-41%)的劑量以代謝物的形態被檢出，另有6%-12%的劑量未被檢出。投入體內的放射活性有80%左右在尿液中檢出，有11%在糞便中檢出。已在活體試驗中獲得確認的代謝途徑有四種，通過各途徑代謝的劑量皆未超過投予劑量的10%：去烷化作用、羥化作用、脫氫作用、以及benzisoxazole切斷作用。

族群藥物動力學分析顯示，CYP2D6作用受質的廣泛代謝者與緩慢代謝者之間在paliperidone的暴露量與廓清率方面並無任何差異。

<u>**特殊族群**</u>

*腎功能不全*

對中度或重度腎功能不全的患者，應降低INVEGA®的劑量[參見**劑量與用法(2.5)**]。曾針對各種不同程度之腎功能狀態的受試者探討投予單劑paliperidone 3毫克持續性藥效錠後的分佈情形。肌酸酐廓清率降低時，paliperidone的排除作用也會隨之降低。和健康受試者相比較，平均而言，輕度(CrCl=50毫升/分鐘至<80毫升/分鐘)、中度(CrCl=30毫升/分鐘至<50毫升/分鐘)及重度腎功能不全(CrCl=10毫升/分鐘至<30毫升/分鐘)之受試者的整體paliperidone廓清率分別會降低32%、64%與71%，相當於暴露量(AUCinf)平均升高1.5倍、2.6倍與4.8倍。在輕度、中度及重度腎功能不全的受試者中，paliperidone的平均終端排除半衰期分別爲24小時、40小時及51小時，在腎功能正常(CrCl≥80毫升/分鐘)的受試者中則爲23小時。

*肝功能不全*

在一項針對中度肝功能不全(Child-Pugh class B)之患者所進行的研究中，雖然paliperidone的總暴露量因蛋白質結合率降低而有下降的現象，但游離paliperidone的血中濃度和健康受試者大致相當。因此，對輕度或中度肝功能不全的患者，並不須調整劑量。目前尚未曾針對嚴重肝功能不全的患者進行過paliperidone的研究。

*青少年(12-17歲)*

在體重≥51公斤(≥112磅)的青少年中，paliperidone的全身暴露量和成人大致相當。在體重<51公斤(<112磅)的青少年中，暴露量會高出23%；一般認爲此現象並不具臨床意義。年齡並不會影響paliperidone的暴露量。

*老年人*

並不建議單純依據年齡來調整劑量。不過，如果肌酸酐廓清率出現和年齡相關的降低現象，便可能須要調整劑量[參見**前述的腎功能不全及劑量與用法(2.5)**]。

*種族*

目前並無任何以種族爲基礎的劑量調整建議。在一項針對日本人與高加索人所進行的藥物動力學研究中，並未發現任何藥物動力學方面的差異。

*性別*

目前並無任何以性別爲基礎的劑量調整建議。在一項針對男性和女性所進行的藥物動力學研究中，並未發現任何藥物動力學方面的差異。

*抽菸*

目前並無任何以抽菸狀態爲基礎的劑量調整建議。利用人類肝臟酵素所進行的體外研究顯示，paliperidone並非肝臟酵素1A2的受質；因此，抽菸應該不會影響paliperidone的藥物動力學。

## 13 非臨床毒物學

### 13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

<u>**致癌性**</u>

目前尚未進行過paliperidone的致癌性研究

曾針對瑞士小白鼠與Wistar大鼠進行risperidone的致癌性研究，risperidone在大鼠、小鼠及人類體內都會廣泛轉化成paliperidone。對小鼠(連續18個月)及大鼠(連續25個月)以每日0.63毫克/公斤、2.5毫克/公斤及10毫克/公斤的劑量在飲食中投予risperidone。在公小鼠中並未達到最大耐受劑量。腦下垂體腺瘤、內分泌性胰臟腺瘤與乳腺腺癌的發生率有統計學上明顯的升高現象。就這些腫瘤而言，risperidone的無影響劑量要低於或等於其人類最高建議劑量(以mg/m$^2$爲比較基礎)(參見risperidone的包裝說明書)。曾經在對齧齒類動物長期投予其它抗精神病藥物之後發現，乳房腫瘤、腦下垂體腫瘤及內分泌性胰臟腫瘤有增加的現象，這種現象咸信爲長期的多巴胺$D_2$拮抗作用與血中泌乳激素過高所致。齧齒類動物中的這些腫瘤發現和人類風險之間的關聯性目前仍然不明[參見**警語和注意事項(5.8)**]。

<u>**致突變性**</u>

在Ames回復突變試驗、小鼠淋巴瘤分析或活體大鼠微核試驗中皆未發現任何顯示paliperidone具有基因毒性的證據。

<u>**生育力損害**</u>

一項生育力研究顯示，在最高達2.5毫克/公斤/日的口服劑量下，服用paliperidone之母大鼠的懷孕比例並未受到影響。不過，在2.5毫克/公斤的劑量下(也會導致輕微的母體毒性)，著床前與著床後的胚胎流失數有增加的現象，活胎數也有略爲減少的現象。在0.63毫克/公斤的劑量下，亦即人類最高建議劑量的一半劑量(以mg/m$^2$爲比較基礎)，這些參數皆未受到影響。

雖然尚未曾針對paliperidone進行過精蟲數量與精蟲存活率的研究，但在最高達2.5毫克/公斤的paliperidone口服劑量下，公大鼠的生育力並未受到影響。在一項針對米格魯投予risperidone (在狗及人類體內會廣泛轉化成paliperidone)的次長期研究中，所有的試驗劑量(0.31毫克/公斤-5.0毫克/公斤)都會使血清睪固酮及精蟲的活動力與濃度出現降低的現象。在最後一次觀察之後(停止投藥兩個月後)，血清睪固酮與精蟲參數雖有部份恢復，但仍維持降低的狀態。

## 14 臨床研究

### 14.1 精神分裂症

**成人**

INVEGA® (3毫克至15毫克每日一次)的急性治療效果已在三項針對符合DSM-IV精神分裂症標準之非老年成人受試者(平均年齡爲37歲)所進行的安慰劑對照性與活性藥物對照性(olanzapine) 6週固定劑量試驗中獲得確立。研究的進行地點包括北美、東歐、西歐和亞洲。這三項試驗所探討的劑量包括3毫克/日、6毫克/日、9毫克/日、12毫克/日、以及15毫克/日。受試者皆於晨間服藥，並且不考慮進食與否。

用以評估療效的工具爲正向與負向症候量表(PANSS)，這是一種由五種要素所構成並已證實有效的多重項目問卷，其評估項目包括正向症狀、負向症狀、混亂性思考、不受控制之敵意/亢奮、以及焦慮/憂鬱。另外也利用個人與社會能力(PSP)量表來評估療效。PSP是一種已證實有效的(由醫師進行評估的)量表，此量表係用以評估患者在下列範疇中的個人功能表現及社會功能表現：在社交領域有用的活動(如工作與求學)、人際關係與社會關係、自我照顧、以及騷擾與攻擊性行爲。

在這3項研究中(n=1665)，所有劑量的INVEGA®在PANSS評估中的表現都要優於安慰劑。所有劑量的平均效果都相當類似，但從數值來看，所有研究中的較高劑量組都有較佳的表現。在這些試驗中，INVEGA®在PSP評估中的表現也優於安慰劑。

針對子群受試者進行評估的結果並未發現任何顯示治療反應有性別、年齡(只有少數患者超過65歲)或地域方面之差異的證據。研究資料並不足以評估治療效果是否有種族差異。

在一項較長期的試驗中，符合DSM-IV精神分裂症標準且可產生臨床療效反應(定義爲PANSS分數≤70或預設PANSS子量表的評分≤4，並且在8週準備期的最後兩週皆穩定使用固定劑量的INVEGA®治療)的成人門診患者即可進入爲期6週的開放穩定治療期接受INVEGA® (劑量範圍爲3毫克至15毫克每日一次)的治療。在穩定治療期結束之後，以雙盲模式將患者隨機分組，然後繼續依患者所達到的穩定劑量投予INVEGA®，或是投予安慰劑，直到出現精神分裂症狀再發(relapse)的現象。再發(relapse)的預設定義爲PANSS (或預設PANSS子量表)的評分明顯升高、住院治療、出現臨床上明顯的自殺或殺人念頭、或故意傷害自己或他人。針對研究數據進行期間分析的結果顯示，和安慰劑相比較，使用INVEGA®治療之患者出現再發(relapse)現象的時間明顯較晚，而此項試驗也因療效的持續性獲得證實而提早終止。

**青少年**

INVEGA®對精神分裂症青少年患者的療效已在一項隨機、雙盲、平行分組的安慰劑對照性6週研究中獲得確立，這項研究係採用固定劑量並依體重分配治療組的設計，劑量範圍爲1.5至12毫克/日。研究的進行地點包括美國、印度、羅馬尼亞、俄羅斯和烏克蘭，研究的對象爲12-17歲且符合DSM-IV精神分裂症標準的受試者，並採用Kiddie情感性疾患與精神分裂症量表-現況與終生評估版(K-SADS-PL)來確定診斷。

符合條件的受試者隨機分成4個治療組：安慰劑組及低、中、高劑量INVEGA®治療組。依體重決定投予的劑量，藉以減小體重較輕的青少年使用高劑量INVEGA®的風險。初次就診進入研究時的體重介於29公斤與不足51公斤之間的受試者經隨機分組後分別接受安慰劑或每日1.5毫克(低劑量)、3毫克(中劑量)或6毫克(高劑量)之INVEGA®的治療，初次就診進入研究時的體重至少爲51公斤的受試者經隨機分組後分別接受安慰劑或每日1.5毫克(低劑量)、6毫克(中劑量)或12毫克(高劑量)之INVEGA®的治療。受試者皆於晨間服藥，且不考慮進食與否。用以評估療效的工具爲PANSS量表。整體而言，這項研究證實了INVEGA®3至12毫克/日之劑量範圍內對精神分裂症青少年患者的療效。雖然此廣泛範圍內的劑量已證實有效，但較高的劑量(亦即對體重低於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。雖然paliperidone在3至12毫克/日的劑量範圍內具有良好的耐受性，但不良事件仍會隨劑量而增加。

### 14.2 分裂情感性疾患(Schizoaffective Disorder)

**成人**

INVEGA® (3毫克至12毫克每日一次)對分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)的急性治療效果已在兩項針對非老年之成人受試者所進行的安慰劑對照性6週試驗中獲得確立。所收錄的受試者都符合下列條件：1)經DSM-IV疾患結構式臨床訪談證實符合DSM-IV的分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)診斷標準，2)正向與負向症候量表(PANSS)總分至少爲60，且3)有明顯的情緒症狀，確認標準爲Young氏躁症量表及(或) Hamilton憂鬱量表的評分至少爲16。研究對象包括雙極性類型與鬱症類型的分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)患者。其中一項試驗係針對211位接受彈性劑量之INVEGA® (3-12毫克每日一次)治療的受試者評估療效。另一項研究則是針對203位被分配進入兩個INVEGA®劑量組的受試者評估療效：6毫克每日一次，並可視情況降低至3毫克(n=105)；或是12毫克每日一次，並可視情況降低至9毫克(n=98)。這兩項研究都涵蓋使用INVEGA®做爲單一治療藥物[未使用任何情緒安定劑及(或)抗憂鬱劑(55%)]或是做爲情緒穩定劑及(或)抗憂鬱劑之輔助用藥(45%)的受試者。最常使用的情緒穩定劑爲valproate和鋰鹽。最常使用的抗憂鬱劑爲SSRIs與SNRIs。受試者皆於晨間服用INVEGA®，並且不考慮進食與否。研究的進行地點包括美國、東歐、俄羅斯和亞洲。

用以評估療效的工具爲PANSS，這是一種由五種要素所構成並已證實有效的多重項目問卷，其評估項目包括正向症狀、負向症狀、混亂性思考、不受控制之敵意/亢奮、以及焦慮/憂鬱。次要結果評估指標爲情緒症狀，用以評估情緒症狀的工具爲Hamilton憂鬱量表(HAM-D-21)與Young氏躁症量表(YMRS)。

彈性劑量研究中的INVEGA®治療組(劑量介於3至12毫克/日之間，平均眾數劑量爲8.6毫克/日)與兩劑量組研究中的較高劑量INVEGA®治療組(12毫克/日，可視情況降低至9毫克/日)在PANSS評估中的表現都要優於安慰劑。根據HAM-D-21與YMRS的評估結果，情緒症狀在數值上也有改善的現象。在兩劑量組研究的較低劑量治療組中(6毫克/日，可視情況降低至3毫克/日)，根據PANSS的評估結果，INVEGA®的表現並未與安慰劑不同。

將這兩項研究的結果合併來看，不論是用於做爲單一治療藥物或是做爲情緒穩定劑及(或)抗憂鬱劑的輔助用藥，和安慰劑相比較，INVEGA®在達研究終點時都可使分裂情感性疾患(schizoaffective disorder)的症狀獲得改善。針對子群受試者進行評估的結果並未發現任何顯示治療反應有性別、年齡或地域方面之差異的證據。研究資料並不足以評估治療效果是否有種族差異。

## 15 包裝規格/貯存與操作

INVEGA® (paliperidone)持續性藥效錠有下列劑量規格與包裝規格。所有的錠劑皆爲膠囊形狀。

3毫克錠劑爲白色，並印有「PAL 3」字樣，有30顆瓶裝(NDC 50458-550-01)、350顆瓶裝(NDC 50458-550-02)、以及醫院用的100顆單一劑量排裝(NDC 50458-550-10)。

6毫克錠劑爲米黃色，並印有「PAL 6」字樣，有30顆瓶裝(NDC 50458-551-01)、350顆瓶裝(NDC 50458-551-02)、以及醫院用的100顆單一劑量排裝(NDC 50458-551-10)。

9毫克錠劑爲粉紅色，並印有「PAL 9」字樣，有30顆瓶裝(NDC 50458-552-01)、350顆瓶裝(NDC 50458-552-02)、以及醫院用的100顆單一劑量排裝(NDC 50458-552-10)。

**貯存與操作**

請貯存於25°C (77°F)的環境；攜帶外出時允許接觸15-30°C (59-86°F)的溫度[參見**USP的控制室溫說明**]。請避免接觸濕氣。

**請置於兒童伸手不及之處。**

**製造廠**：Janssen-Cilag Manufacturing L.L.C.
**地　址**：State Road 933 KM 0.1 Mamey Ward, Gurabo, Puerto Rico 00778-9629
**包裝廠**：Janssen-Cilag S.P.A.
**地　址**：VIA C. JANSSEN 04010 BORGO S. MICHELE LATINA, ITALY
**藥　商**：嬌生股份有限公司
**地　址**：台北市敦化南路2段319號8樓
**電　話**：0800-211688