



維思通™ 肌肉注射用懸液劑

RISPERDAL CONSTA™

Suspension for I.M. Injection

25 毫克 25 mg 衝衝藥翰字第0238573
37.5 毫克 37.5 mg 衝衝藥翰字第0238589
50 毫克 50 mg 衝衝藥翰字第0238583

【主成份含量】

RISPERDAL CONSTA™ 含有risperidone 25 mg、37.5 mg或50 mg。RISPERDAL CONSTA™ 是risperidone之緩釋微粒球體配方，係將risperidone以微粒形式包於polylactide-co-glycolide被膜內，每公克的微粒球體含有risperidone 381毫克。

【劑型】

緩釋粉末及注射用懸液劑。
粉末未裝於小瓶內。
白色至近白色流動粉末。
再裝備用之稀釋劑預充瓶於注射針筒。
透明、無色之水溶性溶液。

【臨床特性】

適應症

治療急性及慢性精神分裂症之精神病及其他有明顯急性或慢性(如幻覺、妄想、思考障礙、敵意、多疑)和/或負性症狀(如情感遲滯、情緒與社交退縮、缺乏言談)的精神異常狀況。RISPERDAL CONSTA™ 亦可減輕伴隨精神分裂症產生之情感症狀(如抑鬱、愧疚感、焦慮)。

Risperidone Consta可合併鹽鹽及Valproate以預防快速循環型雙極性疾患(Rapid cycling bipolar disorder)之復發。

【用法用量】

本藥須由醫師使用。

對於之前沒有使用過risperidone的病人，建議在使用RISPERDAL CONSTA™之前建立口服risperidone的耐受性資料。

RISPERDAL CONSTA™ 每兩週注射一次，使用時以適當之安全針注射深層三角肌或臀部肌肉。三角肌注射時，使用一英寸的針頭兩臂交替注射。臀部注射時，使用2.5英寸的針頭兩臂交替注射。不能夠靜注注射【**特殊警語及注意事項**】。

【使用方法】

精神分裂症

建議劑量為每兩週肌肉注射25mg。雖然RISPERDAL CONSTA™ 的劑量與療效關係尚未建立。最大劑量不要超過每週50 mg。精神分裂症病人使用超過50 mg的劑量並未發現有額外的效益，但可能有較高的副作用發生率。

RISPERDAL CONSTA™ 治療精神分裂症的有效期並未在長期超過12週的對照組臨床試驗中評估過。雖然目前仍未進行任何對照組試驗來確定精神分裂症病人應接受多久的RISPERDAL CONSTA™ 治療，但口服risperidone長期使用已顯示可以延緩復發的時間。有療效反應的病人建議使用最低所需劑量的RISPERDAL CONSTA™ 來繼續治療。醫師若選擇延長使用RISPERDAL CONSTA™ 做治療，應定期重新評估個別病人長期使用此藥品的風險和效益。

雙極性疾患

RISPERDAL CONSTA™ 單一使用或併用鋰鹽或valproate治療雙極性疾患的建議劑量為每週肌肉注射25 mg。臨床上並無此類病人使用超過50 mg劑量的資料。醫生若選擇延長使用RISPERDAL CONSTA™ 做治療應定期重新評估個別病人長期使用此藥品的風險及益處。

一般給藥資訊

有些需要調整劑量的臨床因素可能需要使用12.5 mg的較低起始劑量，例如腎功能不全病人、某些會增加risperidone血中濃度的藥物交互作用(見【**藥物交互作用**】欄)或是曾對精神藥物耐受度不佳的病人。使用12.5 mg劑量的療效尚未在臨床試驗中研究過。

第一次使用RISPERDAL CONSTA™ 須同時給予口服risperidone或其他抗精神病藥物(持續使用三週)，以確定risperidone從注射部位的主要釋放階段開始之前，抗精神病藥物能夠維持足夠的有效血中濃度(見【**藥物動力學特性**】欄)。劑量往上調整之頻率不得低於四週。調整劑量所產生之臨床效果不會發生於初次注射較高劑量後的三週內。

勿將兩個不同單位含量的RISPERDAL CONSTA™ 合併使用來單一注射。

特殊族群的使用

老年人

老年人使用RISPERDAL CONSTA™ 的建議劑量為每兩週肌肉注射25 mg。第一次使用RISPERDAL CONSTA™ 須同時給予口服risperidone或其他抗精神病藥物(持續使用三週)，以確定risperidone從注射部位的主要釋放階段開始之前，抗精神病藥物能夠維持足夠的有效血中濃度(見【**藥物動力學特性**】欄)。劑量往上調整之頻率不得低於四週。調整劑量所產生之臨床效果不會發生於初次注射較高劑量後的三週內。

勿將兩個不同單位含量的RISPERDAL CONSTA™ 合併使用來單一注射。

老年人

老年人使用RISPERDAL CONSTA™ 的建議劑量為每兩週肌肉注射25 mg。第一次使用RISPERDAL CONSTA™ 須同時給予口服risperidone或其他抗精神病藥物(持續使用三週)，以確定risperidone從注射部位的主要釋放階段開始之前，抗精神病藥物能夠維持足夠的有效血中濃度(見【**藥物動力學特性**】欄)。

腎功能不全病人

腎功能不全病人開始RISPERDAL CONSTA™ 治療之前應先以滴定劑量方式給予口服risperidone，建議以較低的劑量為第一週每日口服risperidone 0.5 mg兩次，第二週則增加為每日口服1 mg兩次或每日口服2 mg一次。若病人對每日服用至少2 mg的耐受性佳，即可每兩週注射RISPERDAL CONSTA™ 25 mg。

口服risperidone應繼續使用三週，直到risperidone從注射部位的主要釋放階段開始為止。有些病人可能需要較緩慢的滴定劑量方式，或是給予12.5 mg RISPERDAL CONSTA™ 的較低起始劑量。但使用12.5 mg劑量的療效尚未在臨床試驗中研究過。

腎功能不全病人排除risperidone的能力可能較正常人為低。腎功能不全病人會有risperidone清除率比例(free fraction)增加的情況，可能因而導致效果增強(見【**藥物動力學特性**】欄)。

兒童

本研究十八歲以下兒童使用RISPERDAL CONSTA™ 之情形。

病人停藥後重新開始治療

目前尚無特別針對病人停藥後重新開始治療的數據。若病人曾經中斷RISPERDAL CONSTA™ 治療而欲重新開始使用，應同時給予口服risperidone。

將其他抗精神病藥物改為RISPERDAL CONSTA™

目前尚無特別針對病人從其他抗精神病藥物換成RISPERDAL CONSTA™ 治療或同時併用其他抗精神病藥物的數據。原本使用的抗精神病藥物在RISPERDAL CONSTA™ 第一次注射時應繼續使用三週，以確定risperidone從注射部位的主要釋放階段開始之前能夠維持足夠的有效血中濃度(見【**藥物動力學特性**】欄)。

病人若從未使用過口服risperidone，建議在開始RISPERDAL CONSTA™ 治療之前應先建立口服risperidone的耐受性資料。如同其他抗精神病藥物的建議，應有難症外症狀治療藥物是否要繼續使用也應定期評估。

RISPERDAL CONSTA™ 與其他特定藥物併用

Risperidone併用carbamazepine及其他CYP 3A4誘導劑(如phenytoin、rifampin、phenobarbital)預期會造成risperidone和9-hydroxyrisperidone血中總濃度下降。因而降低RISPERDAL CONSTA™ 治療的效果。使用這些誘導劑的病人應定期調整劑量，尤其在這些誘導劑開始治療後開始或中斷期間內【**交互作用**】欄)。Carbamazepine或其他已知的CYP 3A4肝臟酶誘導劑開始治療時，因可能需要調整RISPERDAL CONSTA™ 的劑量，故應密切監測病人最初接受治療的4-8週內狀況，可能需要增加使用劑量或額外增加口服risperidone。若斷carbamazepine或其他CYP 3A4肝臟酶誘導劑治療時，應重新評估RISPERDAL CONSTA™ 的劑量，視需要來調整使用劑量。病人在預定中斷carbamazepine或其他CYP 3A4肝臟酶誘導劑治療前2-4週內，可以用較低的RISPERDAL CONSTA™ 劑量，因為risperidone或9-hydroxyrisperidone血中總濃度會因併用併用而增加。若病人接受建議劑量25 mg RISPERDAL CONSTA™ 治療且劑量治療，除非臨床判斷需要將RISPERDAL CONSTA™ 劑量調整至12.5 mg或中斷RISPERDAL CONSTA™ 的治療。但使用12.5 mg劑量的療效尚未在臨床試驗中被研究過。

CYP 2D6抑制剂fluoxetine和paroxetine顯示會使risperidone血中濃度分別增加2.5-2.8倍及3-9倍，fluoxetine不影響9-hydroxyrisperidone的血中濃度，而paroxetine則會使9-hydroxyrisperidone的血中濃度降低約10%。而fluoxetine或paroxetine併用時應調整risperidone的使用劑量。醫師在開始或中斷fluoxetine或paroxetine治療時，應重新評估RISPERDAL CONSTA™ 的使用劑量。若考慮開始或中斷fluoxetine或paroxetine，病人在預定開始fluoxetine或paroxetine治療前2-4週內可以用RISPERDAL CONSTA™ 較低劑量，因為risperidone的血中濃度可能會因增加。接受建議劑量25 mg RISPERDAL CONSTA™ 治療的病人若將開始fluoxetine或paroxetine的治療，建議繼續使用25 mg劑量治療。除非臨床判斷需要將RISPERDAL CONSTA™ 劑量調整至12.5 mg或中斷RISPERDAL CONSTA™ 的治療。已經使用fluoxetine或paroxetine的病人若欲開始併用RISPERDAL CONSTA™ 治療，可以考慮12.5 mg的起始劑量。但使用12.5 mg劑量的療效尚未在臨床試驗中被研究過。中斷fluoxetine或paroxetine合併治療對risperidone和9-hydroxyrisperidone藥動學的影響尚未被研究過(見【**交互作用**】欄)。

【禁忌症】

已知對RISPERDAL CONSTA™ 或其任一成份過敏之病人不能使用RISPERDAL CONSTA™。

【特殊警語及注意事項】

依據隨機分派、有對照組的臨床試驗(Randomized Controlled Trial, RCT)及回溯性世代研究(Retrospective Cohort Study)發現，抗精神病藥品，包括傳統(Conventional)與非典型性(Atypical)之抗精神病藥品用於治療老年失智症疾患(Dementia-Related Psychosis)的死亡與安樂劑組比，其死亡之相對危險性較高。

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壓及增加罹患葡萄糖耐量不良或糖尿病風險。少數嚴重之案例有可能出現酮酸血症(Ketoadicosis)和高血糖高滲透壓非酮性性昏迷(例如使用Haloperidol、Haloperidol、Clozapine)等急症導致昏迷甚至死亡。

所有接受安樂劑治療之病人，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，應立即調整劑量。有糖尿病或糖尿病危險因子(如：肥胖、有糖尿病家族史等)之人，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物治療。

碳水化合物代謝平衡可能會受到改變而造成葡萄糖穩定性失控，因此可能使糖尿病病人顯微狀顯現，或是造成既有的糖尿病病情惡化。未曾使用過risperidone之病人，建議在開始使用RISPERDAL CONSTA™ 之前使用口服risperidone以建立口服耐受性資料。

老年失智症病人

老年失智症病人使用抗精神病藥品會增加死亡的風險。RISPERDAL CONSTA™ (risperidone)並未核准用來治療老年失智症。

17個以安慰劑為對照組之非典型抗精神病藥物(包括RISPERDAL)臨床試驗綜合分析顯示，使用非典型抗精神病藥物的老年失智症病人死亡與使用安慰劑者相比有增加的情形。在以安慰劑為對照組並使用口服RISPERDAL的臨床試驗中，使用RISPERDAL病人的死亡率與安慰劑相比分別為4.0%及3.1%。死亡病人的平均年齡(區間)為86歲(區間為67-100歲)。

與furosemide併用

以安慰劑為對照組、老年失智症病人為受試者的口服RISPERDAL臨床試驗中，服用furosemide加上risperidone的病人(7.3%；平均年齡為89歲，區間為75-97歲)與只服用risperidone(3.1%；平均年齡為84歲，區間為70-96歲)或只服用furosemide的病人(4.1%；平均年齡為80歲；年齡為67-90歲)相比可觀察到較高的死亡率。

在四個臨床試驗中，有三個臨床試驗曾觀察到接受furosemide加上risperidone治療的病人有死亡率增加的情形。

尚未有明確的病理生理學機制可以解釋此現象，且未觀察到導致死亡的一致模式。雖然此仍須留意，且在決定併用這兩種藥物前要衡量利弊。若將risperidone與其他利尿劑併用，病人的死亡率亦未增加。無論何種治療，脫水仍是死亡的一個危險因子，因此失智症的老人要小心避免脫水。

腦血管意外(CAE)

在以安慰劑為對照組的老年失智症病人(平均年齡為85歲；年齡範圍為73-97歲)臨床試驗中，與接受安慰劑的病人相比，使用口服risperidone的病人有較高的腦血管不良反應發生率(如腦中風及暫時性缺血性眩暈)，包括死亡。

姿勢性低血壓

由於risperidone的alpha拮抗作用，RISPERDAL CONSTA™ 會造成(姿勢性)低血壓相關的頭暈、心跳過速，特別是在開始治療初期。在多數量研究中，使用RISPERDAL CONSTA™ 治療的病人大約有0.8% (121/4991)病人曾發生暈厥。應教導病人使用一些非藥物性治療方式來減少姿勢性低血壓的發生，例如早上起床後立即坐在床緣幾分鐘後再慢慢站起來。

下列病患使用RISPERDAL CONSTA™ 必須特別小心：(1)已知患有心血管疾病(心臟衰竭或冠心病)、心臟衰竭、傳導異常等症；(腦血管疾病或有容易患低血壓狀況(如脫水和血容量相對過低)的病人)；(2)老年及腎功能不全的病人。這些病人均應密切留意低血壓、暈厥等生命危險之症狀發生，若發生低血壓就應考慮降低劑量。同時併用口服risperidone及降血壓藥物已顯示會發生臨床意義的低血壓。

白血球減少、嗜中性白血球減少及顆粒性白血球缺乏症

曾有使用抗精神病藥物(含RISPERDAL CONSTA™)相關之白血球減少、嗜中性白血球減少及顆粒性白血球缺乏症的通報。在上市後監視期間，發生顆粒性白血球減少之報告很罕見(<1/10,000病人)。

有臨床患者之白血球細胞數過低或有藥物引發白血球減少症(中性)白血球減少症史的跡象，應在治療的最後幾個內定期監測白血球計量(CBC)，若無其他引發生因，應在出現白血球減少的第一個徵兆時，立即停止使用RISPERDAL CONSTA™。

有臨床患者曾發生上述症狀的病人應小心，應立即是否有發燒或其他嚴重的症狀或徵兆，一旦發生這些症狀應考慮減量。應立即停止使用。若病人有嚴重的嗜中性白血球減少症(絕對嗜中性白血球量小於1x10⁹/L)，應立即停止使用RISPERDAL CONSTA™ 並監測嗜中性白血球數量直到恢復正常。

靜脈血栓栓塞症

曾有使用抗精神病藥物而發生靜脈血栓栓塞的個別報告。由於使用抗精神病藥物治療的患者通常具有靜脈血栓栓塞的後天危險因子，所以在RISPERDAL CONSTA™ 使用之前應使用期間，應確定所有可能的靜脈血栓栓塞危險因子並採取預防措施。

運動性運動障礙(Tardive Dyskinesia)及體外症狀(EPS)

具dopamine接受體阻斷作用之藥物與運動性運動障礙的發生有關，這種運動性運動障礙之特徵為非自主性運動(主要是舌頭和/或臉)。曾有報告指出體外症狀之發生為運動性運動障礙之危險因子。因risperidone誘發體外症狀之可能性低於傳統抗精神病藥物，故此誘發運動性運動障礙之危險性亦應較傳統抗精神病藥物低。假如出現運動性運動障礙之徵象和症狀，須考慮停用所有的抗精神病藥物。

接受抗精神病藥物治療的病人可能會發生不自主且非主動動作異常(Dyskinesia)症狀群。雖然此症狀群在老年人，尤其是老年女性的盛行率較高，但仍無法在接受抗精神病藥物治療之初就依賴盛行率預測哪些病人會出現非自主運動異常症狀。目前仍不清楚不同抗精神病藥物引發運動性運動障礙的可能性是否有差異。

上述運動性運動障礙的增加和變成不可逆的可能性隨治療期間和抗精神病藥物總累積劑量的增加而增加。雖然比較不常見，但是此種症狀群也可能在使用相當短期的低劑量治療後發生。

雖然運動性運動異常症狀群可能在停用抗精神病藥物後部份或全部消失，但目前尚無適當的治療方式。抗精神病藥物可能抑制運動性運動異常的徵兆及症狀，因而掩蔽此症狀群的潛在發展。這種藥物抑制運動性運動異常症狀群長期發展的影響仍屬未明。

基於上述考量，RISPERDAL CONSTA™ 應以可能減少運動性運動異常發生的方式來給藥。慢性抗精神病藥物治療通常用於已知對抗精神病藥物有反應，且無法或不適合使用其他可能較無害之替代治療方式的慢性疾患。對於需要慢性治療的病人，應儘量使用可以產生副作用的最低有效劑量及最短治療時間。繼續治療的必要性也應定期重新評估。

若病人接受RISPERDAL CONSTA™ 治療而出現運動性運動異常的徵兆和症狀，應考慮停藥，但有些病人即使出現運動性運動異常症狀也還是需要RISPERDAL CONSTA™ 治療。

抗精神病藥物毒性症狀群(NMS)

使用抗精神病藥物曾有報告顯示會引起可能致命的抗精神病藥物毒性症狀群，其臨床表現為體溫升高、肌肉僵直、意識狀態改變及自律神經失調的徵兆(躁動或不穩定、心跳過速、出汗、肌酸酐升高)。其他症狀可能包括血清肌酸酐或尿酸濃度升高、肌紅蛋白尿(橫紋肌溶解)及急性腎衰竭。若發生抗精神病藥物毒性症狀群，須停用所有的抗精神病藥物，包括risperidone。最後一次投與RISPERDAL CONSTA™ 後，risperidone的血中濃度會持續(至少)4週。

抗精神病藥物毒性症狀群病人的診斷相當複雜，最重要的是區分出其他臨床表

顯示嚴重臨床疾病(如肺炎、全身性感染等)及未治療或未經過適當治療之雜體外徵兆和症狀(EPS)的病例。診斷抗精神病藥物毒性症狀群的其他重要鑑別診斷還包括中樞神經系統感染、中暑、藥物熱和主要中樞神經系統感染。

抗精神病藥物毒性症狀群的處理方式應包括(1)立即停止使用非合併治療所必須之抗精神病藥物及其他藥物；(2)加強症狀性治療和臨床監測；和(3)治療任何併發的嚴重醫療問題。目前對單純性抗精神病藥物毒性症狀群並無共同認可的特定藥物治療方式。

在接受抗精神病藥物毒性症狀群復原後若需再度使用抗精神病藥物治療應特別謹慎，因為曾有抗精神病藥物毒性症狀群復發的相關報告，故病人應受到密切監視。

巴金森氏症和Lewy體失智症

醫師處方抗精神病藥物(包括RISPERDAL CONSTA™)於巴金森氏症病人或Lewy體失智症(DLB)病人須審慎，因為這兩類病人發生抗精神病藥物毒性症狀群的危險性和對抗精神病藥物的敏感性較高。此種敏感性增加的表现形式除了體外神經症狀包括混亂、感覺遲鈍、姿勢不穩且經常跌倒。

高血壓及糖尿病

使用RISPERDAL治療期間曾有高血糖、糖尿病及已存在糖尿病惡化的報告。併發用非典型抗精神病藥物和糖尿病發生的關係並非非常明確，因為精神分症用的患者會有糖尿病背景風險和糖尿病發生率增加的可能性，因此，使用非典型抗精神病藥物和高血糖相關不良事件之間的關係並未完全澄清。建議任何使用非典型抗精神病藥物(包括RISPERDAL CONSTA™)的病患應定期高血糖和糖尿病的狀況(見【**副作用**】欄)。

糖尿病病發病人若開始使用非典型抗精神病藥物應定期監測血糖控制，有糖尿病風險因子(如肥胖、糖尿病家族史)的病人若開始使用非典型抗精神病藥物治療則應於治療開始和治療期間接受定期血糖檢查，任何使用非典型抗精神病藥物的病人也應定期高血糖，包括多尿、多食及口渴。病人在非典型抗精神病藥物治療期間若出現高血糖應考慮進行更廣泛的血糖監測。有些病例的高血糖會在停用非典型抗精神病藥物後自行消除，但有些病人即使停藥後也仍繼續維持糖尿病治療。

體重增加

曾有報告指出會發生顯著的體重增加，使用RISPERDAL CONSTA™時建議監測體重的增加。

QT間隔

如同其他的抗精神病藥物，須謹慎處方RISPERDAL CONSTA™於曾有心律不整病史、有先天QT延長症狀和同時併用已知會延長QT間隔藥物的患者。

除莠藥劑治療

具有alpha-adrenergic阻斷作用的藥物易引發除莠藥劑起效的報告，在上市後研究期間曾有RISPERDAL造成除莠藥劑起效的通報，嚴重的除莠藥劑起效需要關閉治療(見【**副作用**】欄)。

體溫調節

抗精神病藥物會干擾身體降低中心體溫的能力，當處方RISPERDAL CONSTA™於可能會發生中心體溫過高的患者(如奮力地運動、暴露於極熱之處、同時併用其他可能降低體溫的藥物或容易脫水)時，建議應給予適當的照顧。

副作用

Risperidone在動物體內顯示具有止吐作用，這種效果若發生在人體內，可能會有些藥物使用過量或劑量不足、雷氏症候群和腦痛等情況的徵兆。

藥物

在藥品上市前的研究中，使用RISPERDAL CONSTA™ 治療的病人有0.3% (51/499)病人曾發生癲癇，因此RISPERDAL CONSTA™ 用於有癲癇發作病史或其他可能會降低癲癇閾值情況的病人要特別小心。

高泌乳素血症

與其他Dopamine D2 receptor拮抗藥物併用時，risperidone會使泌乳素濃度上升，且泌乳素上升的情況在慢性治療期間也會持續。相較於其他抗精神病藥物，risperidone會讓體內泌乳素水平上升更明顯。

高泌乳素血症可能會抑制下視丘促性腺激素釋放荷爾蒙，導致腦下垂體性腺激素分泌減少，因此男性和女性病人的性腺類固醇生成減少而抑制生殖作用。病人使用具有增加泌乳素作用下的藥物，會有乳腫痛、無乳痛、男性乳房症、陽萎的副作用，和性腺功能低下有關的長時間高泌乳素血症在男女性均有導致骨質密度減少。組織培養實驗結果顯示，約三分之一的人類乳癌在體外試驗之情況下和高泌乳素有關，因此對於之前有乳癌病史的病人，醫生若需要給予此類藥物時應特別考慮這個重要因素。在小鼠和大鼠的risperidone毒性試驗中，發現有時降低下視丘、卵巢和睪丸組織體脂肪(乳腺腫、腦下垂體及腺體腫)增加的現象(見【**臨床前安全性數據**】欄)。無癲癇臨床試驗不足以確定risperidone慢性使用這類藥物和人類性腺體的形成有關，但是現有的證據仍不足以確定及結論。

認知及運動障礙

在長期試驗中，5%使用RISPERDAL CONSTA™ 的病人有嗜睡的情況，由於risperidone可能會影響判斷、思考或運動能力，因此病人在操作汽車或其他危險機械時應特別小心，直到確定risperidone不會對自己造成不良的影響。

吞嚥困難

食慾減弱和吞嚥及呼吸這其物吸入與抗精神病藥物的使用有關。吸入性肺炎是最嚴重的肺炎病常見於病人常見的發病及致死原因。易有吸入性肺炎危險的病人使用RISPERDAL CONSTA™ 應特別小心(見【**特殊警語及注意事項**】-老年失智症病人、噁死亡)。

血栓性血小板減少症(TTP)

在一個大型開放性上市前臨床試驗(約1300位病人)中，有一位28歲女性病人口服RISPERDAL™ 後出現血栓性血小板減少症的一個徵兆，該案例出現貧血、發熱及瘀血。但在接受血漿置換術之後就完全康復，但與其RISPERDAL™ 治療的相關性仍屬未明。

給藥

RISPERDAL CONSTA™ 應注射到三角肌或臀部肌肉內，且注射時應特別小心以避免不慎將RISPERDAL CONSTA™ 注射到血管內。

自殺

曾增加精神分裂症或雙極性疾患病人意圖自殺的風險，高風險病人在接受藥物治療時應受到密切的監控。RISPERDAL CONSTA™ 須由醫護專業人員來給藥，因此理論上不大可能由於使用過量而導致自殺。

併有其他疾病病人的使用

RISPERDAL CONSTA™ 用於伴有某些全身性疾病的病人的臨床經驗有限，帕金森氏症或路易體失智症病人使用口服RISPERDAL CONSTA™ 在內的精神病藥物，均有會增加抗精神病藥物敏感度的報告。此敏感增加的表现包括混淆、遲鈍、慣性跌倒之姿勢不穩、雜體外性症狀及其他類似抗精神病藥物急性症狀群的臨床表現。

病人若有會影響代謝或血液動態反應的疾病或併發症，建議應小心使用RISPERDAL CONSTA™。RISPERDAL CONSTA™ 尚未在最近有心腔檢查或不穩定心臟病史的病人中適當評估或使用，這類病人在上市前研究中均被排除。

嚴重腎功能不全病人(creatinine清除率<30 mL/min/1.73 m²)口服RISPERDAL™ 時會增加risperidone及9-hydroxyrisperidone的血中濃度。嚴重腎功能不全病人也會觀察到未與蛋白結合的risperidone比例增加。肝功能或腎功能受損病人在開始接受RISPERDAL CONSTA™ 25 mg治療前應先使用口服risperidone慢慢調整劑量。若有需要調整劑量的臨床因素(如腎功能不全)則可能需要使用12.5 mg的較低起始劑量(見【**用法用量**】欄)。

動物骨質密度及腫瘤

在一年性試驗及兩年致性試驗中，雌性和雄性大鼠每週肌肉注射RISPERDAL CONSTA™ 40 mg/kg會產生骨質密度。在兩年致性試驗中，雄性大鼠每週肌肉注射RISPERDAL CONSTA™ 40 mg/kg會產生骨質密度(腫瘤及腺腫)及原發性膀胱嗜嗜嗜嗜嗜嗜嗜。此外，在一年性試驗中，每週肌肉注射RISPERDAL CONSTA™ 40 mg/kg會增加雄性大鼠腎臟組織內與細胞增生有關的一個標的分子的表现；在兩年致性試驗中，每週肌肉注射RISPERDAL CONSTA™ 40 mg/kg也會讓有腎臟腫瘤的雄性大鼠相當於其腎臟組織細胞一樣的分子的表现。細胞增生皆未在這兩個試驗中的雄性大鼠或雌性動物變量過。

造成骨質密度及腫瘤形成的作用劑量(effect dose)是人類肌肉注射RISPERDAL CONSTA™ 最大建議劑量(MRHD)(50 mg，以mg/m²推算而得)的8倍，此作用劑量所得到的血中暴露量(AUC)是人類肌肉注射最大建議劑量所預期劑量中暴露量的兩倍。這些研究中，無作用劑量(no-effect dose)為5 mg/kg，大約相當於人類肌肉注射最大建議劑量(以mg/m²推算)，而無作用劑量的血中暴露量為人類肌肉注射最大建議劑量所預期劑量中暴露量的三分之一。

在口服risperidone的研究中均未觀察到腎臟腫瘤、腎上腺腫瘤或骨質密度。在約的一年毒性試驗中，給予高達14倍人類肌肉注射最大建議劑量(AUC倍)並未觀察到任何骨質密度。

雌性的鼠的腎小囊及腎臟腫瘤和其他腫瘤發現詳見【**臨床前安全性數據**】。這些發現對於人類的風險仍屬未明。

監測、實驗室檢驗

無任何特殊實驗室檢驗的建議。

【交互作用】

RISPERDAL CONSTA™ 與其他藥物併用的交互作用並未經過系統性評估，下列藥物交互作用主要是根據口服RISPERDAL™ 的研究結果。

由於risperidone主要作用於中樞神經系統，故RISPERDAL CONSTA™ 與其他作用於中樞系統之藥物併用時須謹慎。

RISPERDAL CONSTA™ 可能會拮抗levodopa及其它dopamine作用劑的效用。曾在上市後發現同時併用risperidone和抗高血壓藥物治療造成臨床顯著的低血壓。

建議RISPERDAL CONSTA™ 與已知會延長QT間隔的藥物合併使用時應謹慎。已證實carbamazepine會降低risperidone中具抗精神病活性部分的使用濃度。其它CYP3A4肝臟酶誘導劑可能會觀察到相同的作用。當開始使用或停用carbamazepine或其它CYP3A4肝臟酶誘導劑時，醫師須再次評估RISPERDAL CONSTA™ 的劑量。

Carbamazepine併用口服RISPERDAL™ 會使risperidone或9-hydroxyrisperidone在穩定狀態時的血中濃度降低約50%，carbamazepine的血中濃度則未受影響。其他CYP3A4誘導劑(例如：Phenytoin,Rifampin和Phenobarbital)和risperidone併用可能會同時降低risperidone加9-hydroxyrisperidone的總血中濃度，因而導致RISPERDAL CONSTA™ 的療效降低。在開始治療risperidone或其他已知的肝臟酶誘導劑治療時，病人於治療最初4-8週內應受到嚴密的監測，因為可能需要調整RISPERDAL CONSTA™ 的使用劑量。當停用carbamazepine或其他CYP3A4肝臟酶誘導劑時，必須重新評估RISPERDAL CONSTA™ 的使用劑量，並視情況決定是否調整劑量。病人在預定停用carbamazepine或其他CYP3A4誘導劑治療前2-4週內可以用較低劑量的RISPERDAL CONSTA™，因為risperidone和9-hydroxyrisperidone的血中濃度可能會因而增加。接受建議劑量25 mg RISPERDAL CONSTA™ 治療的病人若將開始使用carbamazepine或其他CYP3A4誘導劑治療，建議繼續使用12.5 mg的劑量治療。除非臨床判斷需要將RISPERDAL CONSTA™ 劑量調整至12.5 mg或中斷RISPERDAL CONSTA™ 的治療。但使用12.5 mg劑量的療效尚未在臨床試驗中被研究過(見【**用法用量**】)。

CYP2D6抑制剂fluoxetine (20 mg 每日一次)及/或paroxetine (20 mg 每日一次)會使risperidone的血中濃度分別增加2.5-2.8倍及3-9倍，但卻會降低其抗精神病活性部分的血中濃度。Fluoxetine不影響9-hydroxyrisperidone的血中濃度，而paroxetine則會使9-hydroxyrisperidone的血中濃度降低約10%。醫師在開始或併用fluoxetine或paroxetine治療時，應重新評估RISPERDAL CONSTA™ 的使用劑量。若考慮開始使用fluoxetine或paroxetine，病人在預定開始fluoxetine或paroxetine治療前2-4週內可以用較低的RISPERDAL CONSTA™ 劑量，因為risperidone的血中濃度可能會因而增加。接受建議劑量25 mg RISPERDAL CONSTA™ 治療的病人若將開始fluoxetine或paroxetine治療，建議繼續使用25 mg的劑量治療，除非臨床判斷需要將RISPERDAL CONSTA™ 劑量調整至12.5 mg或中斷RISPERDAL CONSTA™ 治療。已經使用fluoxetine或paroxetine的病人若欲開始併用RISPERDAL CONSTA™ 治療，可以考慮以12.5 mg為起始劑量。但使用12.5 mg劑量的療效尚未在臨床試驗中被研究過(見【**用法用量**】)。

中斷fluoxetine或paroxetine合併治療對risperidone和9-hydroxyrisperidone藥動學的影響尚未被研究過。

將口服RISPERDAL™ 每日1-6 mg與topiramate每日400 mg併用會使穩定狀態時的risperidone最高血中濃度降低23%。AUC₀₋₁₂則降低33%，但risperidone或9-hydroxyrisperidone的總暴露量僅微幅降低，而9-hydroxyrisperidone則未受影響。此交互作用不具臨床顯著意義，口服RISPERDAL™ 對Topiramate的藥物學也沒有臨床相關作用。

Phenothiazines、三環抗憂鬱劑及某些β阻斷劑可能會增加risperidone的血中

受傷、中毒及其他併發症

跌倒、操作性疼痛

副作用包含：頭痛大發作；肌張力不全包含：眼瞼痙攣、舌頭痙攣、前弓痙攣、面部痙攣、張力亢進、喉頭痙攣、肌肉不自主收縮、肌僵直、眼球運動、弓反張、口咽痙攣、個弓反張、痙笑、手足搖擺、舌頭痙攣、舌頭痙攣、斜頸、牙關緊閉、月經異常包含：月經不規律、月經過少

上市後數據

表五所列為risperidone和或paliperidone上市後使用經驗期間首次被視為藥物不良反應的不良反應。在表中，係根據下列的習慣來定義頻率。

常見	≥1/10
常見	≥1/100至<1/10
不常見	≥1/1,000至<1/100
罕見	≥1/10,000至<1/1,000

【**表五** risperidone和或paliperidone上市後使用經驗期間，藉由頻率分類從主動通報比率找出的藥物不良反應

血液和淋巴異常

很罕見 顆粒性白血球缺乏症、血小板減少症

內分泌異常

很罕見 抗利尿激素不常分泌

代謝和營養異常

很罕見 糖尿病、糖尿病酮酸血症、低血糖、水中毒

精神異常

很罕見 狂躁

神經系統異常

很罕見 味覺異常

眼睛異常

很罕見 視網膜動脈阻塞^a

心臟異常

很罕見 心房纖維性震顫

血管異常

很罕見 深層靜脈血栓、肺栓塞

呼吸、胸及中膈異常

很罕見 睡眠呼吸終止症候群

腸胃異常

很罕見 胰臟炎

肝膽異常

很罕見 黃疸

皮膚及皮下組織異常

很罕見 禿頭、血管水腫

腎臟及泌尿道異常

很罕見 尿流滯留

懷孕、產後和出生前後狀況

很罕見 新生兒藥物戒斷症狀

生殖系統及乳房異常

很罕見 陰莖持續勃起

一般異常

很罕見 體溫降低、注射部位腫脹、注射部位蜂窩性組織炎、注射部位水腫、注射部位血腫、注射部位壞死、注射部位潰瘍

^a僅發生於RISPERDAL CONSTA™劑型，是來自有心臟病而傾向於發生左右左分流(如卵圓孔未關閉)的通報。

【過量】

由於使用過量的情形較少發生於注射劑型(相對於口服藥物)，以下為口服劑型的相關資料。

症狀

一般而言，所通報的徵兆及症狀皆因於藥物已知之藥理作用增強，包括想睡、鎮靜、心跳過速、低血壓和錐體外症狀。其他有關過量的通報副作用包括QT間隔延長和痙攣。過量的口服RISPERDAL及paroxetine合併使用曾有torsade de pointes的報告。

若發生急性過量，須考慮可能與多種藥物有關。

治療

應建立並維持呼吸道暢通，並確保有充分氧氣及換氣。須立即監測心血管功能，應包括持續心電圖監測以偵測可能的心律不整。

Risperidone沒有特定的解毒劑，欲項進行適當的支持療法。對於低血壓及循環衰竭應採取適當措施，如靜脈注射液體和/或類交感神經藥物(但不可使用epinephrine和dopamine，因為在risperidone所引發α阻斷的情況下，β刺激可能會加重低血壓)治療。若有嚴重的錐體外症狀，須給與抗膽鹼藥物。密切的醫療監視須持續至病人恢復為止。

【藥理特性】

【藥效學特性】

藥物治療類別：抗精神病藥物。ATC code：N05AX08。

Risperidone是一種特殊的選擇性單胺拮抗劑，對於serotonergic 5HT₂和dopaminergic D₂受體有高度親合力。Risperidone亦會與α₁-adrenergic受體結合，並對H₁-histaminergic及α₂-adrenergic受體有較低的親和力，但對於cholinergic受體則沒有親和力。雖然Risperidone為強效的D₂拮抗劑(被認為會改善精神分裂症之正性症狀)，但相較於其它典型的抗精神病藥物，本藥不易引起運動功能抑制及強直性痙攣。平衡中serotonin及dopamine之拮抗作用可能會降低錐體外副作用之發生率，並延伸其對精神分裂症的負面情緒症狀之療效。

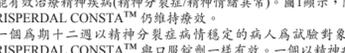
臨床試驗資料

精神分裂症

一個以符合精神分裂症DSM-IV準則之成年門診及住院病人進行的為期十二週、以安慰劑為對照組之臨床試驗已證明RISPERDAL CONSTA™ (25 mg及50 mg)能有效治療精神分裂症(精神分裂症/精神情緒異常)。圖1顯示，隨治療時間增長，RISPERDAL CONSTA™仍維持療效。

一個為期十二週以精神分裂症病情穩定的病人為試驗對象之比較試驗顯示RISPERDAL CONSTA™與口服錠劑一樣有效。一個以精神分裂症病情穩定的住院及門診病人(符合DSM-IV對精神分裂症和情緒異常的準則)為試驗對象之開放性臨床試驗曾評估過RISPERDAL CONSTA™長期(50週)使用之安全性及有效性。

圖1. 精神分裂症病人隨時間變化的PANSS總分平均(以LOCF方式計算)



第一型雙極性疾患的維持治療—單一療法

RISPERDAL CONSTA™做為第一型雙極性疾患的維持治療之單一療法有效性已在個多中心、雙盲、安慰劑對照組研究中被證實，此研究中的成人患者符合DSM-IV對第一型雙極性疾患的標準並穩定以藥物治療或曾經歷急性狂躁或混合型事件。

臨床試驗中，501位病人全部接受為期26週的開放性RISPERDAL CONSTA™治療(起始劑量為25 mg，並會視臨床需求緩慢調升至37.5或50 mg；若病人無法忍受25 mg的劑量可降至12.5 mg)。在開放性時期達到穩定緩解的303 (60%)位病人將隨機進入下一個為期24個月、使用相同劑量RISPERDAL CONSTA™或安慰劑的雙盲治療，並監測其復發狀況。主要試驗指標為任何情緒事件(憂鬱、狂躁、輕度狂躁或混合型)復發所需時間。相較於安慰劑，接受RISPERDAL CONSTA™單一療法病人的復發所需時間較長(p<0.001；log rank test)。出現25%受試者復發事件的時間在安慰劑組為82天，而RISPERDAL CONSTA™組為173天。在這個為期24個月、雙盲、預防復發期間內有30%的RISPERDAL CONSTA™組病人和56%的安慰劑組病人復發。安慰劑組病人的復發率比RISPERDAL CONSTA™組病人高出2.5倍。大多數復發是由於狂躁而非憂鬱的症狀。在此研究中有足夠的證據來確定RISPERDAL CONSTA™對於延後第一型雙極性病人憂鬱發生的有效性。根據這些病人的雙極性疾患病史看來，平均來說，受試者進入本試驗時即有較多狂躁事件(相較於憂鬱)。

第一型雙極性疾患—輔助療法

RISPERDAL CONSTA™做為第一型雙極性疾患的輔助維持治療之有效性已在一個多中心、雙盲、安慰劑對照組研究中被證實，此研究中的成人患者符合DSM-IV對第一型雙極性疾患的標準並且在過去12個月內發生過至少4次需要精神/臨床治療的情緒異常(包括在開始試驗前6個月內至少發生2次)。

病人至少必須在最初的16週開放性研究期間的最後4週達到穩定緩解，後續才能再進入一個為期52週、雙盲、以安慰劑為對照組的輔助療法研究，在此16週的研究中除了繼續平常使用的各種情緒安定劑(主要是氦鹽及valproate)、抗憂鬱劑和/或抗焦慮劑治療，再增加使用RISPERDAL CONSTA™做為輔助治療。所有的口服抗精神病藥物在初次注射RISPERDAL CONSTA™的三週後皆停止使用。主要試驗指標為一個新情緒事件(憂鬱、狂躁、輕度狂躁或混合型)復發所需的時間。相較於安慰劑，使用RISPERDAL CONSTA™做為輔助治療患者的新情緒事件復發所需時間較長。

【藥物動力學特性】

吸收

單次靜脈注射RISPERDAL CONSTA™後，藥物會先少量開始釋出(小於1%的劑量)，接著是長達三週的滯滯時間。藥物的主要釋出是在肌肉注射三週後，第四至第六週持續釋放，然後在第七週開始消退。因此，在RISPERDAL CONSTA™治療的前三週期間需補充口服抗精神病藥物，以維持足夠的療效濃度，直到risperidone從注射部位的主要釋放階段開始為止(見**【用法用量】**)。RISPERDAL CONSTA™單劑量給予後，risperidone、9-hydroxyrisperidone (主要代謝物)和risperidone加9-hydroxyrisperidone的藥動學在12.5 mg至50 mg劑量範圍內呈現線性關係。

RISPERDAL CONSTA™的釋出模式及給藥方式(每兩週肌肉注射一次)造成持續的治療血漿濃度。血漿濃度的穩定狀態在連續四次注射後可達到，且可在最後一次注射後維持4-6週。RISPERDAL CONSTA™多劑量給予25 mg和50 mg後，risperidone、9-hydroxyrisperidone和risperidone加9-hydroxyrisperidone的血漿濃度亦與劑量呈線性關係。

三角肌和臀肌注射相同劑量的結果具體相等性，因此可互相交換。

分佈

Risperidone吸收後就會快速分布，其分布體積為1-2L/kg。Risperidone在血漿中會與白蛋白及a1酸糖蛋白結合。Risperidone的血漿蛋白結合率為90%，活性代謝物9-hydroxyrisperidone則為77%。Risperidone和9-hydroxyrisperidone不會互相從蛋白結合部位置換。高治療濃度的sulfamethazine (100 µg/mL)、warfarin (10 µg/mL)和carbamazepine (10 µg/mL)只會使risperidone (10 µg/mL)和9-hydroxyrisperidone (50 ng/mL)的游離態濃度微幅上升，這種變化的臨床意義未知。

代謝

Risperidone會在肝臟內廣泛被代謝，主要代謝途徑是經由CYP2D6將risperidone糖基化成為9-hydroxyrisperidone，另一代謝途徑則為N-dealkylation。主要代謝物9-hydroxyrisperidone和risperidone具相同之藥理活性，因此臨床療效是來自risperidone和9-hydroxyrisperidone的濃度總和。

CYP2D6也叫做debrisoquinhydroxylase，是負責代謝很多精神藥物、抗抑鬱劑、抗心律不整藥物和其他藥物的酵素。CYP2D6具遺傳多型性，約有6-8%白種人和比例較低的亞洲人表現出極少或沒有活性而被稱為“代謝不良者”，會受到各種受質及一些非受質(如quinidine)的抑制作用。CYP2D6快速代謝者(extensive metabolizers)會迅速將risperidone轉變成9-hydroxyrisperidone，而CYP2D6代謝不良者(poor metabolizers)代謝risperidone的速率相對很慢。雖然代謝快速者比代謝不良者有較低的risperidone濃度和較高的9-hydroxyrisperidone濃度，但單劑量和多劑量投與後，risperidone和9-hydroxyrisperidone的合併藥物學在代謝快速者和代謝不良者是相似的。

RISPERDAL CONSTA™與其他藥物併用的交互作用並未經過系統性評估，藥物交互作用主要是根據口服RISPERDAL™的經驗。Risperidone的藥物交互作用有兩種，一種是CYP2D6抑制劑干擾risperidone轉變成9-hydroxyrisperidone(見**【藥物交互作用-抑制CYP2D6和其他CYP異構酶的藥物】**)，例如quinidine會讓所有接受治療病人表現出如同代謝不良者的risperidone藥動力學特性。

RISPERDAL™在使用quinidine病人的治療效益和副作用尚未經過評估，但是包括約70位使用口服RISPERDAL™之代謝不良者的試驗結果並未觀察到代謝不良者和代謝快速者之間有重大差異。另一種交互作用是carbamazepine或其他以之誘發誘導劑(如phenytoin、rifampine和phenobarbital)與口服RISPERDAL™併用而導致risperidone和9-hydroxyrisperidone的總血漿濃度降低(見**【藥物交互作用-Carbamazepine和其他CYP3A4誘發誘導劑】**)。Risperidone也可能干擾其他經由CYP2D6代謝藥物的代謝，但risperidone對此群藥物的結合能力相當弱，顯示產生這種干擾的可能性極低(見**【藥物交互作用-抑制CYP2D6和其他CYP異構酶的藥物】**)。

排泄

Risperidone和其代謝物主要經由尿液排除，少部份則經由糞便。三位健康男性受試者口服1 mg單一劑量¹⁴C-risperidone溶液的血漿平衡研究結果顯示，放射性總回收率在服藥一週時為84%，包括74%在尿液和14%在糞便中。

RISPERDAL CONSTA™注射後risperidone加9-hydroxyrisperidone的擬似半衰期為3-6天，血漿濃度以一般指數方式下降(monoexponential decline)，此3-6天的半衰期和組織體積後risperidone的吸收有關。Risperidone及活性成份(risperidone加9-hydroxyrisperidone)在CYP2D6快速代謝者的清除率分別為13.7L/h及5.0L/h，在CYP2D6不良代謝者的清除率分別為3.3L/h及3.2L/h。病人長期使用RISPERDAL CONSTA™(每兩週注射25 mg或50 mg)長達12個月並未觀察到risperidone有蓄積情況，其排除率在最後一次注射後7-8週內完成。

腎功能不全

Risperidone及其活性代謝物在接受口服RISPERDAL™治療之中度到重度腎病病人的總清除率較年輕健康受試者降低60%。雖然腎功能不全病人使用RISPERDAL CONSTA™尚未經研究，建議腎功能不全病人在接受RISPERDAL CONSTA™起始劑量25 mg治療前應先小心調整口服RISPERDAL™劑量。若有腎功能不全等臨床因素需要調整劑量，可以改用12.5 mg的較低起始劑量(見**【用法用量】**)。

肝功能不全

肝功能不全病人口服RISPERDAL™的藥物學雖然和年輕健康受試者相似，但血漿中risperidone平均游離態比例則因白蛋白及a1酸糖蛋白量減少而增加的35%。雖然肝功能不全病人使用RISPERDAL CONSTA™尚未經研究，建議肝功能不全病人在接受RISPERDAL CONSTA™起始劑量25 mg治療前應先小心調整口服RISPERDAL™劑量。若有肝功能不全等臨床因素需要調整劑量，可以改用12.5 mg的較低起始劑量(見**【用法用量】**)。

老年人

在開放性臨床試驗中，無其他疾病狀況之老年病人(≥65歲)接受RISPERDAL CONSTA™治療長達12個月，所產生之risperidone加9-hydroxyrisperidone穩定狀態濃度，均落在無其他狀況之非老年病人所觀察到的濃度值範圍內。因此，無其他疾病狀況之老年病人和非老年病人的用藥建議相同(見**【用法用量】**)。

種族及性別

高風險種族及性別作用的藥物學試驗資料，但該群藥物學分析並未發現risperidone的藥物學會因性別(不論有無以體重修正)或種族而有重大差異。

藥物動力學/藥效學關係

活性抗精神病成份之血中濃度與總PANSS變化(正性及負性症狀分數)及總ESRS分數(錐體外症狀分數)未在任何評估療效及安全性之Phase III試驗過程表現具相關性。

【臨床前安全性數據】

與大鼠和狗的口服risperidone(亞)慢性毒性研究相同，RISPERDAL CONSTA™治療(長達12個月的肌肉注射)的主要效果為泌乳素導致的乳腺刺激、男性和女性生殖道改變和中樞神經系統作用(與risperidone的藥效活性有關)。在一個幼鼠的口服毒性研究中曾觀察到幼鼠死亡率增加和身體發育延遲。在一個為期40週並以口服risperidone治療的幼犬研究中發現會延遲成熟。使用與青少年相同的最大人類口服劑量(6 mg/day)並不會影響骨質的生長；但使用高於青少年最大人類口服劑量4倍(以AUC估算)及7倍(以mg/kg估算)時可觀察到。給予慢性毒性大鼠40 mg/kg/2週的RISPERDAL CONSTA™基礎下和24個月後給予骨質改變。造成大鼠骨質病變的有效劑量在以mg/m²估算的基礎下為人類最大建議劑量的8倍，且與血中暴露量為人類最大建議劑量下的預期暴露量的2倍有關。給予約20 mg/kg/2週RISPERDAL CONSTA™ 12個月並未發現骨質病變。此劑量會使血中暴露量高達人類最大建議劑量的14倍。

如同對強效dopamine D₂拮抗劑之試驗，在一個以Wistar (Hannover)大鼠為試驗對象之肌肉注射(劑量為每兩週5-40 mg/kg)致性試驗中，使用劑量為5-40 mg/kg時會出現乳腺腫，而使用劑量40 mg/kg時會使泌乳劑量導致腺腫、胸下垂體瘤和腎上腺髓質瘤的發生機率增加。這兩種泌乳劑量所觀察到的高血鈣可能與腎上腺髓質瘤發生率的增加有關。未有證據指出高血鈣會對人類造成嗜鈣細胞瘤。

對雄性大鼠投與40 mg/kg/2週會發生腎小管腺瘤。但在低劑量時未有腎臟腫瘤發生。未知雄性Wistar (Hannover)大鼠服用RISPERDAL CONSTA™發生腎臟腫瘤的機制為何。在Wistar (Wiga)大鼠的口服致癌性研究或Swiss小鼠的口服risperidone研究皆未出現與治療有關的腎臟腫瘤發生率增加。為瞭解腫瘤器官概況的亞種差異所進行之研究發現，致癌性研究所用的Wistar (Hannover)亞種與口服致癌性研究所用的Wistar (Wiga)亞種在自發性與年齡有關的非腫瘤腎臟變化、血清泌乳素增加及risperidone引起的腎臟變化有實質性的差異。未有數據顯示長期使用RISPERDAL CONSTA™治療的狗會出現與腎臟有關的變化。未知骨質病變、泌乳素相關之腫瘤和所推測之大鼠亞種特定腎臟腫瘤形成與人類發生機率之相關性為何。

狗和大鼠使用高劑量RISPERDAL CONSTA™後曾發現注射部位有局部刺激的現象。在為期24個月、肌肉注射的大鼠致癌研究中，不論是在蹠形組或活性藥物組，注射部位的癌症發生率並未增加。

在三個Wistar大鼠的生殖性研究(兩個交配及生殖研究，一個多世代研究)中，口服risperidone (0.16-5 mg/kg)會影響交配但不影響生殖力。這些劑量以mg/m²估算與人類人類口服最大建議劑量(每日16 mg)的0.1-3倍。這種作用只在發生在雌性大鼠，因為在交配及生殖性研究中只有給予雄性大鼠risperidone時並未觀察到交配行為受影響。在求格魯羅夫大的亞慢性毒性研究中，給予risperidone口服劑量0.31-5 mg/kg，結果顯示給予相當於0.6-10倍人類口服最大建議劑量以mg/m²估算)會降低精子活動力和精子濃度。在相同劑量時，血清睾固酮也有這種與劑量相關的降低結果。血清睾固酮和精子量會部分恢復，但治療中中止後仍會持續下降。

大鼠或狗均未發現無作用劑量(no-effect dose)。

尚未針對RISPERDAL CONSTA™進行交配和生殖力研究。

【藥劑學特性】

【錠形劑明細】

RISPERDAL CONSTA™ 緩釋微粒

7525 DL JN1 [poly-(d,l-lactide-co-glycolide)] polymer。

稀釋劑

Polysorbate 20、carmellose sodium 40mPas、disodium hydrogen phosphate dihydrate、citric acid anhydrous、sodium chloride、sodium hydroxide、注射用水。

【配伍不相容性】

RISPERDAL CONSTA™ 不能用於所附稀釋液以外之藥物或溶液來混合或稀釋。

【架貯期】

36個月，貯於2-8°C。

再製備後：曾於25°C進行可使用之化學及物理安定性試驗24小時。以微生物觀點而言，再製備後須立刻使用本品。假如沒有立刻使用，使用者須負責可使用之貯存時間和使用前的狀況，且通常在25°C下不能超過六小時，除非再製備是在具接管及破收之無菌狀況下進行。

【貯存之特殊注意事項】

完整的包裝須貯放於冰箱(2-8°C)且避光保存。不能曝露於25°C以上之溫度。假如無法冷藏於2-8°C，未冷藏的RISPERDAL CONSTA™不得曝露於25°C以上之溫度，但不可超過七天。未冷藏的RISPERDAL CONSTA™不得曝露於25°C以上之溫度。

【容器的材質及內容物】

— 一個小瓶含有RISPERDAL CONSTA™ 緩釋微粒

— 一支預填充注射針筒含RISPERDAL CONSTA™的稀釋液

— 一支進行再製備所需的Alaris™ SmartSite needle-free Vial Access Device

— 兩支進行肌肉注射(21G UTW 1英寸)供三角肌注射之安全針(附有針保護罩)

— 及20G TW 2英寸供臂肌注射之安全針(附有針保護罩)的Needle-Pro™針(“Roonly”-此裝置僅與處方藥物同時販賣)

【使用方法】

RISPERDAL CONSTA™ 需要逐步地密切注意使用指引以協助確認給藥成功並協助排除使用此裝置的困難點。

小瓶內的RISPERDAL CONSTA™ 緩釋微粒球僅能用單一劑量包裝所附注射針筒內之稀釋液進行配製，且必須用包裝所附之Needle-Pro™三角肌(1英寸針頭)或臂部(2英寸針頭)安全針投藥。不要更換包裝內的任何組件。為了確保給予足夠的risperidone劑量，小瓶的內容物需全部注射，注射部份內容物可能無法達到所欲投藥的劑量。建議再製備後立刻使用本品。

自冰箱取出RISPERDAL CONSTA™之藥盒，並使其於配製前後至室溫(大約需要30分鐘)。

— 單一劑量的包裝內容：一個RISPERDAL CONSTA™ 緩釋微粒球的小瓶。一支進行再製備所需的Alaris™ SmartSite™ Needle-Free Vial Access Device。一支含有RISPERDAL CONSTA™ 稀釋液的預填充注射針筒。兩支肌肉注射用的Needle-Pro™安全針(附針套的一英寸21G UTW安全針(三角肌注射用)，以及附針套的2英寸20G TW安全針(臂部注射用))。

1. 從小瓶上拔下塑膠彩色瓶蓋。請勿移除灰色橡膠塞子，以酒精棉擦拭灰色橡膠塞子並使其乾燥。

2. 破壞透明塑膠袋並握住白色蓋頭和SmartSite™ Needle-Free Vial Access Device的護板之間將其取出。任何時候都不要碰到針頭的部分。

3. 將SmartSite™ Needle-Free Vial Access Device正確置於小瓶上方是非常重要的。否則稀釋液會在轉移到小瓶的過程中滴出。將小瓶放在堅硬的表面上，緊握小瓶底部，並將SmartSite™ Needle-Free Vial Access Device置於小瓶的正上方，使針尖指在橡皮塞子的正中心處。

將SmartSite™ Needle-Free Vial Access Device垂直向下壓，使其針尖插入橡皮塞子的正中心並穩固地扣在小瓶上方。

正確

不正確

4. 在接上針頭前，**緊握小瓶底部**，用酒精棉擦拭SmartSite™ Needle-Free Vial Access Device。與針頭連接的部分(藍色環狀物)並使其乾燥。

5. 預填充針筒上附有一個由兩部份構成的白色帽蓋：白色滾邊套環與白色平滑圓蓋。要開修針筒時，請握住針筒上的滾邊套環，然後將平滑圓蓋折斷(切勿扭轉或切斷帽蓋)。將白色帽蓋連同其內部的橡膠頂蓋一起移除。

6. 握住注射針筒的**白色套環**，抓緊透明的針頭保護套並以推和順時針旋轉的方式將**白色套環**同時以順時針方向輕輕旋轉的方式將橘色Needle-Pro™裝置的旋接式接頭安裝到針筒上。

7. 將注射針筒所有之內容物(稀釋液)注入小瓶內。

8. 用拇指將針筒蓋面向下**半激烈搖晃**小瓶至少十秒鐘直到成為均質的懸浮液。當懸浮液呈現均一濃稠、乳白色時，表示已完全混合。在溶液中可看到緩釋微粒，但不會有未溶的乾性微粒存在。

9. 將針筒整個倒轉並**緩慢**將所有小瓶內的懸浮液抽進注射針筒中。為方便辨識，在穿洞處將小瓶的部份條紋撕下並將撕下的部份貼在注射針筒上。

10. 握住針筒的**白色套環**，同時將針筒從SmartSite™ Needle-Free Vial Access Device上以旋轉方式退出。妥善拋棄小瓶與連通裝置。

11. 打開針頭包裝並選擇適當的針頭。請摘掉針頭的透明護套，**勿碰觸**針頭的連接處；欲注射於**臂部**時，請選用**20G TW 2英寸針頭**(較長的針頭，其頂部為**黃色**)。欲注射於**三角肌**時，請選用**21G UTW 1英寸針頭**(較短的針頭，其頂部為**綠色**)。

12. 為了預防污染，請小心不要碰到橘色Needle-Pro™裝置的旋接式接頭。握住針筒的**白色套環**，同時以順時針方向輕輕旋轉的方式將橘色Needle-Pro™裝置的旋接式接頭安裝到針筒上。

13. 握住注射針筒的**白色套環**，抓緊透明的針頭保護套並以推和順時針旋轉的方式將橘色Needle-Pro™裝置的旋接式接頭安裝到針筒上。此步驟可確保在進行接下來的步驟時，針頭和橘色Needle-Pro™裝置已有穩固的連接。

14. RISPERDAL CONSTA™再製備後經過一段時間會沉澱，因此注射前需要**再次**RISPERDAL CONSTA™呈懸浮液狀。激烈搖晃可讓注射針筒內的微粒再次懸浮。

15. 握住注射針筒的**白色套環**，將透明針頭保護套自針上移除。**不要**旋轉保護套，因為旋接式接頭可能會鬆脫。

16. 輕拍注射針筒好讓氣泡升至頂端，維持針頭向上並將針筒蓋小心並緩慢地往右推以移去針筒內的大氣泡。立即將針筒的所有內容物以肌肉注射的方式注射到病人的臂部或三角肌。進行臂部注射時應選擇臂部的上方注射。**不要注射到靜脈內。**

17. 完成所有程序後，用單手將針壓入橘色Needle-Pro™安全裝置。以單手將橘色Needle-Pro™安全裝置輕輕地抵在平坦表面。當**橘色Needle-Pro™安全裝置被壓平時**，針會穩固的接於其內。在丟棄前以肉眼確定針完全銜接於橘色Needle-Pro™安全裝置內。應適當地丟棄針頭。其他未使用之注射針亦應一併丟棄。

不要重複使用；醫療器材需要特定的原料特性以達到預期的效用。這些特性已被證實僅限於使用。為了重複使用而企圖做任何的再加工可能會對器材的完整性有不良影響或導致效能變差。

製造廠： 2 Milicrosses : Alkermes Controlled Therapeutics II

1 Diluent : Cilag AG

3 Packaging and Labeling : Cilag AG

4 Office : Janssen Pharmaceutica N.V.

廠址： 1265 Oliver Circle Wilmington, Ohio 45177 USA

2 Hochstrasse 21, CH-8200, Schaffhausen, Switzerland

3 Hochstrasse 201, CH-8200, Schaffhausen, Switzerland

4 Turnhoutseweg 30, B-2340, Beersse, Belgium

藥商： 嬌生股份有限公司

地址： 台北市敦化南路二段319號8樓

電話： 0800-211-688

12. 為了預防污染，請小心不要碰到橘色Needle-Pro™裝置的旋接式接頭。握住針筒的**白色套環**，同時以順時針方向輕輕旋轉的方式將橘色Needle-Pro™裝置的旋接式接頭安裝到針筒上。



13. 握住注射針筒的**白色套環**，抓緊