

Janssen 

思維佳[®] 持續性藥效錠

Invega[®] Extended-Release Tablets

3 毫克 3 mg

6 毫克 6 mg

9 毫克 9 mg

衛署藥輸字第 024732 號

衛署藥輸字第 024731 號

衛署藥輸字第 025158 號

本藥須由醫師處方使用



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。思維佳緩釋錠並沒有核准用來治療失智相關精神病。[參見警語和注意事項 (5.1)]

1 適應症

1.1 思覺失調症

說明：

INVEGA[®] 之治療思覺失調症效果是建立在三個思覺失調症成人受試者 6 週試驗、一個思覺失調症青少年受試者 6 週試驗，以及一個成人受試者的維持試驗的結果上。

1.2 情感思覺失調症 (Schizoaffective Disorder)

說明：

單一療法

INVEGA[®] (paliperidone) 持續性藥效錠適用於做為情感思覺失調症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情感思覺失調症之急性治療中作為情緒穩定劑及 (或) 抗憂鬱劑的輔助用藥。

INVEGA[®] 之治療情感思覺失調症效果是建立在二個成人受試者 6 週試驗結果。本品於情感思覺失調症六週以上之療效仍未確認，長期使用應定期審慎評估其適切性。

2 劑量與用法

2.1 思覺失調症

成人

INVEGA[®] (paliperidone) 持續性藥效錠之建議劑量為每日一次，每次 3-12mg，在早晨投與。不需要開始之劑量調整。雖然在高於 6mg 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，因此某些病人可以在高至每日 12mg 中獲得好處，而另一些病人只要在每日 3mg 之較低劑量就有效。劑量增加至高於每日 6mg 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 3mg。最大建議劑量為每日 12mg。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 歲青少年的思覺失調症 (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 / 日的方式提高劑量。處方醫師應注意，在青少年思覺失調症研究中，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 情感思覺失調症 (Schizoaffective Disorder)

INVEGA[®] (paliperidone) 持續性藥效錠用於治療情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 時的建議劑量為 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，有些病人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。最高建議劑為 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病人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；病人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

必須依照個別病人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) 的病人，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 (肌酸酐廓清率

≥ 10 毫升 / 分鐘至 <50 毫升 / 分鐘) 的病人，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酸酐廓清率 <10 毫升 / 分鐘之病人使用 INVEGA® 的研究，因此並不建議用於此類病人。[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) 的病人，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病人使用 INVEGA® 的研究。

老年人

由於老年病人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人的建議劑量和較年輕且腎功能正常的成人病人相同。對中至重度腎功能不全(肌酸酐廓清率為 10 毫升 / 分鐘至 <50 毫升 / 分鐘)的病人，INVEGA[®] 的最高建議起始劑量為 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)。所有的錠劑皆為膠囊形狀，並印有「PAL 3」、「PAL 6」或「PAL 9」字樣。

4. 禁忌

INVEGA[®] 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病人。曾經在使用 risperidone 及

paliperidone 治療的病人被通報發生過敏反應的病例，包括嚴重過敏反應與血管性水腫。Paliperidone 是 risperidone 的代謝物之一。

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 (Atypical) 之抗精神病藥品用於治療老年失智症病人 (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糖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葡萄糖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人，應考慮停藥，有些病人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病人的死亡率

在使用抗精神病藥物治療的失智症相關精神病老年病人中，死亡的風險有升高的現象。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)。從觀察性研究資料顯示使用傳統抗精神病藥品治療，與非典型抗精神病藥品相似，可能會增加死亡率。觀察性研究資料的死亡率增加程度目前尚不清楚，可能歸因於抗精神病藥品而不是病人某些特徵。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病人的腦血管不良事件，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人者 [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。

對發生此症候群之病人的診斷評估相當複雜。為達到正確診斷的目的，一定要確認病人是否出現嚴重疾病（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。

如果病人在 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，因為曾有 NMS 發的報告。

5.5 QT 間期延長

Paliperidone 會使校正後 QT (QTc) 間期略為延長。應避免將 paliperidone 與其它已知會延長 QTc 的藥物併用，包括第 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 症候群的病人，以及有心律不整病史的病人。

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) 有先天的 QT 間期延長現象。

Paliperidone 對 QT 間期的影響係建立於一項針對思覺失調症與情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 成人病人所進行的雙盲、活性藥物對照性 (單劑 moxifloxacin 400 毫克) 多中心 QT 研究，以及三項針對思覺失調症成人病人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 (分別為 $C_{max ss}$ = 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

16

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。

在三項針對思覺失調症病人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病人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)，但並無法預測哪些病人會發生這種症候群。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，似乎會隨著病人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。

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的病人。對確實需要長期治療的病人，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[®] 治療的病人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病人可能仍須使用 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病人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，因為思覺失調症病人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病人中，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病人，

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 (例如肥胖、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病人，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病人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病人，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，有些病人即使停用可疑藥物仍須繼續接受抗糖尿病治療。

三項針對思覺失調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. 三項針對思覺失調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®				
	安慰劑	3 毫克 / 日	6 毫克 / 日	9 毫克 / 日	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					
相較於基礎值的變化	0.8	-0.7	0.4	2.3	4.3

發生變化的病人比例

血糖

從正常變成過高 (從 <100 mg/dL 變成 ≥ 126 mg/dL)	5.1% (12/236)	3.2% (3/93)	4.5% (7/156)	4.8% (9/187)	3.8% (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為第 24 週增加 3.3mg/dL (n=570)，第 52 週增加 4.6 mg/dL (n=314)。

針對思覺失調症青少年受試者 (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. 一項針對思覺失調症青少年受試者 (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

	INVEGA®				
	安慰劑	1.5 毫克 / 日	3 毫克 / 日	6 毫克 / 日	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 相較於基礎值的變化	0.8	-1.4	-1.8	-0.1	5.2

發生變化的病人比例

血糖

從正常變成過高 (從 <100 mg/dL 變成 ≥ 126 mg/dL)	3% (1/32)	0% (0/34)	0% (0/9)	0% (0/20)	11% (3/27)
---	--------------	--------------	-------------	--------------	---------------

血脂異常

在使用非典型抗精神病藥物治療的病人中曾觀察到血脂發生不良變化的現象。

三項針對思覺失調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. 三項針對思覺失調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

	INVEGA®				
	安慰劑	3 毫克 / 日	6 毫克 / 日	9 毫克 / 日	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
發生變化的病人比例					
膽固醇					
從正常變成過高 (從 <200 mg/dL 變成 ≥ 240 mg/dL)	2.6% (5/194)	2.8% (2/71)	5.6% (7/125)	4.1% (6/147)	3.1% (4/130)
LDL					
從正常變成過高 (從 <100 mg/dL 變成 ≥ 160 mg/dL)	1.9% (2/105)	0.0% (0/44)	5.0% (3/60)	3.7% (3/81)	0.0% (0/69)

HDL

從正常變成過低 (從 ≥ 40 mg/dL 變成 <40 mg/dL)	22.0% (44/200)	16.3% (13/80)	29.1% (39/134)	23.4% (32/137)	20.0% (27/135)
--	-------------------	------------------	-------------------	-------------------	-------------------

三酸甘油脂

從正常變成過高 (從 <150 mg/dL 變成 ≥ 200 mg/dL)	5.3% (11/208)	11.0% (9/82)	8.8% (12/136)	8.7% (13/150)	4.3% (6/139)
--	------------------	-----------------	------------------	------------------	-----------------

在無對照組的較長期開放性延伸研究中，INVEGA® 所引發的平均變化為 (a) 總膽固醇：第 24 週 -1.5 mg/dL (n=573)，第 52 週 -1.5 mg/dL (n=317)；(b) 三酸甘油酯：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)。

針對思覺失調症青少年受試者 (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. 一項針對思覺失調症青少年受試者 (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

	INVEGA®				
	安慰劑	1.5 毫克 / 日	3 毫克 / 日	6 毫克 / 日	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
	發生變化的病人比例				
膽固醇					
從正常變成過高	7%	4%	0%	6%	11%
(從 <170 mg/dL 變成 ≥ 200 mg/dL)	(2/27)	(1/26)	(0/6)	(1/18)	(2/19)
LDL					
從正常變成過高	3%	4%	14%	0%	9%
(從 <110 mg/dL 變成 ≥ 130 mg/dL)	(1/32)	(1/25)	(1/7)	(0/22)	(2/22)

HDL

從正常變成過低 (從 ≥ 40 mg/dL 變成 <40 mg/dL)	14% (4/28)	7% (2/30)	29% (2/7)	13% (3/23)	23% (5/22)
--	---------------	--------------	--------------	---------------	---------------

三酸甘油脂

從正常變成過高 (從 <150 mg/dL 變成 ≥ 200 mg/dL)	3% (1/34)	5% (2/38)	13% (1/8)	8% (2/26)	7% (2/28)
--	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

體重增加

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

思覺失調症試驗

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 ($\geq 7\%$ 體重) 之病人比例方面的數據如表 3a 所示。

表 3a. 三項針對思覺失調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 $\geq 7\%$ 的受試者比例

	INVEGA [®]				
	安慰劑	3 毫克 / 日	6 毫克 / 日	9 毫克 / 日	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					
較基礎值增加$\geq 7\%$	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為第 24 週 +1.4 公斤 (n=63)，第 52 週 +2.6 公斤 (n=302)。

有一項為期 6 週的雙盲安慰劑對照研究及一項 INVEGA® 中位治療期間為 182 天的開放性延伸研究曾評估過思覺失調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 ($\geq 7\%$ 體重) 之病人比例方面的數據 [參見臨床研究 (14.1)] 如表 3b 所示。

表 3b. 一項針對思覺失調症青少年受試者 (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 $\geq 7\%$ 的受試者比例

	INVEGA [®]				
	安慰劑	15 毫克 / 日	3 毫克 / 日	6 毫克 / 日	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					
較基礎值增加 $\geq 7\%$	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 $\geq 7\%$ 的整體受試者比例為 33%。使用 INVEGA[®] 治療青少年病人時，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為 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，一般並不認為這些變化具有臨床意義。

情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 試驗

兩項針對情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 成人病人所進行

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 $\geq 7\%$ 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 $\geq 7\%$ 的比例為 3%，在高劑量組中為 7%，在安慰劑組中則為 1%。

5.8 高泌乳激素血症

和其它會拮抗多巴胺 D₂ 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。

不論病因為何，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病人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病人中，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病人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病人處方這些藥物時，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) 的病人。在已知有腸胃狹窄問題病人中，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病人 [參見劑量與用法 (2.3) 及病人諮詢須知 (17)] 。

一般認為，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

40

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，因此可能會使某些病人發生姿勢性低血壓及暈厥的反應。在針對思覺失調症病人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病人中則有 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) 的病人，使用 INVEGA[®] 時應謹慎。對容易發生低血壓的病人，應考慮監視姿勢變化時的生命徵象。

5.11 跌倒

使用抗精神病藥物 (包含 paliperidone) 曾發生嗜睡、姿勢性低血壓、運動及感覺失調的報告，此類藥物可能會導致跌倒及因此骨折或其他跌倒相關的傷害。對於患有疾病、健康狀況或使用的藥物可能會加劇這些影響的病人 (尤其是年長者)，於開始抗精神病藥物治療時應評估跌倒的風險，長期接受抗精神病藥物治療的病人也應定期重複評估。

5.12 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 / 嗜中性白血球減少症之病史的病人，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病人，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 $<1000/\text{mm}^3$) 的病人，應停止使用 INVEGA[®]，並針對其 WBC 進行追蹤，直到恢復正常為止。

5.13 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。應告誡病人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為止。

5.14 癲癇發作

在針對思覺失調症病人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，以及一項針對老年思覺失調症病人所進行的研究)，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病人，應謹慎使用 INVEGA[®]。會降低癲癇發作閾值的疾病可能在 65 歲以上的病人中較為盛行。

5.15 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。在晚期阿茲海默氏失智症病人中，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病人，應謹慎使用 INVEGA[®] 與其它的抗精神病藥物。

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) 的病人，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病人

對患有某些合併症之病人使用 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病人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病人進行過 INVEGA® 的評估，也沒有足夠的使用經驗。在上市前的臨床試驗中，有這些診斷的病人都被排除於外。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病人應謹慎用藥 [參見警語和注意事項 (5.10)]。

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病人的死亡率 [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病人的腦血管不良事件，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)]
- 跌倒 [參見警語和注意事項 (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 [參見警語和注意事項 (5.12)]
- 發生認知與運動功能障礙的可能性 [參見警語和注意事項 (5.13)]
- 癲癇發作 [參見警語和注意事項 (5.14)]
- 吞嚥困難 [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)]
- 用於併有其它疾病的病人 [參見警語和注意事項 (5.20)]

在針對思覺失調症病人所進行的臨床試驗中，最為常見 (在任一 INVEGA[®] 劑量組中的發生率達 5% (含) 以上且至少為安慰劑組之發生率的兩倍) 的不良反應為錐體外症狀、心跳過速、以及靜坐不能。在針對情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 病人所進行的臨床試驗中，最為常見 (在使用 INVEGA[®] 治療之受試者中的發生率為 5% (含) 以上且至少為安慰劑組之發生率的兩倍) 的不良反應為錐體外症狀、嗜睡、消化不良、便秘、體重增加、以及鼻咽炎。

在針對思覺失調症病人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) 的不良反應為神經系統疾患。在針對情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 病人所進行的臨床試驗中，最常導致中途退出試驗的不良反應為胃腸道疾患，

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 歲的思覺失調症青少年病人評估 INVEGA[®] 的安全性，這些病人乃是在一項為期 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，為能有意義地估算發生不良事件之病人的比例，便利用 MedDRA 標準術語將各種事件歸類到標準化的類別中。

本節範圍所述皆為不良反應。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 成人與青少年思覺失調症雙盲安慰劑對照性臨床試驗中的常見不良反應

思覺失調症成人病人

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，在此所列者為在任一 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® 治療之思覺失調症成人病人中的發生率≥ 2% 的不良反應 *

身體系統或器官分類 源自辭典的術語	病人比例				
	安慰劑 (N=355)	3 毫克 每日一次 (N=127)	6 毫克 每日一次 (N=235)	INVEGA® 9 毫克 每日一次 (N=246)	12 毫克 每日一次 (N=242)
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。這些數據為三項研究的整合數據；其中一項研

研究所使用的每日投予一次之 INVEGA[®] 的劑量為 3 毫克與 9 毫克，第二項研究所使用者為 6 毫克、9 毫克及 12 毫克，第三項研究所使用者則為 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、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。

思覺失調症青少年病人

表 5 列舉了在一項針對 12-17 歲思覺失調症青少年病人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，在此所列者為在任一 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
思覺失調症青少年病人中的發生率 $\geq 2\%$ 的不良反應 *

身體系統或器官分類 源自辭典的術語	病人比例				
	安慰劑 (N=51)	1.5 毫克 每日一次 (N=54)	3 毫克 每日一次 (N=16)	INVEGA [®] 6 毫克 每日一次 (N=45)	
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 成人情感思覺失調症 (Schizoaffective Disorder) 雙盲安慰劑對照性臨床試驗中的常見不良反應

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，在此所列者為在使用 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[®] 治療之情感
 思覺失調症 (schizoaffective disorder) 病人中的發生率 $\geq 2\%$ 的藥
 物不良反應 ***

	安慰劑	INVEGA [®] (3-6 毫克) 每日一次 固定劑量範圍	INVEGA [®] (9-12 毫克) 每日一次 固定劑量範圍	INVEGA [®] (3-12 毫克) 每日一次 固定劑量範圍
身體系統或器官類別 源自辭典的術語	(n=202)	(n=108)	(n=98)	(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。這些數據為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[®] 的劑量為 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[®] 做為單一治療藥物，另 190 位 (45%) 則是使用 INVEGA[®] 做為情緒安定劑及 (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

這兩項針對情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 病人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® 做為單一治療藥物，另 190 位 (45%) 受試者則是使用 INVEGA® 做為情緒穩定劑及 (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® 做為單一治療藥物之受試者中的發生頻率較高 (差異 $\geq 3\%$)。

6.4 因發生不良事件而停藥

思覺失調症試驗

在三項成人思覺失調症安慰劑對照性 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。最為常見的停藥原因為神經系統疾患 (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為 2% 與 0%)。

在針對思覺失調症青少年病人所進行的 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%)。

情感思覺失調症 (Schizoaffective Disorder) 試驗

在兩項情感思覺失調症 (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為 1% 與 <1%。最為常見的停藥原因為胃腸道疾患 (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為 1% 與 0%)。

6.5 劑量相關不良反應

思覺失調症試驗

根據三項針對思覺失調症成人病人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。

根據針對思覺失調症青少年病人所進行的 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。

情感思覺失調症 (Schizoaffective Disorder) 試驗

在一項針對情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 成人病人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

在涵蓋三項針對思覺失調症成人病人所進行之安慰劑對照性 6 週固定劑量研究，以及兩項針對情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 成人病人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為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)

獲自三項針對思覺失調症成人病人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 7)，以及 (4) 自發通報 EPS 的發生率 (表 8)。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) – 成人思覺失調症研究

EPS 類別	病人比例				
	安慰劑 (N=355)	3 毫克 每日一次 (N=127)	6 毫克 每日一次 (N=235)	INVEGA® 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 的病人比例 (總分的定義為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 的病人比例
- 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 – 成人思覺失調症研究

EPS 類別	病人比例				
	安慰劑 (N=355)	3 毫克 每日一次 (N=127)	6 毫克 每日一次 (N=235)	INVEGA® 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 整體病人比例	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

兩項針對情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 成人病人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，和獲自思覺失調症研究的資料大致相同。在情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 的病人中，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。

整合後之情感思覺失調症 (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 – 成人情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 研究

EPS 類別	病人比例			
	安慰劑 (N=202)	3-6 毫克 每日一次 固定劑量範圍 (N=108)	INVEGA® 9-12 毫克 每日一次 固定劑量範圍 (N=98)	3-12 毫克 每日一次 flexible dose (N=214)
發生 EPS 相關 AE 的整體病人比例	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

在青少年思覺失調症研究中，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 – 青少年思覺失調症研究

EPS 類別	病人比例				
	安慰劑 (N=51)	1.5 毫克 每日一次 (N=54)	3 毫克 每日一次 (N=16)	INVEGA® 6 毫克 每日一次 (N=45)	
發生 EPS 相關 AE 的 整體病人比例	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，較敏感的病人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，且較為嚴重。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

根據三項針對思覺失調症成人病人所進行之安慰劑對照性 6 週固定劑量研究，以及兩項針對情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 成人

病人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思覺失調症及情感思覺失調症 (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

呼吸道、胸腔與縱膈疾患：鼻充血

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、腸阻塞、陰莖異常勃起、夢遊、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[®] 与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，將本品与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，一般並不認為 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。一般也不認為 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 治療的病人合併投予 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酶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酶而降低，而且，這些酶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 為 P-gp 的受質。

將 INVEGA[®] 6 毫克每日一次與 carbamazepine (一種強效 CYP3A 和 P-glycoprotein (P-gp) 之誘導劑) 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

孕婦曝藥登錄中心

目前美國已設立了一個孕婦曝藥登錄中心，藉以監視於懷孕期間暴露於非典型抗精神病藥物 (包括 INVEGA[®]) 之婦女的懷孕結果。歡迎健康照護人員透過電話 1-866-961-2388 或網站 <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/> 聯繫非典型抗精神病藥物國家孕婦登錄中心。

風險總結

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 (參見臨床考量)。整體而言，暴露於 paliperidone 之孕婦方面的已發表流行病學研究中的現有資料並未確定是否有重大出生缺陷、流產或母體或胎兒不良結果方面的藥物相關風險 (參見數據)。在懷孕期間，未加治療的思覺失調症及暴露於抗精神病藥物 (包括 INVEGA[®]) 都會使母親面臨風險 (參見臨床考量)。

目前並不確知本品適用族群發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險。所有的懷孕都有發生出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國的一般人口中，經臨床確認之孕婦發生重大出生缺陷與流產的估計背景風險分別為 2-4% 與 15-20%。

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達人類最高建議劑量 (MRHD) 之 8 倍 (以 mg/m^2 體表面積為比較基礎)

的 paliperidone 之後，胎兒畸形的發生率並未出現升高的現象。也曾以口服投予的 risperidone (會廣泛轉化成 paliperidone) 進行額外的生殖毒性研究 (參見動物數據)。

臨床考量

疾病相關母體及 / 或胚胎 / 胎兒風險

未加治療的思覺失調症會使母親面臨風險，包括復發、住院及自殺的風險。思覺失調症會伴隨不良生產結果增加，包括早產。目前並不確知這是否是此疾病或其他合併因素的直接結果。

胎兒 / 新生兒不良反應

在曾於第 3 孕期暴露於抗精神病藥物 (包括 INVEGA®) 的新生兒中，曾有發生錐體外症狀及 / 或戒斷症狀的報告，包括激動不安、肌張力亢進、

肌張力低下、顫抖、嗜睡、呼吸窘迫及餵食障礙。這些症狀的嚴重程度不盡相同。應監視新生兒是否發生錐體外症狀及 / 或戒斷症狀，並針對症狀採取適當的處置措施。有些新生兒不須特別的治療即可在數小時或數天內復原，有些則需較長時間的住院治療。

數據

人體數據

在已發表的觀察性研究資料、出生登記資料、以及於懷孕期間使用非典型抗精神病藥物的病例報告中，皆未指出抗精神病藥物與重大出生缺陷之間存有明確的關聯性。一項包含 6 位使用 risperidone (paliperidone 的母成分) 治療之婦女的前瞻性觀察研究顯示，risperidone 與 paliperidone 會通過胎盤。一項以涵蓋 9258 位曾於懷孕期間暴露於抗

精神病藥物之婦女的 Medicaid 資料庫為依據的追溯性世代研究顯示，發生重大出生缺陷的風險並無整體性的升高現象。在涵蓋 1566 位曾於第 1 孕期暴露於 risperidone (paliperidone 的母成分) 之婦女的子群中，發生重大出生缺陷 (RR=1.26, 95% CI 1.02-1.56) 及心臟畸形 (RR=1.26, 95% CI 0.88-1.81) 的風險有小幅升高的現象；不過，並無任何作用機制可解釋這種畸形發生率的差異。

動物數據

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達 MRHD (12 毫克) 之 8 倍的 paliperidone (以 mg/m^2 體表面積為比較基礎) 之後，胎兒畸形的發生率並未出現升高的現象。

也曾以口服投予的 risperidone (會廣泛轉化成 paliperidone) 進行額

外的生殖毒性研究。在投予劑量相當於 3 至 4 倍 MRHD (16 毫克) 之 risperidone (以 mg/m^2 體表面積為比較基礎) 的懷孕小鼠所生下的仔鼠中曾觀察到顎裂的案例；在 4 倍 MRHD 的劑量下會發生母體毒性。在對大鼠和兔子投予劑量最高達 6 倍 MRHD (16 毫克/日) 之 risperidone (以 mg/m^2 體表面積為比較基礎) 的胚胎 - 胎兒發育毒性研究中，並無任何證據顯示具有致畸性。對懷孕大鼠投予劑量相當於 0.6 倍 MRHD 的 risperidone (以 mg/m^2 體表面積為比較基礎) 之後，所生下的仔鼠到成年時有學習能力減弱的現象。對懷孕大鼠投予相當於 0.5 至 1.2 倍 MRHD 的劑量之後，子代胎兒的大腦有神經細胞死亡增加的現象；仔鼠的出生後發育與生長有遲緩的現象。

以 risperidone 所進行的大鼠生殖研究顯示，在較 risperidone 之 MRHD 低的口服劑量下 (以 mg/m^2 體表面積為比較基礎) 曾發生仔鼠

100

死亡；目前並不確知這些死亡是對胎兒或仔鼠直接造成影響所致，或是對母鼠造成影響所致（參見 RISPERDAL[®] 的包裝說明書）。

8.2 授乳

風險總結

已發表之文獻報告的有限資料顯示，paliperidone 會出現於人類的乳汁中。在對餵哺母乳之嬰兒的影響或對乳汁生成作用的影響方面，目前並無任何相關的資料；不過，在因餵哺母乳而暴露於 risperidone (paliperidone 的母成分) 的嬰兒中，曾有發生鎮靜、生長遲緩、顫動及錐體外症狀（顫抖及肌肉運動異常）的報告（參見臨床考量）。應將餵哺母乳對發育與健康的效益和母親對 INVEGA[®] 的臨床需求及餵哺母乳之嬰兒因暴露於 INVEGA[®] 或母親的基礎疾病而可能發生的不良影響放在一起考慮。

臨床考量

對因餵哺母乳而暴露於 INVEGA[®] 的嬰兒，應監視是否發生過度鎮靜、生長遲緩、顫動及錐體外症狀 (顫抖及肌肉運動異常) 。

8.3 具生育能力的女性與男性

生育力

女性

根據 paliperidone 的藥理作用 (D₂ 受體拮抗作用)，使用 INVEGA[®] 治療可能會導致血清泌乳激素濃度升高，這可能會促使具生育能力的女性出現可逆性的生育力降低現象 [參見警語和注意事項 (5.7)] 。

8.4 兒童之使用

曾針對 150 位 12-17 歲的思覺失調症青少年病人評估使用 INVEGA[®] 治

療思覺失調症的安全性及有效性，這些病人乃是在一項為期 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 歲之病人使用 INVEGA® 治療思覺失調症的安全性及有效性尚未確立。目前尚未研究過對 <18 歲之病人使用 INVEGA® 治療情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 的安全性及有效性。

幼年動物研究

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)，且無影響劑量為 0.63 毫克 / 公斤 / 日，此劑量所達到的 paliperidone 血中濃度 (AUC) 和在投予 12 毫克 / 日之劑量的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為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，且無影響劑量為 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 MRHD 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。

8.5 老年人之使用

有一項針對 114 位老年思覺失調症病人 (65 歲 (含) 以上, 其中有 21 位為 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, 在針對成人思覺失調症病人投予固定劑量之 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)]。在情感思覺失調症的研究中並無任何年齡 ≥ 65 歲的受試者。

整體而言, 在參與 INVEGA[®] 之思覺失調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%) 為 65 歲 (含) 以上, 並有 22 位 (1.2%) 為 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為敏感的可能性。

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病人中會出現廓清率降低的現象 [參見臨床藥理學 (12.3)]，對此類病人應降低劑量。由於老年病人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)]。

8.6 腎功能不全

必須依照個別病人的腎功能狀態來決定劑量 [參見劑量與用法 (2.5)]。

8.7 肝功能不全

對輕至中度肝功能不全的病人，並不須調整劑量。目前尚未進行過對嚴重肝功能不全病人使用 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，應審慎評估病人是否有藥物濫用的病史，對此類病人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、覓藥行為)。

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 使用過量的經驗極為有限，在上市前試驗中所報告的少數過量病例當中，INVEGA® 的最高估計攝入量為 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為 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。尖端扭轉型心室性心搏過速 (Torsade de pointes) 與心室纖維顫動曾發生於一個服用 paliperidone 過量的病例。

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，直到病人恢復正常為止。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。並應考慮投予活性炭和瀉藥。

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

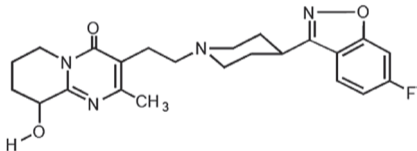
整。如果要進行抗心律不整治療，對急性 paliperidone 過量的病人投予 disopyramide、procainamide 及 quinidine 時，理論上會有出現加成性 QT 間期延長作用的風險。同樣地，bretylum 的 α 阻斷作用可能會與 paliperidone 的作用加成，從而引發不易處理的低血壓反應。

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，因為 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[®] 含有 paliperidone 成分，這是一種化學分類屬於 benzisoxazole 衍生物的非典型抗精神病藥物。INVEGA[®] 含有由 (+)- 與 (-)-paliperidone

所構成的消旋混合物。其化學名為 (±)-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。其分子式為 $C_{23}H_{27}FN_4O_3$ ，分子量為 426.49。其結構式為：



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) 持續性藥效錠係供口服使用，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。

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，核心的外圍並包覆蓋次外層 (subcoat) 與半通透膜。此三層核心的組成為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個精密的射打孔。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。Paliperidone 的作用機制目前仍然不明。不過，此藥物對思覺失調症的治療作用可能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

體外試驗顯示，paliperidone 會對中樞的多巴胺第 2 型 (D_2) 接受體及血清素第 2 型 ($5HT_{2A}$) 接受體產生拮抗作用，其與 D_2 接受體及 $5HT_{2A}$ 接受體的結合親和力 (K_i 值) 分別為 1.6-2.8 nM 及 0.8-1.2 nM。Paliperidone 亦可對 α_1 與 α_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 β_1 與 β_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為 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：波谷濃度的比率為 1.7，範圍為 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 (-) 的比率約為 1.6。

吸收與分佈

投予 INVEGA[®] 之後，paliperidone 的絕對口服生體可用率為 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 的擬似分佈體積為 487 升。消旋 paliperidone 的血漿蛋白結合率為 74%。

代謝與排除

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 ¹⁴C-paliperidone 一週之後，有 59% (範圍為 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。

特殊族群

腎功能不全

對中度或重度腎功能不全的病人，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 ($\text{CrCl}=10$ 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 (AUC_{inf}) 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為 24 小時、40 小時及 51 小時，在腎功能正常 ($\text{CrCl} \geq 80$ 毫升 / 分鐘) 的受試者中則為 23 小時。

肝功能不全

在一項針對中度肝功能不全 (Child-Pugh class B) 之病人所進行的研究中，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病人，並不須調整劑量。目前尚未曾針對嚴重肝功能不全的病人進行過 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%；一般認為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 [參見前述的腎功能缺損及劑量與用法 (2.5)]。

種族

目前並無任何以種族為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為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為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

致癌性

目前尚未進行過口服 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、2.5 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 MRHD (以 mg/m^2 體表面積為比較基礎)(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，這種現象咸信為長期的多巴胺 D₂ 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 (5.7)]。

致突變性

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。

生育力損害

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 (以 mg/m² 體表面積為比較基礎，相當於 MRHD 的 2 倍)，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，活胎數也有略為減少的現象。在 0.63 毫克 / 公斤的劑量下，亦即 MRHD 的一半劑量 (以 mg/m^2 體表面積為比較基礎) ，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 倍 MRHD (12 毫克 / 日) 的 paliperidone 口服劑量下 (以 mg/m^2 為比較基礎) ，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 (以 mg/m^2 為比較基礎，相當於 16 毫克 / 日之 risperidone MRHD 的 0.6 至 10 倍) 。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 思覺失調症

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 思覺失調症標準之非老年成人受試者 (平均年齡為 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為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，此量表係用以評估病人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為。

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（只有少數病人超過 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 思覺失調症標準且可產生臨床療效反應（定義為 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）的成人門診病人即可進入為期 6 週的開放穩定治療期接受 INVEGA[®]（劑量範圍為 3 毫克至 15 毫克每日一次）的治療。在穩定治療期結束之後，以雙盲模式將病人隨機分組，然後繼續依病人所達到的穩定劑量投予 INVEGA[®]，或是投予安慰劑，直到出現思覺失調症狀再發 (relapse) 的現象。再發 (relapse) 的預設定義為 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[®] 治療之病人出現再發 (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[®] 對思覺失調症青少年病人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，劑量範圍為 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，研究的對象為 12-17 歲且符合 DSM-IV 思覺失調症標準的受試者，並採用 Kiddie 情感性疾患與思覺失調症量表 - 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為 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為 PANSS 量表。整體而言，這項研究證實了 INVEGA[®] 3 至 12 毫克 / 日之劑量範圍內對思覺失調症青少年病人的療效。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 情感思覺失調症 (Schizoaffective Disorder)

成人

INVEGA® (3 毫克至 12 毫克每日一次) 對情感思覺失調症 (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 的情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 診斷標準，2) 正向與負向症候量表 (PANSS)

總分至少為 60，且 3) 有明顯的情緒症狀，確認標準為 Young 氏躁症量表及 (或) Hamilton 憂鬱量表的評分至少為 16。研究對象包括雙極性類型與鬱症類型的情感思覺失調症 (schizoaffective disorder) 病人。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[®] 做為單一治療藥物 [未使用任何情緒安定劑及 (或) 抗憂鬱劑 (55%)] 或是做為情緒穩定劑及 (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為 valproate 和 鋰鹽。最常使用的抗憂鬱劑為 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為 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。次要結果評估指標為情緒症狀，用以評估情緒症狀的工具為 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，平均眾數劑量為 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，不論是用於做為單一治療藥物或是做為情緒穩定劑及 (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情感思覺失調症 (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。

16 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。所有的錠劑皆為膠囊形狀。

3 毫克錠劑為白色，並印有「PAL3」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 毫克錠劑為米黃色，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 毫克錠劑為粉紅色，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) 以下的環境；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。

17 病人諮詢須知

醫師開立 Invega[®] 藥物時，應告知病人下述情況。

直立性低血壓

應告知病人有發生直立性低血壓的風險，特別是在剛開始治療、重新開始治療、或是提高劑量的時候 [參見警語和注意事項 (5.9)]。

干擾認知與行動的能力

由於 INVEGA[®] 可能會減弱判斷、思考或行動的能力，因此，應告誡病人避免操作危險機械，包括汽車，直到他們相當確信 INVEGA[®] 的治療不會對他們造成不良影響為止 [參見警語和注意事項 (5.12)]。

併用藥物

應囑咐病人，如果他們正在使用或準備使用任何處方藥物或成藥，一定要告知他們的醫師，因為可能會發生交互作用 [參見藥物交互作用 (7)]。

酒精

應囑咐病人使用 INVEGA[®] 治療期間應避免同時併用酒精 [參見藥物交互作用 (7.1)]。

接觸高溫與脫水

應告知病人避免過熱及脫水的重要性 [參見警語和注意事項 (5.18)]。

投藥須知

應告知病人 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；病人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。[參見投藥須知 (2.3)]。

懷孕

應囑咐病人，如果他們在使用 INVEGA[®] 治療期間懷孕或準備懷孕，一定要告知他們的健康照護人員。應告知病人，INVEGA[®] 可能會導致新生兒發生錐體外症狀及 / 或戒斷症狀。應告知病人，目前美國已設立了一個孕婦登錄中心，藉以監視於懷孕期間暴露於 INVEGA[®] 之婦女的懷孕結果 [參見特殊族群之使用 (8.1)]。

授乳

應囑咐使用 INVEGA[®] SUSTENNA[®] 治療的授乳婦女監視嬰兒是否發生

嗜睡、生長遲緩、顫動及錐體外症狀(顫抖及肌肉運動異常)，如果發現這些徵兆，應立即就醫 [參見特殊族群之使用 (8.2)]。

生育力

應告知具生育能力的女性，INVEGA[®]可能會因促使血清泌乳激素濃度升高而導致生育力降低。這種對生育力的影響是可以逆轉的 [參見特殊族群之使用 (8.3)]。

製造廠：Janssen Cilag Manufacturing L.L.C.

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

包裝廠：Janssen-Cilag S.P.A.

地 址：VIA C. JANSSEN 04100 BORGIO S. MICHELE LATINA, ITALY

藥 商：嬌生股份有限公司

地 址：台北市中山區民生東路三段 2 號 10 樓及 11 樓

電 話：0800-211688

版 本：USPI Jan 2019_v1901

1901

139

Invega[®] Extended-Release Tablets

140



