

janssen

理思必妥[®] 內服液劑1毫克/毫升 RISPERDAL[®] Oral Solution 1mg/ml

衛署藥輸字第 022094 號
本藥須由醫師處方使用

理思必妥

警語：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 (Atypical) 之抗精神病藥品用於治療老年失智症病人 (Dementia-Related Psychosis) 的死亡率與安慰劑相比較，其死亡之相對危險性較高。

理思必妥

	RISP ERDAL [®] 用在兒童及青少年自閉症之躁動症狀的劑量（每天的總劑量）			
體重分類	第 1-3天	第 4-14天以上	增加量 (如有需要增加劑量)	劑量範圍
< 20kg	0.25 mg	0.5 mg	+0.25 mg 以大於2周的間隔	0.5 mg-1.5 mg
≥ 20kg	0.5 mg	1.0 mg	+0.5 mg 以大於2周的間隔	1.0 mg-2.5 mg*
*體重大於45公斤的病人需較高的劑量；而最大的研究劑量為每天3.5mg				

可每日服用 RISPERDAL[®] 一次或二次。

如病人有持續嗜睡的情況發生，調整服用方法由每天一次改至睡前服用一次或每天2次，每次服用原始劑量的一半，可改善此情況。假如病人已達足夠的臨床反應且維持，可考慮逐漸調降劑量以期達到最佳有效性及安全性。

缺乏小於5歲兒童的使用經驗。

腎臟及肝臟功能異常

腎功能不全病人排除活性抗精神病藥物成分的能力較正常成年人差。肝功能不全病人之血漿內游離 risperidone 的濃度會增加。

無論欲治療的病症為何，起始及後續劑量皆須減半，且腎臟或肝臟功能不全病人須以較慢的速度增加劑量。

RISPERDAL[®] 須小心用於此類病人。

特殊族群的劑量 (USPI)

老年或體弱病人、嚴重腎或肝功能不全病人及易發生低血壓或有低血壓危險性的病人之建議起始劑量為每天兩次每次0.5mg。這些病人的劑量增加速度不能超過每天兩次每次0.5mg。總劑量超過每天兩次每次1.5mg時須逐步達成，且時間間隔至少為一週。某些病人在治療時以更緩慢之速度來增加劑量可能是適當的。老年或體弱病人和肝功能不全病人對 RISPERDAL[®] 的排除能力可能遜於正常成年人。
• 肾功能不全病人的游離態 risperidone 可能會增加，並可能會導致較強的作用 (見【藥理特性】欄)。易發生低血壓反應或此類反應會導致危險之病人，須謹慎增加劑量並小心監護 (見【特殊警語及注意事項】欄)。假如老年或體弱病人考慮採用一天給藥一次的給藥計畫，建議仍以一天給藥兩次的方式增加劑量，連續2-3天給予目標劑量後，再轉換成一天給藥一次的給藥計畫。

【禁忌症】

已知對本藥品過敏者禁止使用。

【特殊警語及注意事項】

老年失智症病人

整體死亡率

對17個以安慰劑為對照組之非典型抗精神病藥物 (包括 RISPERDAL[®]) 臨床試驗進行綜合分析，發現死亡率在使用非典型抗精神病藥物的老年失智症病人與使用安慰劑者相比有增加1.6至1.7倍的情形。在一般為期10週以安慰劑為對照組的臨床試驗中，老年失智症病人使用 RISPERDAL[®] 和使用安慰劑的死亡率分別為4.5%及2.6%。死亡病人的平均年齡 (區間) 為86歲 (區間為67-100歲)。

與 furosemide 併用

在以安慰劑為對照組的 RISPERDAL[®] 臨床試驗中，老年失智症病人服用 furosemide 加上 risperidone (7.3%；平均年齡為89歲，區間為75-97歲) 與只接受 risperidone (3.1%；平均年齡為84歲，區間為70-96歲) 或只使用 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，其中二個臨床試驗曾觀察到接受 furosemide 加上 risperidone 的病人有死亡率增加的情形。尚未有明確的藥理生理學機制可解釋此現象，且未觀察到導致死亡的一致型態。雖然如此仍須留意，且在決定併用這兩種藥物前要衡量利弊。服用其他利尿劑與 risperidone 併用的病人死亡率未有增加。無論何種治療，脫水皆為死亡的一個危險因子，因此失智症老人要小心以防脫水。

腦血管意外 (CAE)

在以安慰劑為對照組的臨床試驗中，使用 RISPERDAL[®] 的老年失智症病人與接受安慰劑病人 (平均年齡為85歲；區間為73-97歲) 相比，有較高的腦血管不良反應發生率 (中風及暫時性缺血發作)，包括死亡。
姿勢性低血壓
由於 risperidone 之 α－阻斷作用，可能會產生 (姿勢性) 低血壓，特別是在最初的劑量調整期間。臨床上的顯著的低血壓曾在上市後合併使用 risperidone 與抗高血壓藥物時發現。RISPERDAL[®] 應小心使用於已知有心臟血管疾病的病人 (如心臟衰竭、心肌梗塞、傳導異常、脫水、血容精減少或腦血管疾病)，並依【用法用量】欄之建議逐漸調整劑量。如有低血壓現象應考慮降低劑量。

白血球減少、嗜中性白血球減少及顆粒性白血球缺乏症
曾和有使用抗精神病藥物 (含 RISPERDAL[®]) 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，發生顆粒性白血球缺乏症的報告很罕見 (<1/10000位病人)。
有臨床上的顯著之白血球細胞數過低或有藥物引起白血球減少症 / 嗜中性白血球減少症病史的病人，應在治療的最初幾個月內定期監測，若無其他引發因子，應在出現白血球減少的第一個徵兆時，立即停止使用 RISPERDAL[®]。

有臨床上的顯著嗜中性白血球減少症的病人應小心監測是否有發燒或其他感染的症狀或徵兆，一旦發生這些感染症狀或徵兆，應立刻治療。病人若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[®] 並監測其白血球數量直到恢復正常。

靜脈血栓栓塞

曾有使用抗精神病藥物而發生靜脈血栓栓塞的案例報告。由於使用抗精神病藥物治療的病人通常具有靜脈血栓栓塞的後天危險因子，所以在 RISPERDAL[®] 使用之前或使用期間，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。
運動性運動困難/ 錐體外徑症狀 (TD/EPS)
運動性運動困難/錐體外徑症狀 (TD/EPS) 曾引起遲發性運動困難，其特徵為節奏性的不自主運動，尤以舌頭和/或面部最為顯著。曾有報導指出錐體外徑症狀為產生遲發性運動困難之危險因子。由於 RISPERDAL[®] 較不易產生錐體外徑症狀，故其引發遲發性運動困難之危險性較其他傳統抗思覺失調症藥物低。一旦產生遲發性運動困難之徵兆或症狀，應考慮中止所有抗精神病藥物之治療。
錐體外徑症狀和精神興奮劑
當病人同時接受精神興奮劑 (如：methylphenidate) 和 risperidone 時應謹慎，因調整一種或兩種藥物時可能發生錐體外徑症狀，應考慮逐漸停用一種或兩種治療 (見【交互作用】欄)。

抗精神病藥物毒性症候群 (NMS)
使用抗精神病藥物曾有報告會引起抗精神病藥物毒性症候群，其特徵為發燒、肌肉痙攣、自主神經系統功能不穩定、意識改變及血清肌酐酸酐酶濃度升高。其它徵象包括肌球蛋白尿 (橫紋肌溶解) 及急性腎衰竭。若發生此情況，須停用所有的抗精神病藥物，包括 RISPERDAL[®]。

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

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。
碳水化合物代謝平衡可能會受到改變而造成葡萄糖穩定狀況受損，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。
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。評估使用非典型抗精神病藥物和血糖異常之間的關係是非常困難的，因為思覺失調症的病人會有糖尿病背景風險及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釐清。建議任何使用非典型抗精神病藥物 (包括 RISPERDAL[®]) 的病人應監測高血糖和糖尿病的症狀 (見【不良反應】欄)。

體重增加

曾有報告指出會發生顯著的體重增加，使用 RISPERDAL[®] 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[®] 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 間隔藥物的病人。

虛度持續勃起

具有 alpha-adrenergic 阻斷作用的藥物曾有引發虛度持續勃起的報告，在上市後研究期間曾有 RISPERDAL[®] 造成虛度持續勃起的通報 (見【不良反應】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[®] 於可能會發生中心體溫過高的病人 (如重力地運動、暴露於極熱之處、同時併用具抗體溫活性的藥物或容易脫水) 時，建議應給予適當的照顧。

止吐作用

Risperidone 在動物體內顯示具有止吐作用，此種作用亦可能發生在人體內，因此，可能會掩蓋某些藥物使用過量或腸阻塞、雷氏症候群和腦瘤等病況的徵狀。

癱瘓

如同其他的抗精神病藥物，RISPERDAL[®] 用於有癱瘓作病史或有其他可能會降低癱瘓嚴重情況的病人要特別小心。

手術中虹膜鬆弛症候群

當病人接受白內障手術時併用 alpha 1a－adrenergic antagonist 藥品，如 RISPERDAL[®]，會觀察到手術中虹膜鬆弛症候群 (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS) 副作用產生。可參照【不良反應】欄。

手術中虹膜鬆弛症候群 (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS) 可能會增加手術時或手術後之眩暈併發症的風險。病人在手術前應告知眼科醫生現在或過去曾使用過 alpha 1a－adrenergic antagonist 作用的藥品。然而，在白內障手術前先停用 alpha 1a－adrenergic antagonist 藥品的好處尚未建立，在停用抗精神病治療藥物前也必須先評估其風險。

其他

老年病人、老年失智症病人、雙極性疾患之躁症病人和肝臟或腎臟功能不全病人的特別劑量建議可參照【用法用量】欄。

【交互作用】

藥效學相關的交互作用

中樞系統之藥物及酒精

由於 RISPERDAL[®] 主要作用於中樞神經系統，故併用其他作用於中樞系統之藥物及酒精時應謹慎。

Levodopa 及多巴胺作用劑

RISPERDAL[®] 可能會拮抗 levodopa 及其他多巴胺作用劑之效用。

精神興奮劑

併用精神興奮劑 (如：methylphenidate) 和 risperidone 時，改變一種或兩種藥物可能導致錐體外徑症狀發生 (見【特殊警語及注意事項】欄)。

抗高血壓藥物

曾在上市後發現同時併用 RISPERDAL[®] 和抗高血壓藥物治療會造成臨床上的顯著的低血壓。

已知會延長 QT 間隔之藥物

建議 RISPERDAL[®] 與已知會延長 QT 間隔的藥物合併使用時應謹慎。

藥物動力學相關的交互作用

食物不會影響 RISPERDAL[®] 之吸收，故可單獨服藥或與食物併服。

Risperidone 主要透過 CYP2D6 代謝，較少部份 risperidone 則透過 CYP3A4 代謝。Risperidone 及其活性代謝物 9-hydroxy-risperidone 都是 P-glycoprotein (P-gp) 的受質，會改變 CYP2D6 的活性或是強效抑制或誘發 CYP3A4 及 / 或 P-gp 的活性的物質，可能影響 risperidone 的有效抗精神病成分之藥物動力學。

強效 CYP2D6 抑制劑

RISPERDAL[®] 與強效 CYP2D6 抑制劑併用時可能增加 risperidone 血中濃度，但是其對有效抗精神病成分的血中濃度僅有少量的影響。較高劑量的強效 CYP2D6 抑制劑 (如：paroxetine、fluoxetine) 可能提高 risperidone 的有效抗精神病成分。因此應留意 paroxetine 或其他強效 CYP2D6 抑制劑併用時，特別是較高劑量下開始投藥或停藥，醫師須重新評估 RISPERDAL[®] 服用劑量。

CYP3A4 和 / 或 P-gp 抑制劑

當 RISPERDAL[®] 與強效 CYP3A4 和 / 或 P-gp 抑制劑併用時可能持續提高血漿中 risperidone 的有效抗精神病成分。當與 itraconazole 或其他強效 CYP3A4 和 / 或 P-gp 抑制劑併用時，無論是在初始給藥或停藥時，醫師須重新評估 RISPERDAL[®] 服用劑量。

CYP3A4 和 / 或 P-gp 誘導劑

當 RISPERDAL[®] 與強效 CYP3A4 和 / 或 P-gp 誘導劑併用時可能降低血漿中 risperidone 的有效抗精神病成分。當與 carbamazepine 或其他強效 CYP3A4 和 / 或 P-gp 誘導劑併用時，無論是在初始給藥或停藥時，醫師須重新評估 RISPERDAL[®] 服用劑量。

高蛋白結合率藥物

當 RISPERDAL[®] 與高蛋白結合率藥物併用時，彼此未有與臨床相關的血漿蛋白巔位發生。

當與其他藥物合併治療時，應確認相關仿單的代謝資訊，並視情況調整服用劑量。

兒童病人

目前僅有成人藥物交互作用之研究，尚未有兒童病人相關研究結果。

案例

各種可能潛在與 risperidone 有 / 無交互作用之藥物如下所列：

抗生藥：

<

心臟異常			
心搏過速	1.1	2.5	0.1
血管異常			
姿勢性低血壓	1.3	0.5	0.1
低血壓	0.2	1.0	0.3
呼吸、胸及中隔異常			
鼻塞	2.0	6.1	1.3
呼吸困難	0.8	2.0	0
鼻出血	0.5	1.5	0.1
鼻竇充血	0.5	1.0	0.6
胃腸道異常			
噁心	6.4	4.0	2.6
便秘	4.6	9.1	3.6
消化不良	4.3	6.1	2.6
嘔吐	3.9	4.5	3.8
腹瀉	2.3	0.5	1.9
唾液分泌過多	2.3	1.0	0.4
口乾	2.1	0	1.0
腹部不適	1.5	1.0	0.9
腹痛	1.1	0.5	0.7
胃部不適	1.1	1.0	0.6
上腹痛	0.7	1.0	0.1
皮膚及皮下組織異常			
疹	0.8	3.5	0.9
皮膚乾燥	0.5	2.5	0.3
頭皮屑	0.2	1.0	0
脂漏性皮炎	0.2	1.0	0
皮膚過度角化	0	1.0	0.3
肌肉骨骼及結締組織異常			
背痛	2.5	1.0	1.6
關節痛	1.5	2.5	0.6
四肢疼痛	1.2	1.0	2.2
腎臟和泌尿道異常			
尿失禁	0.2	1.0	0.3
生殖系統和乳房異常			
無法射精	0.4	1.0	0
一般性異常			
疲倦	2.3	1.0	1.0
無力	1.3	0.5	0.6
發熱	1.3	1.0	0.7
胸痛	0.8	1.5	0.4
檢查			
血中肌酸磷酸激酶增加	0.4	1.5	0.1
心跳加速	0.2	1.5	0.1

*類帕金森氏症症狀包括維體外徑疾病、肌肉骨骼僵硬、齒輪狀僵硬、運動不能、運動遲緩、運動功能減退、面具臉、肌肉強直和帕金森氏症。靜坐不能包括靜坐不能和不安。肌張力異常包括肌張力不全、肌肉痙攣、肌肉不自主收縮、肌肉攣縮、眼球旋轉、舌麻痺。顫抖包括震顫和帕金森氏靜止性震顫。運動困難包括運動障礙、肌肉抽搐、舞蹈病和舞蹈手足徐動症。

以安慰劑做對照組之雙盲臨床試驗數據－老年失智症病人

在八個為期 4-12 週的雙盲、安慰劑對照試驗中，老年失智症病人接受 RISPERDAL®治療之通報率≥1%的藥物不良反應列於表 2。表 2 只包括那些未列於表 1 或發生頻率大於等於表 1 所列不良反應頻率 2 倍之藥物不良反應。

表 2：在雙盲、安慰劑對照試驗中，老年失智症病人接受 RISPERDAL®治療之通報率≥1%的藥物不良反應；未列於表 1 或通報頻率≥表 1 所列藥物不良反應頻率 2 倍的藥物不良反應

系統/器官分類 不良反應	RISPERDAL® (N=1009) %	安慰劑 (N=712) %
感染和侵染		
尿道感染	12.9	10.3
肺炎	3.1	2.4
蜂窩組織炎	1.1	1.3
代謝和營養異常		
食慾減退	2.3	1.4
精神異常		
精神混亂狀態	2.7	0.1
神經系統異常		
嗜睡	7.6	2.2
短暫性腦缺血發作	1.6	0.6
意識降低	1.3	0.3
流口水	1.3	0
眼血管意外	1.1	0.4
眼睛異常		
結膜炎	2.7	1.1
血管異常		
低血壓	2.2	1.4
呼吸、胸和中隔異常		
咳嗽	4.6	3.1
流鼻涕	1.5	0.8
胃腸道異常		
吞嚥困難	1.5	1.3
糞結石	1.1	0.4
皮膚及皮下組織異常		
紅斑	4.0	4.6
肌肉骨骼和結締組織異常		
姿勢異常	1.8	0.8
關節腫脹	1.5	0.3
一般性異常		
四肢水腫	7.7	3.9
發熱	4.0	1.8
步態障礙	3.5	1.5
凹陷性水腫	1.5	0.3
檢查		
體溫升高	2.6	0.8

以安慰劑做對照組之雙盲臨床試驗數據－兒童病人

在八個為期 3-8 週的雙盲、安慰劑對照試驗中，兒童病人接受 RISPERDAL®治療之通報率≥1%的藥物不良反應列於表 3。表 3 只包括那些未列於表 1 或發生頻率大於等於表 1 所列不良反應頻率 2 倍之藥物不良反應。

表 3：在雙盲、安慰劑對照組試驗中，兒童病人接受 RISPERDAL®治療之通報率≥1%的藥物不良反應；未列於表 1 或通報頻率≥表 1 所列藥物不良反應頻率 2 倍的藥物不良反應

系統/器官分類 不良反應	RISPERDAL® ≤ 3mg/day (N=344) %	RISPERDAL® > 3-6mg/day (N=95) %	安慰劑 (N=349) %
感染和侵染			
上呼吸道感染	5.2	2.1	3.4
鼻炎	3.5	1.1	3.2
流行性感冒	1.7	0	1.7
代謝和營養異常			
食慾減退	17.2	3.2	7.2
精神異常			
中期失眠	1.7	0	0.9
疲倦	0.9	1.1	0
神經系統異常			
嗜睡	26.5	15.8	7.7
頭痛	22.4	21.1	14.9
鎮靜	20.1	14.7	4.0
頭昏眼花	8.1	13.7	2.3
顫抖	6.1	8.4	1.1
流口水	4.9	2.1	1.1
口齒不清	1.5	1.1	0
注意力不集中	0.9	1.1	0.6
平衡障礙	0.9	1.1	0
睡眠過度	0.6	1.1	0.9
心臟異常			
心悸	0.6	2.1	0
呼吸、胸和中隔異常			
咳嗽	8.7	3.2	6.6
流鼻涕	4.9	2.1	3.4
流鼻血	3.8	4.2	1.7
咽喉痛	3.8	2.1	1.7
肺充血	0.3	1.1	0.3
胃腸道異常			
嘔吐	13.7	8.4	9.2
上腹部疼痛	8.4	6.3	4.6
腹瀉	6.7	2.1	6.0
唾液分泌過多	3.5	6.3	0.9
胃部不適	2.9	0	1.4
腹痛	2.3	2.1	0.6
皮膚及皮下組織異常			
瘙癢	1.2	0	0
瘙癢	0.9	1.1	0
肌肉骨骼及結締組織異常			
肌肉痛	1.2	1.1	0.9
頭痛	0.3	1.1	0.3
腎臟和泌尿道異常			
遺尿症	6.4	1.1	5.2
尿失禁	2.0	0	1.4
頻尿	1.5	1.1	0.3
生殖系統和乳房異常			
溢乳	0.6	2.1	0
一般性異常			
疲倦	19.2	18.8	4.9
發熱	8.4	3.1	6.3
感覺遲鈍	1.2	0	0
行動遲緩	0.9	1.1	0
胸部不適	0.3	1.1	0
檢查			
體重增加	4.9	2.1	0.9
血中泌乳素增加	3.8	0	0.3

其他臨床試驗資料

Paliperidone 是 risperidone 的活性代謝物，因此這些化合物的不良反應概況（包括口服和注射劑型）是互相有關聯的。本節包含了 risperidone 和/或 paliperidone 在臨床試驗中的其他藥物不良反應報告。在 23 個雙盲、安慰劑對照研究（9 個成人、6 個老年失智症病人和 8 個兒科病人）的統合資料中，受試者接受 RISPERDAL®治療之通報率≥1%的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應列於表 4。

表 4：在 23 個雙盲、安慰劑對照研究（9 個成人、6 個老年失智症病人和 8 個兒科病人）的統合資料中，受試者接受 RISPERDAL®治療之通報率≥1%的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應

系統/器官分類 不良反應	精神異常
激動、失眠*	
神經系統異常	
靜坐不能*、運動困難*、肌張力不全*、帕金森氏症*	
血管異常	
高血壓	
肌肉骨骼及結締組織異常	
肌肉骨頭痛	
一般性異常及施打部位狀況	
步態異常、水腫*、痛	
受傷、中毒和其他併發症	
跌倒	

*失眠包含：初期失眠、中期失眠；靜坐不能包含：運動機能亢進、腿部不安症候群、坐立不安；運動困難包含：指痙攣、舞蹈病和舞蹈手足徐動症、運動異常、肌肉抽動、肌陣攣；肌張力不全包含：喉嚨痙攣、子宮頸痙攣、前弓痙攣、面部痙攣、張力亢進、喉頭痙攣、肌肉不自主收縮、肌肉強直、眼球旋轉、角弓反張、口咽痙攣、斜肩反張、痙攣、手足攣攣、舌麻痺、舌痙攣、斜頸、牙關緊閉；帕金森氏症包含：運動不能、動作遲緩、齒輪狀僵直、流口水、維體外徑症狀、眉間反射異常、肌肉僵直、肌肉緊繃、肌肉骨骼僵硬；水腫包含：全身水腫、周邊水腫、凹陷水腫。

在 23 個雙盲、安慰劑對照研究（9 個成人、6 個老年失智症病人和 8 個兒科病人）的統合資料中，受試者接受 RISPERDAL®治療之通報率<1%的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應列於表 5。

表 5：在 23 個雙盲、安慰劑對照研究（9 個成人、6 個老年失智症病人和 8 個兒科病人）的統合資料中，受試者接受 RISPERDAL®治療之通報率<1%的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應

系統/器官分類 不良反應	精神異常
感染和侵染	
蟲皮炎、支氣管炎、膀胱炎、耳朵感染、眼睛感染、感染、局部感染、甲癬、呼吸道感染、扁桃腺炎、病毒感染	
血液和淋巴系統異常	
嗜伊紅血球數量增加、血比容下降、中性白血球缺乏症、白血球數量降低	
內分泌異常	
糖尿、高泌乳素血症	
代謝和營養異常	
厭食、血中膽固醇增加、血中三酸甘油酯增加、高血糖、劇渴、體重減少	
精神異常	
感覺遲鈍、憂鬱、性慾減低、惡夢、睡眠異常	
神經系統異常	
腦血管異常、抽搐*、協調異常、糖尿病昏迷、感覺遲鈍、失去意識、感覺異常、精神運動性過度活躍、遲發性運動不能、對刺激沒有反應	
眼睛異常	
乾眼、眼球轉動、眼瞼結痂、青光眼、眼淚增加、眼睛充血	
耳朵和迷路異常	
耳鳴、暈眩	
心臟異常	
房室傳導阻斷、心搏過慢、傳導異常、心电图異常、心电图 QT 延長、竇性心律失常	
血管異常	
臉紅	
呼吸、胸及中隔異常	
發聲困難、過度換氣、吸入性肺炎、囉音、呼吸異常、呼吸道充血、氣喘	
胃腸道異常	
嚔炎、大便秘禁、脹氣、腸胃炎、舌頭腫脹、牙痛	
肝膽異常	
γ-glutamyltransferase 增加、肝臟酵素增加、轉胺酶增加	
皮膚及皮下組織異常	
濕疹、皮膚變色、皮膚異常、皮膚損害	
肌肉骨骼及結締組織異常	
關節僵硬、肌肉無力、橫紋肌溶解症	
腎臟和泌尿道異常	
排尿困難	
生殖系統和乳房異常	
月經不調、乳房有分泌物、射精異常、勃起功能障礙、男性女乳症、月經異常、性交障礙、陰道分泌物	
一般性異常及施打部位狀況	
體溫下降、寒顫、不適、藥物戒斷症狀、臉部水腫、抑鬱、四肢冰冷、口渴	
受傷、中毒及其他併發症	
操作疼痛	
*抽搐包含：大發作；月經異常包含：月經不規律、月經過少。	
除了這 23 個雙盲、安慰劑對照研究的統合資料中接受 RISPERDAL®治療的受試者外，其他臨床試驗所通報的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應列於表 6。	
表 6：除了這 23 個雙盲、安慰劑對照研究的統合資料中接受 RISPERDAL®治療的受試者外，其他臨床試驗所通報的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應	
系統/器官分類 不良反應	免疫系統異常
過敏反應	
代謝和營養異常	
高膽固醇血症	
精神異常	
性高潮缺失	
神經系統異常	
步態踉蹌、抗精神病藥物惡性症候群	
眼睛異常	
眼球轉動異常、畏光	
心臟異常	
姿勢性心搏過速症狀	
胃腸道異常	
小腸阻塞	
皮膚及皮下組織異常	
藥疹、蕁麻疹	
生殖系統和乳房異常	
乳房不適、乳房充血、乳房增大、月經遲至	
一般性異常及施打部位狀況	
硬結	

上市後數據

表 7 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事件。在表中，係根據下列的習慣來定義頻率：

很常見	≥1/10
常見	≥1/100 至 <1/10
不常見	≥1/1000 至 <1/100
罕見	≥1/10000 至 <1/1000
很罕見	<1/10000，包括個案報告
未知	無法由現有數據預估

在表 7，藥物不良反應係依據主動通報比率依頻率分類來呈現。

表 7：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 risperidone 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	抗利尿激素不正常分泌
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	僵直症、狂躁、睡眠相關的飲食失調、夢遊症
神經系統異常	
很罕見	味覺異常
眼睛異常	

很罕見	虹膜睫狀體候群 (手術中)
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、胸及中隔異常	
很罕見	睡眠呼吸終止症候群
胃腸道異常	
很罕見	胰臟炎、腸阻塞
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、史蒂文生-強生症候群/毒性表皮壞死溶解症 (SJS/TEN)
腎臟和泌尿道異常	
很罕見	尿液滯留
懷孕、產後和出生前後狀況	
很罕見	新生兒藥物戒斷症狀
生殖系統和乳房異常	
很罕見	陰莖持續勃起
一般性異常	
很罕見	體溫降低

【過量】

症狀和徵兆

一般而言，使用過量之徵兆或症狀多為增強已知的藥理作用所導致，包括眩暈與鎮靜、心跳加速與低血壓及維體外徑症狀。其他有關過量的通報副作用包括 QT 間隔延長及痙攣。過量的併口服 RISPERDAL®及 paroxetine 曾有 torsades de pointes 的報告。萬一急性過量時，應考慮多重藥物涉入之可能性。

治療

應維持呼吸道暢通並適當給予氧合作用及換氣。應考慮給予活性碳和緩瀉劑。應立即進行心臟血管監測，包括持續的心電圖監測以監視可能產生之心律不整。RISPERDAL®尚無特定的解毒劑，故應施以適當的輔助療法，如用靜脈注射液體和/或擬交感神經劑來處理低血壓與循環障礙。如有嚴重之維體外徑症狀，應給予抗膽鹼藥物，並持續密切監測至病人復原。

【藥理特性】

【藥效學特性】

藥物治療類別：抗精神病藥物。ATC code: N05AX08。

作用機轉

RISPERDAL®是一個特殊且具選擇性之單胺拮抗劑，對 serotonergic 5-HT₂ 及 dopaminergic D₂ 受體具有高度親和力。RISPERDAL®亦可與 α₁-adrenergic 受體結合，對 H₁-histaminergic 及 α₂-adrenergic 受體之親和力較低，而對 cholinergic 受體則無親和力。雖然 RISPERDAL®為強效之 D₂ 拮抗劑，可改善思覺失調症之正性症狀，並較其他典型之抗精神病藥物不易引起運動功能抑制及強直性昏厥 (catalepsy)。具對中樞可藉由協調平衡 serotonin 與 dopamine 之拮抗而降低維體外徑副作用，並可擴大對思覺失調症的負性與情緒症狀之療效。

【藥物動力學特性】

RISPERDAL®經口服後可完全吸收，於 1 至 2 小時後可達最高的血中濃度。本藥品之吸收不會受食物影響，故可單獨服藥或與食物併服。RISPERDAL®經 CYP 2D6 代謝成具相似藥理作用之 9-hydroxy-risperidone，此代謝物與 risperidone 共同形成有效之抗精神部分。RISPERDAL®的另一個代謝途徑為 N-dealkylation。

精神病病人口服本藥品後，risperidone 之排除半衰期約為 3 小時，9-hydroxy-risperidone 具有有效抗精神病部分之排除半衰期則為 24 小時。大多數病人的 risperidone 血中濃度可於一天內達穩定狀態，而 9-hydroxy-risperidone 約需要 4 至 5 天方可達穩定狀態。於治療劑量範圍內，RISPERDAL®之血中濃度與服藥劑量成正比。RISPERDAL®可迅速分佈，其分佈體積為 1 至 2L/kg。於血漿中，RISPERDAL®可與 albumin 及 α₁-acid glycoprotein 結合，risperidone 與 9-hydroxy-risperidone 之血漿蛋白結合率分別為 88% 及 77%。

於服藥一星期後，約有 70% 之藥物會排泄於尿中，而經由粪便排泄的則有 14%。尿液中 risperidone 與 9-hydroxy-risperidone 約佔總劑量之 35-45%，其餘則為不具活性之代謝物。

單一劑量試驗顯示老年及腎功能不佳病人有較高的活性血中濃度，且活性抗精神病部分的清除率會分別降低 30% 和 60%。肝功能不全病人之 risperidone 血中濃度正常，但血中 risperidone 的平均游離態則會增加約 35%。

兒童的 risperidone、9-hydroxy-risperidone 及活性抗精神病部分藥物動力學與成人相同。

RISPERDAL® 速溶錠和內服液劑與 RISPERDAL®錠劑具生體相等性。

【臨床前數據】

致癌性

致癌性研究是以 Swiss albino 小鼠和 Wistar 大鼠進行。將 risperidone 加入食物中一併給予小鼠和大鼠各 18 個月和 25 個月，劑量為 0.63 mg/kg、2.5 mg/kg 和 10mg/kg。這些劑量相當於以 mg/kg 推算之思覺失調症人類最大建議劑量(16mg/day)的 2.4、9.4 和 37.5 倍，或人類最大建議劑量(小鼠)的 0.2、0.75 和 3 倍，或人類最大建議劑量(大鼠)的 0.4、1.5 和 6 倍。在雌性小鼠並未達到最大耐受劑量。腦下垂體腺瘤、胰臟內分泌腺瘤和乳腺癌都有統計上顯著的增加。下表統整許多腫瘤形成時的人類劑量(以 mg/m² (mg/kg) 為基礎)。

			以 mg/m ² 為基礎的許多最大人類劑量 (mg/kg)	
腫瘤類型	物種	性別	最低有效劑量	最高無作用劑量
腦下垂體腺瘤	小鼠	雌性	0.75 (9.4)	0.2 (2.4)
胰臟內分泌腺瘤	大鼠	雌性	1.5 (9.4)	0.4 (2.4)
乳腺癌癌	小鼠	雌性	0.2 (2.4)	無
	大鼠	雌性	0.4 (2.4)	無
	大鼠	雌性	6.0 (37.5)	1.5 (9.4)
乳腺癌，整體	大鼠	雌性	1.5 (9.4)	0.4 (2.4)

抗精神病藥物在啮齒動物曾顯示會長期增加泌乳激素。在 risperidone 的致癌性研究中，並未測量血清中泌乳激素的濃度。然而，亞慢性毒性研究的測量結果顯示，risperidone 會使小鼠和使用相同劑量大鼠的血清中泌乳激素濃度增加 5-6 倍。長期給予啮齒動物其他抗精神病藥物後，亦曾發現乳腺、腦下垂體、胰臟內分泌腺瘤的增加，此現象被認為與泌乳激素相關。在啮齒動物發現的泌乳激素導致內分泌腫瘤風險與人類的關聯性仍未知(見【特殊語彙及注意事項】欄)。

致突變性

在 Ames 逆轉突變試驗、小鼠淋巴瘤試驗、大鼠肝細胞的體外 DNA 修補試驗、