



# 維思通®肌肉注射用懸液劑25毫克

## RISPERDAL CONSTA® 25MG SUSPENSION FOR I.M. INJECTION

衛署藥輸字 第 023857 號

本藥限由醫師使用

版本日期 2025-10-01

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

RISPERDAL CONSTA®含有risperidone 25mg、37.5mg或50mg。

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。

#### 1.2 賦形劑

RISPERDAL CONSTA®緩釋微粒

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

稀釋劑

Polysorbate 20

carmellose sodium 40mPa.s

disodium hydrogen phosphate dihydrate

citric acid anhydrous

sodium chloride

sodium hydroxide

注射用水

#### 1.3 劑型

緩釋粉末及注射用懸浮稀釋劑。

#### 1.4 藥品外觀

粉末充填於小瓶內。

白色至近白色流動粉末。

再製備用之稀釋劑預充填於注射針筒。

透明、無色之水性溶液。

### 2 適應症

治療急性及慢性思覺失調症之精神病及其他有明顯活性症狀（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®亦可減輕伴隨思覺失調症產生之情感症狀（如抑鬱、愧疚感、焦慮）。



RISPERDAL CONSTA®可合併鋰鹽及Valproate以預防快速循環型雙極性疾患 ( Rapid cycling bipolar disorder ) 之復發。

RISPERDAL CONSTA®可單獨使用作為非快速循環型之第一型雙極性疾患病人的維持治療，以預防狂躁或混合型復發。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

本藥限由醫師使用。

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®每兩週使用一次，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，使用一英吋的針頭兩臂交替注射。臀部注射時，使用2英吋的針頭兩臂交替注射。不能靜脈注射（見[5.1 警語/注意事項]和[14. 病人使用須知 - 使用方法及處理廢棄裝置]）。

##### **思覺失調症**

建議劑量為每兩週肌內注射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兩週50mg。思覺失調症病人使用超過50mg的劑量並未發現有額外的效益，但可能會有較高的副作用發生率。

RISPERDAL CONSTA®治療思覺失調症的療效並未在為期超過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思覺失調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兩週肌內注射25mg。臨床上並無此類病人使用超過50mg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。

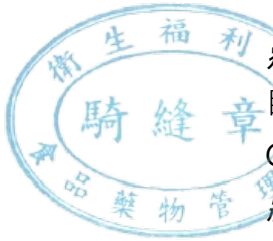
##### **一般給藥資訊**

有些需要調整劑量的臨床因素可能需要使用12.5mg的較低起始劑量，例如肝或腎功能不全病人、某些會增加risperidone血中濃度的藥物交互作用（見[7. 交互作用]）或是曾對精神病藥物耐受度不佳的病人。使用12.5mg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[11. 藥物動力學特性]）。

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。



### **病人停藥後重新開始治療**

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

### **將其他抗精神病藥品改為RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>**

目前尚無特別針對病人從其他抗精神病藥物換成RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療或有關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<sup>®</sup> 第一次注射後應繼續使用三週，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[11. 藥物動力學特性]）。

病人若從未使用過口服 risperidone，建議在開始 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 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，現有錐體外症狀治療藥物是否要繼續使用也應定期評估。

## **3.2 調製方式**

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 不能用所附稀釋液以外之藥物或溶液來混合或稀釋。

使用方法及處置廢棄裝置之說明，請見[14. 病人使用須知]。

## **3.3 特殊族群用法用量**

### **老年人（65歲以上）**

老年病人使用 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 的建議劑量為每兩週肌肉注射 25mg。第一次使用 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 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[11. 藥物動力學特性]）。

老年病人及有低血壓反應傾向或低血壓反應對其危險性較高的病人應採用非藥物方式來降低姿勢性低血壓的發生，例如早上起床站立前先坐在床緣幾分鐘後再慢慢自坐著的位置站起來。這些病人應避免鈉離子流失或脫水，以及會加重低血壓的情況，如攝取酒精、環境溫度偏高等。應考慮監測病人的姿勢性生命跡象（見 [5.1 警語/注意事項]）。

### **腎功能或肝功能不全病人**

腎功能或肝功能不全病人在開始 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療之前應先以滴定劑量方式給予口服 risperidone，建議起始劑量是第一週每日服用 risperidone 0.5mg 兩次，第二週則增加為每日口服 1mg 兩次或每日服用 2mg 一次。若病人對每日服用至少 2mg 的耐受度佳，即可每兩週注射 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 25mg。

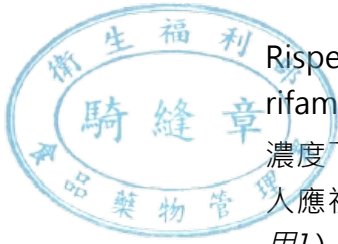
口服 risperidone 應繼續使用三週，直到 risperidone 從注射部位的主要釋放階段開始為止。有些病人可能需要較緩慢的滴定劑量方式給藥，或是給予 12.5mg RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 的較低起始劑量。但使用 12.5mg 劑量的療效尚未在臨床試驗中研究過。

腎功能不全病人排除 risperidone 的能力可能較正常人為低。肝功能不全病人會有 risperidone 游離態比例（free fraction）增加的情況，可能因而導致效果增強（見 [11. 藥物動力學特性]）。

### **兒童（18歲以下）**

未研究十八歲以下兒童使用 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 之情形。

### **RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 與其他特定藥物併用**



Risperidone 併用 carbamazepine 及其他 CYP 3A4 酵素誘導劑 ( 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<sup>®</sup> 治療的效果。使用這些酵素誘導劑的病人應視情況調整劑量，尤其在這些酵素誘導劑治療剛開始或中斷期間 ( 見 [7. 交互作用] ) 。在 carbamazepine 或其他已知的 CYP 3A4 肝臟酵素誘導劑開始治療時，因可能需要調整 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 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 。中斷 carbamazepine 或其他 CYP 3A4 肝臟酵素誘導劑治療時，應重新評估 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 的劑量，視需要來調降使用劑量。病人在預定中斷 carbamazepine 或其他 CYP 3A4 肝臟酵素誘導劑治療前 2-4 週內，可以改用較低的 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 劑量，因為 risperidone 和 9-hydroxyrisperidone 血中總濃度會因停止併用這些藥物而增加。若病人接受建議劑量 25mg RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療且將中斷 carbamazepine 或其他 CYP 3A4 酵素誘導劑治療，建議繼續使用 25mg 劑量治療，除非臨床判斷需要將 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 劑量調降至 12.5mg 或中斷 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 的治療。但使用 12.5mg 劑量的療效尚未在臨床試驗中被研究過。

CYP 2D6 抑制劑 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% 。和 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<sup>®</sup> 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 週內可以改用 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 較低劑量，因為 risperidone 的血中濃度可能會因而增加。接受建議劑量 25mg RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療的病人若將開始 fluoxetine 或 paroxetine 的治療，建議繼續使用 25mg 劑量治療，除非臨床判斷需要將 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 劑量調降至 12.5mg 或中斷 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 的治療。已經使用 fluoxetine 或 paroxetine 的病人若欲開始併用 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療，可以考慮 12.5mg 的起始劑量。但使用 12.5mg 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 藥物動力學的影響尚未被研究過 ( 見 [7. 交互作用] ) 。

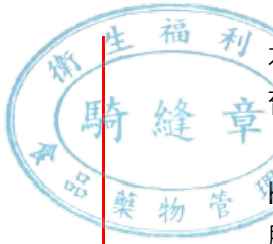
#### 4 禁忌

已知對 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 或其任一成分過敏之病人不能使用 RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/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 ( 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。



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。

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。

未曾使用過risperidone之病人，建議在開始使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>之前使用口服risperidone以建立耐受性資料。

### 老年失智症病人

#### 總死亡率

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<sup>®</sup>（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）臨床試驗統合分析顯示，使用非典型抗精神病藥物的老年失智症病人死亡率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有使用口服RISPERDAL的臨床試驗中，使用RISPERDAL病人的死亡率和安慰劑相比分別為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，有二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。雖然如此仍須留意，且在決定併用這兩種藥物前要衡量利弊。若將risperidone與其它利尿劑併用，病人的死亡率未有增加。無論何種治療，脫水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發作），包括死亡。

#### 姿勢性低血壓

由於risperidone的alpha拮抗作用，RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>會造成（姿勢性）低血壓相關的頭暈、心跳過速，特別是在開始治療的初期。在多劑量研究中，使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>治療的病人大約有0.8%（12/14991位病人）會發生暈厥。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，例如早上起床站立前先坐在床緣幾分鐘後再慢慢站起來。

下列病人使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 必須特別小心：(1) 已知患有心血管疾病（心肌梗塞或局部缺血、心臟衰竭、傳導異常病史），腦血管疾病或有容易造成低血壓狀況（如脫水和血液容積量過低）的病人；(2) 老年人及腎或肝功能不全的病人。這些病人均應考慮偵測如血壓、脈搏等生命參數之姿勢性變化，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具臨床意義的低血壓。

#### **白血球減少、嗜中性白血球減少及顆粒性白血球缺乏症**

曾有和使用抗精神病藥物（含RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>）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）。

有臨床上顯著之白血球細胞數過低或有藥物引發白血球減少症/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全血球計量（CBC），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 CONSTA<sup>®</sup>。

有臨床上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 $1 \times 10^9/L$ ），應立即停止使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>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 CONSTA<sup>®</sup>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。

#### **遲發性運動困難（Tardive Dyskinesia；TD）/錐體外徑症狀（EPS）**

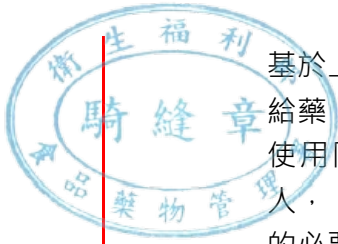
具dopamine接受體阻斷作用之藥物與遲發性運動困難的發生有關，遲發性運動困難之特徵為節律性不自主運動（主要是舌頭和/或臉）。曾有報告指出錐體外徑症狀之發生為遲發性運動困難之危險因子。因risperidone誘發錐體外徑症狀之可能性比傳統抗精神病藥物低，故其誘發遲發性運動困難之危險性亦應較傳統抗精神病藥物低。假如出現遲發性運動困難之徵象和症狀，須考慮停用所有的抗精神病藥物。

**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應謹慎，因調整其中一種或兩種藥物時可能出現錐體外徑症狀。應考慮逐步停用一種或兩種治療（見[7. 交互作用]）。

接受抗精神病藥物治療的病人可能會發生不可逆且非自主性動作異常（Dyskinesia）症候群。雖然此症候群在老年人，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可能出現非自主性運動異常症候群。目前仍不清楚不同抗精神病藥物引發遲發性運動困難的可能性是否有差異。

發生遲發性運動困難的危險性和變成不可逆的可能性會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，但是此種症候群也可能在使用相當短期的低劑量治療後發生。

雖然遲發性運動異常症候群可能在停用抗精神藥物後部份或全部消失，但目前尚無適當的治療方式。抗精神病藥物本身可能抑制遲發性運動異常的徵兆及症狀，因而掩蔽此症候群的潛在發展，這種症狀抑制對遲發性運動異常症候群長期發展的影響仍屬未知。



基於上述考量，RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 應以最可能減少遲發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同樣有效但可能較無害之替代治療方式的慢性疾病。對於需要慢性治療的病人，應儘可能使用可以產生足夠臨床反應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<sup>®</sup> 治療而出現遲發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遲發性運動異常症候群也還是需要RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療。

#### **抗精神病藥物惡性症候群（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惡性症候群，其臨床表徵為體溫升高、肌肉僵直、意識狀態改變及自律神經失調的徵兆（脈搏或血壓不穩定、心跳過速、出汗及心臟節律不整）。其他症狀可能包括血清肌酸磷酸激酶濃度升高、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惡性症候群，須停用所有的抗精神病藥物，包括risperidone。最後一次投予RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 後，risperidone的血中濃度會持續（至少）六週。

抗精神病藥物惡性症候群病人的診斷相當複雜，最重要的是區分出其他臨床上顯示嚴重臨床疾病（如肺炎、全身性感染等）及未治療或未經適當治療之錐體外徵兆和症狀（EPS）的病例。診斷抗精神病藥物惡性症候群的其他重要鑑別診斷還包括中樞抗膽鹼毒性、中暑、藥物熱和主要中樞神經系統病理學。

抗精神病藥物惡性症候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惡性症候群並無共同認可的特定藥物治療方式。

病人在抗精神病藥物惡性症候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惡性症候群復發的相關報告，故病人應受到密切監測。

#### **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<sup>®</sup>）於巴金森氏症病人或Lewy體失智症（DLB）病人須衡量利弊，因為這兩類病人發生抗精神病藥物惡性症候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現形式除了錐體外徑症狀還包括混亂、感覺遲鈍、姿勢不穩且經常跌倒。

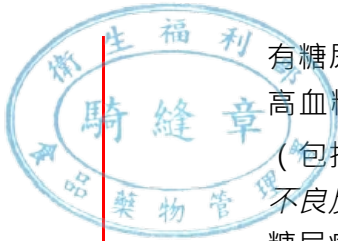
#### **過敏反應（Hypersensitivity reactions）**

雖然開始使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療之前，應建立口服risperidone的耐受性資料，在上市後使用經驗期間，曾有很罕見的病例通報在先前接受口服risperidone可耐受的病人發生過敏反應（anaphylactic reaction）。（見[3.1 用法用量]及[8 副作用/不良反應]）

若過敏反應（hypersensitivity reactions）發生時，應停用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>，開始一般臨床上適用的支持性措施並監測病人直到徵兆和症狀解除。（見[4 禁忌]及[8 副作用/不良反應]）

#### **高血糖及糖尿病**

使用RISPERDAL<sup>®</sup> 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，因為精神分裂的病人會



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 CONSTA<sup>®</sup>）的病人應監測高血糖和糖尿病的症狀（見[8 副作用/不良反應]）。

糖尿病確診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時和治療期間定期接受空腹血糖檢測，任何使用非典型抗精神病藥物的病人也應追蹤高血糖症狀，包括多喝、多尿、多吃及虛弱。病人在非典型抗精神病藥物治療期間若出現高血糖症狀應進行空腹血糖檢測。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失，但有些病人即使停藥後也仍須繼續抗糖尿病治療。

#### **體重增加**

曾有報告指出會發生顯著的體重增加，使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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。

#### **陰莖持續勃起**

具有alpha-adrenergic阻斷作用的藥物曾有引發陰莖持續勃起的報告，在上市後研究期間曾有RISPERDAL<sup>®</sup>造成陰莖持續勃起的通報，嚴重的陰莖持續勃起需要開刀治療（見[8 副作用/不良反應]）。

#### **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<sup>®</sup>於可能會發生中心體溫過高的病人（如奮力地運動、暴露於極熱之處、同時併用具抗膽鹼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，這種效果若發生在人體內，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。

#### **癲癇**

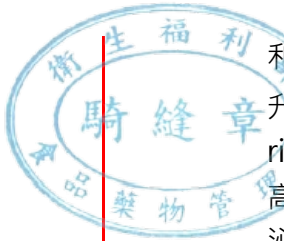
在藥品上市前的研究中，使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>治療的病人有0.3%（5/1499 位病人）會發生癲癇，因此RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>用於有癲癇發作病史或有其他可能會降低癲癇閾值情況的病人要特別小心。

#### **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 CONSTA<sup>®</sup>，曾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[8 副作用/不良反應]。

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眼睛併發症的風險。病人在手術前應告知眼科醫生現在或過去曾使用具 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。

#### **高泌乳激素血症**



和其他dopamine D<sub>2</sub> receptor 拮抗藥物一樣，risperidone 會使泌乳激素濃度上升，且泌乳激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 會讓體內泌乳激素上升更明顯。

高泌乳激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，因此使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激素作用的藥物，曾有乳溢漏、無月經、男性女乳症、陽痿等副作用的通報。長期存在的高泌乳激素血症若伴有性腺功能低下的情況，可能會導致男性和女性病人的骨質密度減少。體外組織培養實驗結果顯示，約三分之一的人類乳癌和泌乳激素有關，因此對於先前曾檢出乳癌的病人，醫生若要給予此類藥物時應特別考量這個重要因素。在小鼠和大鼠的risperidone 致癌性試驗中，觀察到腦下垂體、乳腺和胰臟胰島細胞腫瘤形成增加的現象（乳腺腺癌、腦下垂體腺瘤及胰臟腺瘤）（見 [10.3 臨床前安全性資料]）。已發表的流行病學研究在探討高泌乳激素血症與乳腺癌之間的潛在關聯時，則顯示出不一致的結果。

### 認知及運動障礙

在多劑量試驗中，5% 使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 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危險器械時應特別小心，直到確定RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 不會對自己造成不良的影響。

### 吞嚥困難

食道蠕動異常及呼吸道異物吸入與抗精神病藥的使用有關。吸入性肺炎是嚴重阿茲海默痴呆症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<sup>®</sup> 應特別小心（見 [5.1 警語/注意事項]- 老年失智症病人-總死亡率）。

### 血栓性血小板減少紫斑症（TTP）

在一個大型開放性上市前臨床經驗（約1300 位病人）中，有一位28 歲女性病人口服RISPERDAL<sup>®</sup> 後出現血栓性血小板減少紫斑症的個案通報，該案例出現黃疸、發熱及瘀血，但在接受血漿置換術之後就完全康復，但其與RISPERDAL<sup>®</sup> 治療的相關性仍屬未知。

### 給藥

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 注射到血管內（見 [8 副作用/不良反應]）。

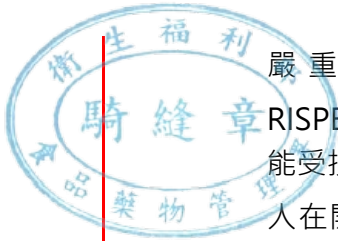
### 自殺

會增加思覺失調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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 用於伴有某些全身性疾病病人的臨床經驗有限，帕金森氏症或路易氏體失智症病人使用包括RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 在內的抗精神病藥物，均有會增加抗精神病藥物敏感度的通報。此敏感度增加的表徵包括混淆、遲鈍、慣性跌倒之姿勢不穩、錐體外徑症狀及其他類似抗精神病藥物惡性症候群的臨床表徵。

病人若有會影響代謝或血液動態反應的疾病或情況，建議應小心使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>。RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 尚未在最近有心肌梗塞或不穩定心臟病病史的病人中適當評估或使用過，這類病人在上市前臨床研究中均被排除。



嚴重腎功能不全病人 (creatinine 清除率  $<30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) 口服 RISPERDAL<sup>®</sup> 時會增加risperidone及9-hydroxyrisperidone 的血中濃度。嚴重肝功能受損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<sup>®</sup> 25mg 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 (如腎功能或肝功能不全) 可能需要使用12.5mg 的較低初始劑量 (見[3.1 用法用量])。

#### 動物骨骼病變及腫瘤

在一年毒性試驗及兩年致癌性試驗中，雌性和雄性大鼠每兩週肌肉注射RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 40mg/kg 會產生骨骼病變。

在兩年致癌性試驗中，雄性大鼠每兩週肌肉注射RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 40mg/kg 會產生腎臟腫瘤 (腺瘤及腺癌) 及原發性膀胱嗜鉻細胞瘤。此外，在一年毒性試驗中，每兩週肌肉注射RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 40mg/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現；在兩年致癌性試驗中，每兩週肌肉注射RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 40mg/kg 也會讓有腎臟腫瘤的雄性大鼠增加其腎臟組織細胞同一標的分子的表現。細胞增生皆未在這兩個試驗中的雌性大鼠或低劑量時測量過。

造成骨骼病變及腫瘤形成的作用劑量 (effect dose) 是人類肌肉注射RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 最大建議劑量 (MRHD) ( $50\text{mg}$ ，以 $\text{mg/m}^2$  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得到血中暴露量的兩倍。這些研究中，無作用劑量 (no-effect dose) 為 $5\text{mg/kg}$ ，大約相當於人類肌肉注射最大建議劑量 (以 $\text{mg/m}^2$  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得到血中暴露量的三分之一。

在口服給予risperidone 的研究中均未觀察到腎臟腫瘤、腎上腺腫瘤或骨骼病變。在狗的一年毒性試驗中，給予高達14 倍人類肌肉注射最大建議劑量 (以AUC 估算) 並未觀察到任何骨骼病變。

雄性大鼠的腎小管及腎髓質腫瘤和其他腫瘤發現詳見[10.3 臨床前安全性資料]。

這些發現對於人類的風險仍屬未知。

### 5.3 操作機械能力

Risperidone 可能會干擾需要警覺性之活動。因此，需告知病人在恢復個人敏感度前不得駕駛或操作機器。

### 5.4 實驗室檢測

無任何特殊實驗室檢驗的建議。

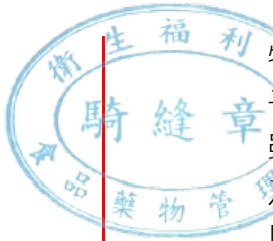
## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

Risperidone懷孕類別屬於C。

未確定人類懷孕期間使用risperidone之安全性。

一項根據美國申報資料庫 (US claims database) 的回溯性觀察世代研究，比較懷孕前三個月期間有或沒有使用抗精神病藥物的女性生產先天性畸形胎兒的風險。在調整資料庫中可用的干擾變數後，與沒有抗精神病藥物暴露相比，使用risperidone的先天性畸形風險會升高 (相對風險 = 1.26，95% CI：1.02-1.56)。尚未確定這些發現的生



物機轉，且未在非臨床研究中發現致畸作用。根據此單一觀察研究的發現，尚未建立子宮內（in utero）暴露risperidone和先天性畸形的因果關係。

雖然動物試驗未顯示risperidone有直接的生殖毒性，但曾觀察到某些間接與prolactin及CNS有關之作用。

口服risperidone的致畸胎性在三個Sprague-Dawley和Wistar大鼠的胚胎胎兒發育研究（使用劑量0.63-10mg/kg或是以mg/m<sup>2</sup>推算人類口服最大建議劑量的0.4-6倍）及一個紐西蘭兔的胚胎胎兒發育研究（使用劑量0.31-5mg/kg或是以mg/m<sup>2</sup>推算人類口服最大建議劑量的0.4-6倍）中評估過，其結果顯示，給予人類口服最大建議劑量（以mg/m<sup>2</sup>推算）0.4-6倍的大鼠或兔其後代畸形的發生率並未較對照組增加。在大鼠的三個生殖性研究（兩個出生前後發育研究和一個多世代研究）中，使用劑量為0.16-5mg/kg或以mg/m<sup>2</sup>推算人類口服最大建議劑量的0.1-3倍時，在哺乳期最初四天內新生鼠的死亡率會增加，但這些死亡究竟是因為對新生鼠的直接作用或是對母鼠的作用目前仍屬未知。

對於新生大鼠死亡率增加沒有無作用劑量(no-effect dose)。在一個出生前後的發育研究中，使用劑量為2.5mg/kg或以mg/m<sup>2</sup>推算人類口服最大建議劑量的1.5倍時，大鼠的死胎率會增加。一個Wistar大鼠的交叉哺育研究觀察到對胎兒或新生鼠的毒性（存活新生鼠數目減少和出生當天死胎數目增加），以及給予藥物之母鼠所生新生鼠的出生重量減輕。此外，不管新生鼠是否有被交叉哺育，給予藥物之母鼠所生新生鼠到出生隔天（Day 1）的死亡率皆有增加。Risperidone亦顯示會破壞母鼠的行為，因為對照組所生的新生鼠在讓用藥母鼠哺育後體重增加和存活率（哺乳第一天到第四天）都會減少。這些作用都是在使用一個劑量的risperidone（5mg/kg或以mg/m<sup>2</sup>推算人類口服最大建議劑量的3倍）後發現。

目前並無使用RISPERDAL CONSTA®的相關研究。

在大鼠的新生鼠中，Risperidone會經由胎盤轉移。目前並無用於懷孕婦女的適當且控制良好的相關研究，但有一例在母體子宮內接觸risperidone的胎兒出現胼胝體發育不全的報告，其與口服RISPERDAL®治療的因果關係仍未知。

#### 無致畸胎作用

新生兒在懷孕的最後三個月期間暴露於抗精神病藥物（包含RISPERDAL®），出生後會有發生錐體外徑症狀和/或戒斷症狀的風險。新生兒的症狀包括躁動、張力亢進、張力不足、顫抖、困倦、呼吸困難或進食異常。

這些症狀的嚴重程度會有不同，有些案例的症狀可自我痊癒，有些新生兒案例則需要住進加護病房並延長住院時間。

懷孕期間僅有在利益大於風險的情況下才能使用RISPERDAL CONSTA®。

## 6.2 哺乳

動物研究顯示risperidone及9-hydroxyrisperidone會分泌到乳汁中。曾有研究證實risperidone及9-hydroxyrisperidone也會分泌到人類的乳汁中，因此婦女在使用RISPERDAL CONSTA®治療期間和最後一次注射後至少12週內不應哺乳。

## 7 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，下列藥物交互作用資料是根據口服RISPERDAL®的研究結果。

#### 藥效學相關之交互作用

### 中樞系統之藥物及酒精

由於risperidone 主要作用於中樞神經系統，故RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 與其它作用於中樞系統之藥物或酒精併用時須謹慎。

### Levodopa及多巴胺作用劑

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 可能會拮抗levodopa 及其它dopamine 作用劑的效用。

### 精神興奮劑

併用精神興奮劑（如：methylphenidate）和risperidone時，改變其中一種或兩種藥物可導致錐體外徑症狀出現（見[5.1 警語/注意事項]）。

### 降血壓藥物

曾在上市後發現同時併用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>和降血壓藥物治療會造成臨床上顯著的低血壓。

### 已知會延長QT間隔之藥物

建議RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 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

Risperidone主要透過CYP2D6代謝，較少部分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 CONSTA<sup>®</sup>與強效CYP2D6抑制劑併用時可能增加risperidone血中濃度，但是其具有有效抗精神病成分部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的有效抗精神病成份。因此當與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 CONSTA<sup>®</sup>服用劑量。

### CYP3A4和/或P-gp抑制劑

當RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>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 CONSTA<sup>®</sup>服用劑量。

### CYP3A4和/或P-gp誘導劑

當RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>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 CONSTA<sup>®</sup>服用劑量。

Carbamazepine 併用口服RISPERDAL<sup>®</sup> 會使risperidone 和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 酵素誘導劑（例如：Phenytoin、Rifampin 和Phenobarbital）和risperidone 併用也可能會同樣降低risperidone 加9-hydroxyrisperidone 的總血中濃度，因而導致RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 的療效降低。在開始carbamazepine 或其他已知的肝臟酵素誘導劑治療時，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<sup>®</sup>的使用劑量。當停用carbamazepine 或其他CYP3A4 肝臟酵素誘導劑時，必須重新評估RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>的使用劑量，並視情況決定是否調降劑量。病人在預定停用carbamazepine 或其他CYP3A4 酵



素誘導劑治療前2-4週內可以改用較低劑量的RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>，因為risperidone 加9-hydroxyrisperidone 的血中濃度可能會因而增加。接受建議劑量25mg RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>治療的病人若將停用carbamazepine或其他CYP3A4 酵素誘導劑治療，建議繼續使用25mg的劑量治療，除非臨床判斷需要將RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 劑量調降至12.5mg 或中斷RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療。但使用12.5mg 劑量的療效尚未在臨床試驗中被研究過（見[3.1 用法用量]）。

CYP2D6 抑制劑Fluoxetine（20mg 每日一次）和paroxetine（20mg 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，但卻會降低具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%。醫師在開始或中斷併用fluoxetine 或paroxetine 治療時，應重新評估RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>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治療前的2-4 週內可以改用較低的RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>劑量，因為risperidone 的血中濃度可能會因而增加。接受建議劑量25mg RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>治療的病人若將開始fluoxetine或paroxetine治療，建議繼續使用25mg 的劑量治療，除非臨床判斷需要將RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 劑量調降至12.5mg 或中斷RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療。已經使用fluoxetine 或paroxetine 的病人若欲開始併用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療，可以考慮以12.5mg 為起始劑量。但使用12.5mg 劑量的療效尚未在臨床試驗中被研究過（見[3.1 用法用量]）。中斷fluoxetine 或paroxetine 合併治療對risperidone 和9-hydroxyrisperidone 藥物動力學的影響尚未被研究過。

將口服RISPERDAL<sup>®</sup> 每日1-6mg 與topiramate 每日400mg 併用會使穩定狀態時的risperidone 最高血中濃度降低23%，AUC<sub>0-12hr</sub> 則降低33%，但risperidone 加9-hydroxyrisperidone 的總暴露量僅微幅降低，而9-hydroxyrisperidone 則未受影響。此交互作用應不具臨床顯著意義，口服RISPERDAL<sup>®</sup> 對Topiramate 的藥物動力學也沒有臨床相關作用。

#### 高蛋白結合率藥物

當RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>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置換發生。

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。

#### 案例

各種可能潛在與risperidone有/無交互作用之藥物如下所列：

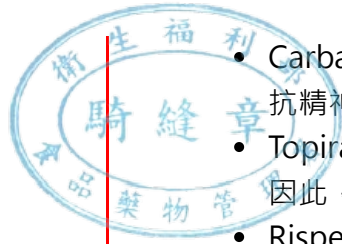
抗生素：

- Erythromycin（一種中度CYP3A4抑制劑）不會改變risperidone及其有效抗精神病成分之藥物動力學。
- Rifampicin（一種強效CYP3A4誘導劑和P-gp誘導劑）會降低有效抗精神病成分的血中濃度。

乙醯膽鹼酯酶抑制劑：

- Donepezil和galantamine（皆為CYP2D6和CYP3A4之受質）未顯示對risperidone和具抗精神病活性部份的藥物動力學具有臨床相關之作用。

抗癲癇藥物：



- Carbamazepine (一種強效CYP3A4誘導劑及P-gp誘導劑) 會降低risperidone的有效抗精神病成分在血漿中的濃度。
- Topiramate會少量的降低risperidone的生體可用率，但不影響具抗精神病活性的部分。因此，此交互作用應不具臨床顯著意義。
- Risperidone對valproate或topiramate的藥物動力學並無臨床相關的作用。

#### 抗黴菌藥物：

- 當Itraconazole (一種強效CYP3A4抑制劑和P-gp抑制劑) 使用劑量為每日200毫克時，且在投予risperidone每日劑量2至8毫克時，會增加約70% risperidone之有效抗精神病成分在血漿中的濃度。
- Ketoconazole (一種強效CYP3A4抑制劑和P-gp抑制劑) 使用劑量為每日200毫克時，會增加 risperidone的血中濃度並且降低9-hydroxyrisperidone的血中濃度。

#### 抗精神病藥物：

- Phenothiazines可能增加risperidone的血中濃度，但不會增加其有效抗精神病成分的血中濃度。
- Aripiprazole (一種CYP2D6和CYP3A4之受質)：risperidone的錠劑或注射劑並不會影響aripiprazole及其有效代謝物 (dehydroaripiprazole) 之藥物動力學。

#### 抗病毒劑：

- 蛋白酶抑制劑：無相關試驗資料；然因ritonavir是強效CYP3A4抑制劑及弱效CYP2D6抑制劑，ritonavir及ritonavir促進的蛋白酶抑制劑可能會提升risperidone之有效抗精神病成分的血中濃度。

#### β-阻斷劑：

- 某些β-阻斷劑可能增加risperidone的血中濃度，但不會增加其有效抗精神病成分的血中濃度。

#### 鈣離子通道阻斷劑：

- Verapamil (一種中度CYP3A4抑制劑和P-gp抑制劑) 會增加risperidone及其有效抗精神病成分的血中濃度。

#### Digitalis Glycosides：

- Risperidone對digoxin並無臨床相關的作用。
- Clozapine：Clozapine 長期與risperidone併用會降低risperidone 的清除率。

#### 利尿劑：

- Furosemide：

在罹患失智症的老年病人身上併用furosemide與死亡率增加的關係見[5.1 警語/注意事項]。

#### 腸胃藥物：

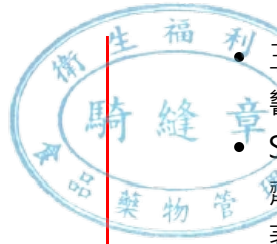
- H<sub>2</sub>受體拮抗劑：Cimetidine 和 ranitidine皆為弱效CYP2D6及CYP3A4之抑制劑，會增加risperidone的生體可用率，但對於具抗精神病活性部份僅有輕微的影響。

#### 鋰鹽：

- Risperidone對鋰鹽並無臨床相關之藥物動力學影響。

#### SSRIs及三環類抗憂鬱劑：

- Fluoxetine (一種強效CYP2D6抑制劑) 會增加risperidone的血中濃度，但對於具抗精神病活性部份僅有少量的影響。
- Paroxetine (一種強效CYP2D6抑制劑) 會增加risperidone的血中濃度，但當劑量增加至每日20毫克時，對於具抗精神病活性部份僅有少量的影響。然而較高劑量之paroxetine可能增加具抗精神病活性部份之血中濃度。



- 三環類抗憂鬱劑可能增加risperidone的血中濃度，但對於具抗精神病活性部份沒有影響。Amitriptyline並不會對risperidone及其具抗精神病活性部份造成影響。
- Sertraline（一種弱效CYP2D6抑制劑）和fluvoxamine（一種弱效CYP3A4抑制劑）在劑量增加至每日100毫克時，risperidone及其具抗精神病活性部份的濃度在臨床上無顯著性的改變。然而當sertraline或fluvoxamine劑量高於每日100毫克時，可能會增加risperidone具抗精神病活性部份的血中濃度。

## 8 副作用/不良反應

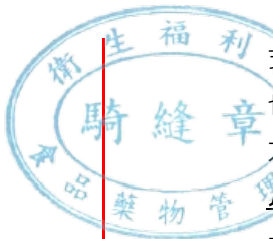
### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

#### 臨床試驗數據

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>的安全性數據來自於臨床試驗資料庫中，接受一個或更多個RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>劑量來治療思覺失調症的2392位病人，其中有332位病人參與為期12週之雙盲、安慰劑對照性試驗時接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>的治療。在這332位思覺失調症病人中有202位接受25mg或50mg的RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>。其他臨床試驗的治療期間及狀況各不相同，且包括（部分相同類別）雙盲、固定或彈性劑量、安慰劑或活性對照組及開放性試驗、住院病人或門診病人以及短期（12週）或長期（長達4年）治療。安全性評估是依據所收集的副作用，以及所進行的身體檢查、生命跡象、體重、實驗數據分析和ECGs檢查結果。此外，RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>的安全性數據也來自於一個評估當RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>用於雙極性疾患之輔助維持療法和用於非快速循環型第一型雙極性疾患病人之單一藥物治療的安全性及療效試驗結果。

這個非快速循環型第一型雙極性疾患維持治療的單一藥物治療研究是多中心、雙盲並以安慰劑為對照組，接受評估的成年病人均符合DSM-IV對非快速循環型第一型雙極性疾患的規定，且穩定使用risperidone（口服或長效注射劑）、其他抗精神病藥物或情緒穩定劑或曾有急性發作的經驗。在開放性口服risperidone治療（n=440）三週後，顯示對口服risperidone有初次反應以及在進入研究前就穩定使用risperidone（口服或長效注射劑）的受試者將進入一個為期26週的開放性RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>穩定週期（n=501）。在此期間內顯示有持續反應的受試者將隨機進入一個為期24個月、雙盲、安慰劑對照性試驗，在此期間受試者將接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>（n=154）或安慰劑（n=149）的單一療法。復發或完成雙盲週期的受試者可選擇進入為期8週的開放性RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>延長週期（n=160）。

在多中心、雙盲、以安慰劑為控制組的附屬維持治療研究中包含雙極性疾患病人，接受評估的成年病人均符合DSM-IV對第一型及第二型雙極性疾患的規定，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）。在試驗的一開始，所有病人（n=275）先進入為期16週的開放性治療期，除了繼續平常使用的各種情緒安定劑（主要是鋰鹽及valproate）、抗憂鬱劑和/或抗焦慮劑治療，再增加使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>。在16週的開放性治療期結束時達到緩解的病人（n=139）將隨機進入一個為期52週的雙盲、安慰劑對照性試驗，在此除了繼續他們的平常治療，會再加上RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>（n=72）或是安慰劑（n=67）作為輔助治療。在16週開放性治療結束時沒有達到緩解的病人可以選擇繼續以RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>作為平常治療藥物的輔助性治療，並以開放性的方



式繼續額外治療長達36週（亦即臨床治療總時間長達52週），而這些病人（n=70）也都列入安全性評估。

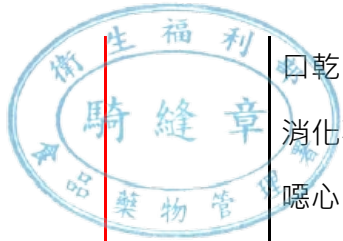
大部分的不良反應都是輕度至中度。

**以安慰劑做對照組之雙盲臨床試驗數據- 思覺失調症**

在一個為期12週的雙盲、安慰劑對照組試驗中，接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療思覺失調症病人之通報率 $\geq 2\%$  的藥物不良反應列於表1。

**表1：一個12週的雙盲、安慰劑對照組試驗中，接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療思覺失調症病人之通報率 $\geq 2\%$  的藥物不良反應**

| 系統/器官分類<br>不良反應  | RISPERDAL<br>CONSTA <sup>®</sup> 25mg<br>( N=99 )<br>% | RISPERDAL<br>CONSTA <sup>®</sup> 50mg<br>( N=103 )<br>% | 安慰劑 ( N=98 )<br>% |
|------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>感染和侵染</b>     |                                                        |                                                         |                   |
| 上呼吸道感染           | 2                                                      | 0                                                       | 1                 |
| <b>神經系統異常</b>    |                                                        |                                                         |                   |
| 頭痛               | 15                                                     | 21                                                      | 12                |
| 類帕金森氏症症狀*        | 8                                                      | 15                                                      | 9                 |
| 頭暈               | 7                                                      | 11                                                      | 6                 |
| 靜坐不能*            | 4                                                      | 11                                                      | 6                 |
| 困倦               | 4                                                      | 4                                                       | 0                 |
| 顫抖               | 0                                                      | 3                                                       | 0                 |
| 鎮靜               | 2                                                      | 2                                                       | 3                 |
| 暈厥               | 2                                                      | 1                                                       | 0                 |
| 無感覺              | 2                                                      | 0                                                       | 0                 |
| <b>眼睛異常</b>      |                                                        |                                                         |                   |
| 視力模糊             | 2                                                      | 3                                                       | 0                 |
| <b>呼吸、胸及中隔異常</b> |                                                        |                                                         |                   |
| 咳嗽               | 4                                                      | 2                                                       | 3                 |
| 鼻竇充血             | 2                                                      | 0                                                       | 0                 |
| <b>胃腸道異常</b>     |                                                        |                                                         |                   |
| 便秘               | 5                                                      | 7                                                       | 1                 |



|                     |   |   |   |
|---------------------|---|---|---|
| 口乾                  | 0 | 7 | 1 |
| 消化不良                | 6 | 6 | 0 |
| 噁心                  | 3 | 4 | 5 |
| 牙痛                  | 1 | 3 | 0 |
| 唾液分泌過多              | 4 | 1 | 0 |
| <b>皮膚及皮下組織異常</b>    |   |   |   |
| 青春痘                 | 2 | 2 | 0 |
| 皮膚乾燥                | 2 | 0 | 0 |
| <b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>  |   |   |   |
| 四肢疼痛                | 6 | 2 | 1 |
| <b>一般性異常和使用部位異常</b> |   |   |   |
| 疲倦                  | 3 | 6 | 0 |
| 無力                  | 0 | 3 | 0 |
| 周邊水腫                | 2 | 3 | 1 |
| 疼痛                  | 4 | 1 | 0 |
| 發熱                  | 2 | 1 | 0 |
| <b>檢查</b>           |   |   |   |
| 體重增加                | 5 | 4 | 2 |
| 體重減輕                | 4 | 1 | 1 |

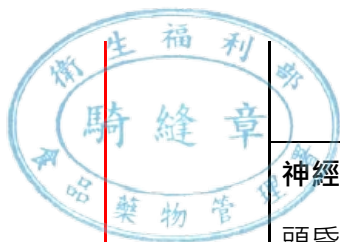
\*類帕金森氏症症狀包括錐體外症狀、骨骼肌肉僵硬、肌肉僵直及動作遲緩。靜坐不能包括靜坐不能及不安。

#### 以安慰劑為對照組之雙盲臨床試驗數據-雙極性疾患

一個用來評估RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>有效性和安全性的為期24個月、雙盲、安慰劑對照組試驗中，接受以RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>單一療法作為維持治療的非快速循環型第一型雙極性疾患病人之通報率 $\geq 2\%$ 的藥物不良反應列於表2。

**表2：一個為期24個月、雙盲、安慰劑對照組試驗中，接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>單一療法的第一型雙極性疾患病人之通報率 $\geq 2\%$ 的藥物不良反應**

| 系統/器官分類<br>不良反應 | RISPERDAL<br>CONSTA <sup>®</sup> | 安慰劑<br>(N=149) |
|-----------------|----------------------------------|----------------|
|-----------------|----------------------------------|----------------|

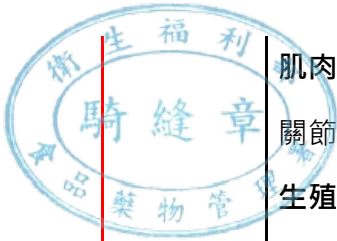


|               | ( N=154 )<br>% | % |
|---------------|----------------|---|
| <b>神經系統異常</b> |                |   |
| 頭昏眼花          | 3              | 1 |
| <b>血管異常</b>   |                |   |
| 高血壓           | 3              | 1 |
| <b>檢查</b>     |                |   |
| 體重增加          | 5              | 1 |

一個用來評估RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>有效性和安全性的為期52週、雙盲、安慰劑對照組試驗中，接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>輔助治療雙極性疾患病人之通報率 $\geq 4\%$ 的藥物不良反應列於表3。

**表3：一個為期52週的雙盲、安慰劑對照組試驗中，接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>輔助治療雙極性疾患病人之通報率 $\geq 4\%$ 的藥物不良反應**

| 系統/器官分級<br>不良反應       | RISPERDAL CONSTA <sup>®</sup> +<br>平時治療 <sup>a</sup><br>( N=72 ) | 安慰劑 + 平時治療<br>( N=67 ) <sup>a</sup> |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>感染和侵染</b>          |                                                                  |                                     |
| 上呼吸道感染                | 6                                                                | 3                                   |
| <b>代謝和營養異常</b>        |                                                                  |                                     |
| 食慾減少                  | 6                                                                | 1                                   |
| 食慾增加                  | 4                                                                | 0                                   |
| <b>神經系統異常</b>         |                                                                  |                                     |
| 顫抖                    | 24                                                               | 16                                  |
| 類帕金森氏症症狀 <sup>b</sup> | 15                                                               | 6                                   |
| 運動困難 <sup>b</sup>     | 6                                                                | 3                                   |
| 鎮靜                    | 6                                                                | 0                                   |
| 注意力不集中                | 4                                                                | 0                                   |
| <b>呼吸、胸及中隔異常</b>      |                                                                  |                                     |
| 咳嗽                    | 4                                                                | 1                                   |



|             |   |   |
|-------------|---|---|
| 肌肉骨骼及結締組織異常 |   |   |
| 關節痛         | 4 | 3 |
| 生殖系統及乳房異常   |   |   |
| 無月經         | 4 | 1 |
| 一般異常及施打部位狀況 |   |   |
| 步態異常        | 4 | 0 |
| 檢查          |   |   |
| 體重增加        | 7 | 1 |

<sup>a</sup> 除了繼續接受平常使用之其他藥物治療（如情緒安定劑、抗抑鬱劑和/或鎮定劑，病人同時接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 或安慰劑的雙盲性治療。

<sup>b</sup> 類帕金森氏症症狀包括肌肉僵直、動作減少、齒輪狀僵直及動作遲緩；動作困難包括肌肉抽搐及動作困難。

#### 其它臨床試驗數據

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。接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 治療思覺失調症病人之通報率 $\geq 2\%$  的risperidone和/或paliperidone藥物不良反應列於表4。

**表4：接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>治療思覺失調症病人之通報率 $\geq 2\%$ 的risperidone和/或paliperidone藥物不良反應**

#### 系統/器官分級

##### 不良反應

##### 精神異常

激動、焦慮、憂鬱、失眠\*

##### 神經系統異常

靜坐不能\*、類帕金森氏症症狀\*

##### 心臟異常

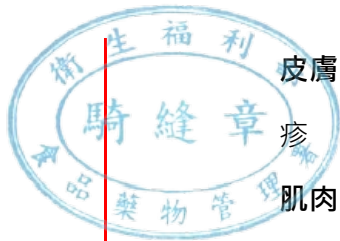
心搏過速

##### 呼吸、胸及中隔異常

鼻竇充血

##### 胃腸道異常

腹部不適、腹瀉、嘔吐



皮膚及皮下組織異常

疹

肌肉骨骼及結締組織異常

背痛、肌肉僵直、肌肉骨頭痛

一般性異常及施打部位狀況

水腫\*

\***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；**類帕金森氏症症狀包含：**運動不能、動作遲緩、齒輪狀僵直、流口水、錐體外徑症狀、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。

接受RISPERDAL CONSTA® 治療思覺失調症病人之通報率<2% 的risperidone和/或paliperidone藥物不良反應列於表5。

**表5：接受RISPERDAL CONSTA®治療思覺失調症病人之通報率<2%的risperidone和/或paliperidone藥物不良反應**

系統/器官分級

不良反應

**感染和侵染**

耳朵感染、感染、流行性感冒、竇炎

**免疫系統異常**

過敏

**代謝和營養異常**

食慾降低、食慾增加

**精神異常**

困惑、性慾減低、惡夢

**神經系統異常**

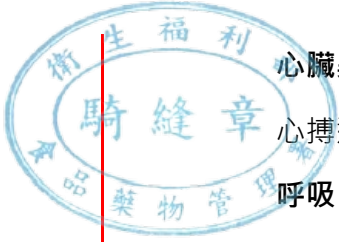
姿勢性頭昏眼花、構音困難、運動困難\*、皮膚感覺異常

**眼睛異常**

畏光

**耳朵及迷路異常**

耳痛

**心臟異常**

心搏過慢、傳導異常、心電圖異常、心電圖QT延長、心悸

**呼吸、胸及中隔異常**

呼吸困難、咽喉痛、氣喘

**肝膽異常**

γ-glutamyltransferase增加、肝臟酵素增加

**皮膚及皮下組織異常**

搔癢、漏脂性皮膚炎、皮膚異常

**肌肉骨骼及結締組織異常**

關節僵硬、肌肉無力

**腎臟及泌尿道異常**

尿失禁

**生殖系統及乳房異常**

乳房不適、射精異常、勃起功能障礙、乳溢

**一般性異常及施打部位狀況**

胸部不適、感覺異常、注射部位反應

---

\***運動困難包含：**指痙症、舞蹈症、舞蹈手足痙病、運動困難、肌肉抽動、肌痙攣。

除了接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> ( 25mg或50mg ) 治療思覺失調症的病人外，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：除了接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> ( 25mg或50mg ) 治療思覺失調症的病人外，其他臨床試驗所通報的risperidone和/或paliperidone藥物不良反應**

---

**系統/器官分級**

不良反應

**感染和侵染**

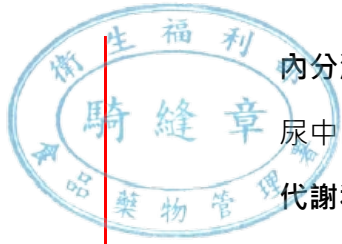
蟲皮炎、支氣管炎、蜂窩性組織炎、膀胱炎、眼睛感染、局部感染、灰指甲、肺炎、呼吸道感染、皮下膿瘍、扁桃腺炎、尿道感染、病毒感染

**血液和淋巴系統異常**

貧血、嗜伊紅血球數增加、血比容降低、嗜中性白血球減少症、白血球細胞數減少

**免疫系統異常**

過敏反應

**內分泌異常**

尿中出現葡萄糖、高泌乳激素血症

**代謝和營養異常**

厭食、血中膽固醇增加、血中三酸甘油脂增加、高血糖、血中胰島素增加、口渴

**精神異常**

性冷感、表情平淡、睡眠異常

**神經系統異常**

平衡異常、腦血管意外、腦血管異常、抽搐\*、協調異常、意識降低、糖尿病昏迷、肌張力不全\*、步態蹣跚、失去意識、抗精神病藥物惡性症候群、精神運動性過度活化、遲發性運動不能、對刺激失去反應

**眼睛異常**

結膜炎、眼睛乾澀、眼球運動異常、眼睛轉動、眼瞼邊緣結硬皮、青光眼、眼淚增加、眼睛充血

**耳朵及迷路異常**

耳鳴、眩暈

**心臟異常**

心房心室傳導阻斷、姿勢性心搏過速症候群、竇性心律不整

**血管異常**

臉紅、低血壓、姿勢性低血壓

**呼吸、胸及中隔異常**

發聲困難、鼻出血、過度換氣、吸入性肺炎、肺充血、囉音、呼吸異常、呼吸道充血

**胃腸道異常**

唇炎、吞嚥困難、大便失禁、糞石、腸胃脹氣、腸胃炎、腸阻塞、舌頭腫脹

**肝膽異常**

轉胺酶增加

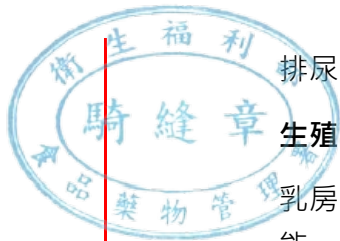
**皮膚及皮下組織異常**

藥疹、濕疹、紅斑、皮膚過度角化、皮膚變色、皮膚損傷、蕁麻疹

**肌肉骨骼、結締組織及骨骼異常**

血中creatinine phosphokinase增加、關節腫脹、頸部疼痛、姿勢異常、橫紋肌溶解症

**腎臟及泌尿道異常**



排尿困難、頻尿

### 生殖系統及乳房異常

乳房有分泌物、乳房充血、乳房增大、男性女乳症、月經異常\*、月經延遲、性無能、陰道分泌物

### 一般性異常及施打部位狀況

體溫降低、體溫增加、寒顫、不適、藥物戒斷症狀、臉部水腫、硬結、抑鬱、四肢冰冷、口渴

### 受傷、中毒及其他併發症

跌倒、操作性疼痛

**\*抽搐包含：**癲癇大發作；**肌張力不全包含：**眼瞼痙攣、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、肌強直、眼球運動、角弓反張、口咽痙攣、側弓反張、痙攣、手足搐搦、舌頭麻痺、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。

## 8.3 上市後經驗

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 | $\geq 1/10$                   |
| 常見  | $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$       |
| 不常見 | $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$    |
| 罕見  | $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ |
| 很罕見 | $< 1/10,000$ ，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

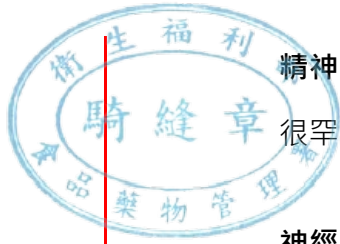
很罕見 顆粒性白血球缺乏症、血小板減少症

### 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、睡眠相關的飲食障礙症、夢遊症

**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、虹膜鬆弛症候群（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、史蒂文斯-強生症候群/毒性表皮壞死溶解症(SJS/TEN)

**腎臟及泌尿道異常**

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

**生殖系統及乳房異常**

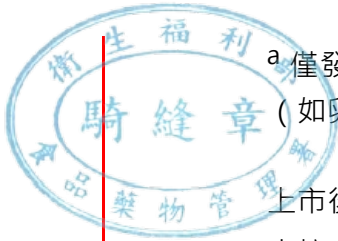
很罕見

陰莖持續勃起

**一般性異常**

很罕見

體溫降低、注射部位膿瘍、注射部位蜂窩性組織炎、注射部位囊腫、注射部位血腫、注射部位壞死、注射部位潰瘍



<sup>a</sup> 僅發生於RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>劑型，是來自有心臟缺損而傾向於發生右至左分流（如卵圓孔未關閉）的通報。

上市後使用經驗期間，曾有很罕見的病例通報在先前接受口服risperidone可耐受的病人接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>注射後發生過敏反應（anaphylactic reaction）。

## 9 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risperidone的相關資料。

### 症狀和徵兆

一般而言，所通報的徵兆及症狀皆肇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 間隔延長及痙攣。過量的口服

RISPERDAL<sup>®</sup>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。須立刻監測心血管功能，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，故須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 $\alpha$ 阻斷之情況下， $\beta$ 刺激可能會加重低血壓）治療。若有嚴重的錐體外徑症狀，須給與抗膽鹼藥物。密切的醫療監護須持續至病人恢復為止。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

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 5HT<sub>2</sub>和dopaminergic D<sub>2</sub>受體有高度親合力。Risperidone亦會與 $\alpha_1$ -adrenergic受體結合，並對H<sub>1</sub>-histaminergic及 $\alpha_2$ -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D<sub>2</sub>拮抗劑（被認為會改善思覺失調症之正性症狀），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昏厥。平衡中樞serotonin及dopamine之拮抗作用可能會降低錐體外徑副作用之發生率，並延伸其對思覺失調症的負性與情緒症狀之療效。

### 10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 10.3.1 動物毒性

與大鼠和狗的口服risperidone（亞）慢性毒性研究相同，RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>治療（長達12個月的肌肉注射）的主要效果為泌乳激素導致的乳腺刺激、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性成熟。使用與青少年相同的最大人類口服劑量（6mg/day）並不會影響長骨的生長；但使用高於青少年最大人類口服劑量4倍（以AUC估算）或7倍（以mg/m<sup>2</sup>估算）時可觀察到。

給予雄性和雌性大鼠40mg/kg/2週的RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>達12和24個月會造成骨骼病變。造成大鼠骨骼病變的有效劑量在以mg/m<sup>2</sup>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。給予狗20mg/kg/2週RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>達12個月並未發現骨骼病變。此劑量會使血中暴露量高達人類最大建議劑量的14倍。

### 10.3.2 致癌性和致基因突變性

未有致基因突變可能性之證據。

如同對強效dopamine D<sub>2</sub>拮抗劑之預期，在一個以Wistar (Hannover) 大鼠為試驗對象之肌內注射（劑量為每兩週5 mg/kg 和40mg/kg）致癌性試驗中，使用劑量為5 mg/kg 和40mg/kg時會出現乳腺瘤，而使用劑量40mg/kg時會使泌乳激素導致的胰臟瘤、腦下垂體瘤和腎上腺髓質瘤的發生機率增加。這兩種給藥劑量所觀察到的高血鈣可能與腎上腺髓質腫瘤發生率的增加有關。未有證據指出高血鈣可能會對人類造成嗜鉻細胞瘤。

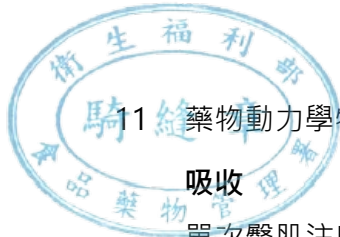
對雄性大鼠投予40mg/kg/2週曾發生腎小管腺瘤。但在低劑量時未有腎臟腫瘤發生。未知雄性Wistar (Hannover) 大鼠使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>發生腎臟腫瘤的機制為何。在Wistar (Wiga) 大鼠的口服致癌性研究或Swiss小鼠的口服risperidone研究皆未出現與治療有關的腎臟腫瘤發生率增加。為瞭解腫瘤器官概況的亞種差異所進行之研究發現，致癌性研究所用的Wistar (Hannover) 亞種與口服致癌性研究所用的Wistar (Wiga) 亞種在自發性與年齡有關的非腫瘤腎臟變化、血清泌乳激素增加及risperidone引起的腎臟變化有著實質的差異。未有數據顯示長期使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>治療的狗會出現與腎臟有關的變化。

未知骨骼病變、泌乳激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<sup>®</sup>後曾發現在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，不論是在賦形劑組或活性藥物組，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（0.16-5mg/kg）會影響交配但不影響生殖力，這些劑量以mg/m<sup>2</sup> 估算相當於人類口服最大建議劑量（每日16mg）的0.1-3 倍。這種作用只發生在雌性大鼠，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。在米格魯獵犬的亞慢性毒性研究中，給予risperidone 口服劑量0.31-5mg/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/m<sup>2</sup> 估算）會降低精子活動力和精子濃度。在相同劑量時，血清睪固酮也會有這種與劑量相關的降低結果。血清睪固酮和精子量會部分恢復，但治療中止後仍會持續下降。

大鼠或狗都未發現無作用劑量（no-effect dose）。



尚未針對RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 進行交配和生殖力研究。

## 11 藥物動力學特性

### 吸收

單次臀肌注射RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 後，藥物會先小量開始釋出（小於1%的劑量），接著是長達三週的遲滯時間。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<sup>®</sup> 治療的前三週期間要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[3.1 用法用量]）。

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 單劑量給予後，risperidone、9-hydroxyrisperidone（主要代謝物）和risperidone 加9-hydroxyrisperidone 的藥物動力學在12.5mg 至50mg 劑量範圍內呈現線性關係。

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>的釋出模式及給藥方式（每兩週肌內注射一次）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<sup>®</sup> 多劑量給予 25mg 和 50mg 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生體相等性，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 $\alpha_1$  酸糖蛋白結合。Risperidone 的血漿蛋白質結合率為90%，活性代謝物9-hydroxyrisperidone 則為77%。

Risperidone 和9-hydroxyrisperidone 不會互相從蛋白質結合部位置換掉。高治療濃度的sulfamethazine（100 $\mu$ g/mL）、warfarin（10 $\mu$ g/mL）和carbamazepine（10 $\mu$ g/mL）只會使risperidone（10ng/mL）和9-hydroxyrisperidone（50ng/mL）的游離態濃度微幅上升，這種變化的臨床意義未知。

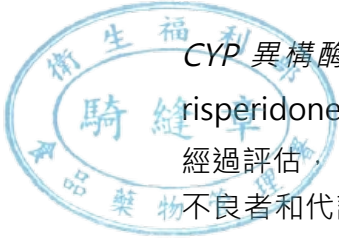
### 代謝

Risperidone 會在肝臟內廣泛被代謝，主要代謝途徑是經由CYP2D6 將risperidone 羥基化成為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，因此藥物的臨床療效是來自risperidone 與9-hydroxyrisperidone 的濃度總和。

CYP2D6 也叫做debrisoquinhydroxylase，是負責代謝很多精神病藥物、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% 白種人和比例極少的亞洲人表現出極少或沒有活性而被歸類為“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。CYP2D 代謝快速者（extensive metabolizers）會迅速將risperidone 轉變成9-hydroxyrisperidone，而CYP2D 代謝不良者（poor metabolizers）代謝risperidone 的速率相對慢很多。雖然代謝快速者比代謝不良者會有較低的risperidone 濃度和較高的9-hydroxyrisperidone 濃度，但單劑量和多劑量投予後，risperidone 和9-hydroxyrisperidone 的合併藥物動力學在代謝快速者和代謝不良者是相似的。

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 的經驗。Risperidone 的藥物交互作用有兩類，一種是CYP2D6 抑制劑干擾risperidone 轉變成9-hydroxyrisperidone（見[7. 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 藥物動力學特性。RISPERDAL<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 或其他已知酵素誘導劑（如phenytoin、rifampine 和phenobarbital）與口服RISPERDAL<sup>®</sup> 併用而導致risperidone 和9-hydroxyrisperidone 的總血漿濃度降低（見[7. 交互作用 - Carbamazepine 和其他CYP3A4 酵素誘導劑]）。Risperidone 也可能干擾其他經由CYP2D6 代謝藥物的代謝，但risperidone 對此酵素的結合力相當弱，顯示產生這種干擾的可能性極微（見[7. 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1mg 單一劑量<sup>14</sup>C-risperidone 溶液的質量平衡研究結果顯示，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<sup>®</sup> 注射後risperidone 加9-hydroxyrisperidone 的擬似半衰期為3-6 天，血漿濃度以一級指數方式下降（monoexponential decline），此3-6 天的半衰期和微球體蝕裂後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<sup>®</sup>（每兩週注射25mg或50mg）長達12 個月並未觀察到risperidone 有蓄積情況，其排除相在最後一次注射後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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 尚未經研究，建議腎功能不全病人在接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 起始劑量25mg 治療前應先小心調整口服RISPERDAL<sup>®</sup> 劑量。若有腎功能不全等臨床因素需要調整劑量，可以改用12.5mg 的較低起始劑量（見[3.1 用法用量]）。

#### 肝功能不全

肝功能不全病人口服RISPERDAL<sup>®</sup> 的藥物動力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 $\alpha_1$  酸糖蛋白量減少而增加約35%。雖然肝功能不全病人使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 尚未經研究，建議肝功能不全病人在接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 起始劑量25mg 治療前應先小心調整口服RISPERDAL<sup>®</sup> 劑量。若有肝功能不全等臨床因素需要調整劑量，可以改用12.5mg 的較低起始劑量（見[3.1 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（ $\geq 65$  歲）接受RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup> 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[3.1 用法用量]）。

#### 種族及性別

尚無研究種族及性別作用的藥物動力學試驗資料，但族群藥物動力學分析並未發現risperidone 的藥物動力學會因性別（不論有無以體重修正過）或種族而有重大差異。

## 藥物動力學/藥效學關係

活性抗精神病成分之血中濃度與總PANSS變化（正性及負性症狀分數）及總ESRS分數（錐體外徑症狀評分）未在任何評估療效及安全性之Phase III試驗過程發現具相關性。

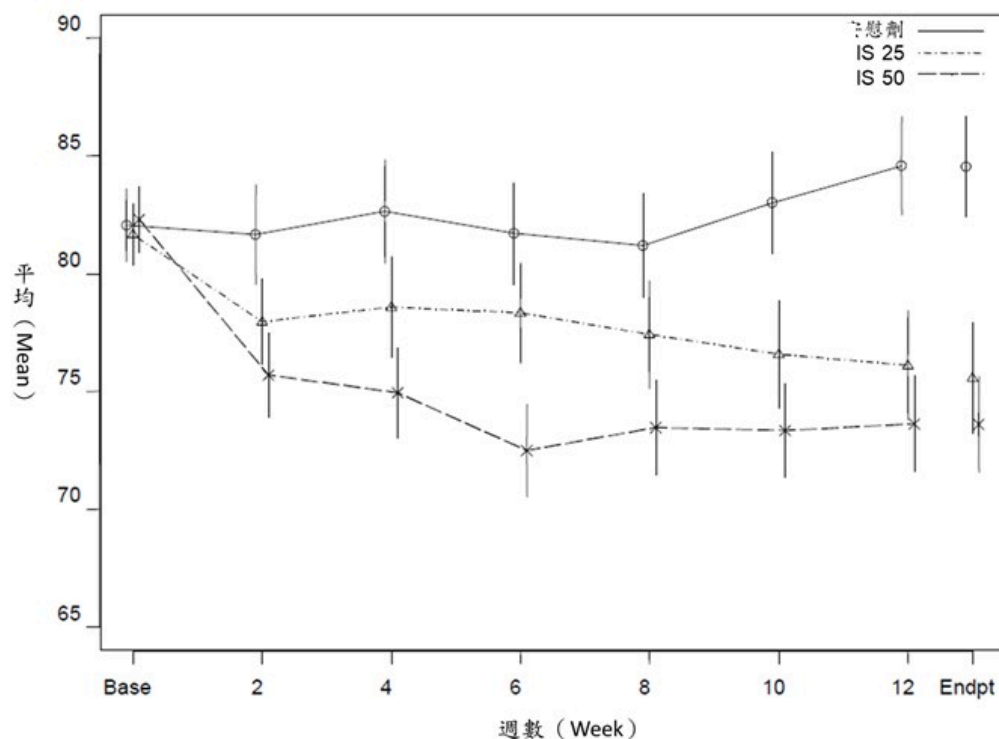
## 12 臨床試驗資料

### 思覺失調症

一個以符合思覺失調症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<sup>®</sup>（25mg及50mg）能有效治療精神疾病（思覺失調症/精神情緒異常）。圖1顯示，隨治療時間增長，RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>仍維持療效。

一個為期十二週以思覺失調症病情穩定的病人為試驗對象之比較試驗顯示RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>與口服錠劑一樣有效。一個以精神疾病病情穩定的住院及門診病人（符合DSM-IV對思覺失調症和精神情緒異常的準則）為試驗對象之開放標記臨床試驗曾評估過RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>長期（50週）使用之安全性及有效性。

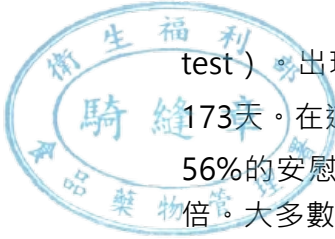
圖1. 思覺失調症病人隨時間變化的PANSS總分平均（以LOCF方式計算）



### 非快速循環型之第一型雙極性疾患的維持治療 - 單一療法

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>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，此研究中的成人病人符合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發作事件。

臨床試驗中，總共有501位病人接受了為期26週的開放性RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>治療（起始劑量為25mg，並會視臨床需求緩慢調升至37.5或50mg；若病人無法忍受25mg的劑量可降至12.5mg）。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、使用與開放性時期相同劑量RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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。在此研究中未有足夠的證據來確定RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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，此研究中的成人病人符合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（主要是鋰鹽及valproate）、抗憂鬱劑和/或抗焦慮劑治療，再增加使用

RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>做為輔助治療。所有的口服抗精神病藥物在初次注射RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>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<sup>®</sup>做為輔助治療病人的新情緒事件復發所需時間較長。

### **13 包裝及儲存**

#### **13.1 包裝**

- 一個小瓶含有RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>緩釋微粒
- 一支預填充注射針筒含RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>的稀釋液
- 一支進行再製備所需的Vial Adapter

兩支進行肌內注射[21G UTW 1英吋供三角肌注射之安全針（附有針保護罩）及20G TW 2英吋供臀肌注射之安全針（附有針保護罩）]的Terumo SurGuard 3 Needles針（“Rx-only” = 此裝置僅限與處方藥物同時販賣）

#### **13.2 效期**

36個月，效期請參見外包裝。

#### **13.3 儲存條件**

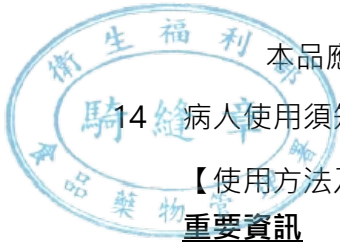
貯於2~8°C。

**再製備後：**曾於25°C進行可使用之化學及物理安定性試驗達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，除非再製備是在具控管及確效之無菌狀況下進行。

#### **13.4 儲存注意事項**

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，RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>在使用前得貯於25°C以下的溫度，但不可超過七天。未冷藏的RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>不得曝露於25°C以上之溫度。



本品應置於遠離兒童視線與兒童不及之處。

#### 14 病人使用須知

##### 【使用方法及處理廢棄裝置】

##### 重要資訊

使用RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>需要密切注意此逐步說明之‘使用指引’以確認給藥成功。

##### 靜置三十分鐘

自冰箱取出RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>之藥盒，於配製前回復至室溫（大約需要30分鐘）。

切勿使用其他方式回溫。

##### 請使用藥盒內所提供的內容物

藥盒中的內容物是針對施打RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>所設計，RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>務必由藥盒內的稀釋液配置而成。

請勿更換任何藥盒內的內容物

##### 請勿儲存配置後之懸浮液

在配製後應盡快施打，避免懸浮液沉澱。

##### 適當投藥

小瓶內之內容物應全部施打，確保達到預期給予RISPERDAL CONSTA<sup>®</sup>的劑量。

##### 單次使用裝置

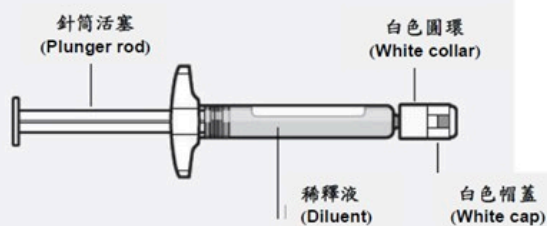
不要重覆使用：醫療器材需要特定的原料特性以達到預期的效用。這些特性已被證實僅限單次使用。為了重複使用而企圖做任何的再加工可能會對器材的完整性有不良影響或導致效用變差。

##### 藥盒內容物：

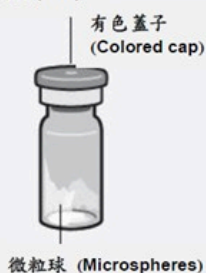
##### Vial Adapter



##### 預填充針筒 (Prefilled Syringe)

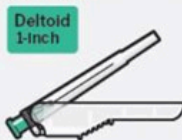


##### 小瓶 (Vial)

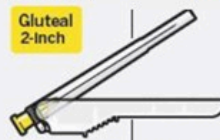


##### Terumo SurGuard<sup>®</sup> 3 Injection Needles

三角肌專用



臀部肌肉專用



透明針筒保護套  
(Transparent needle  
protector)

針保護罩  
(Needle safety device)



## 步驟 1 組裝內容物

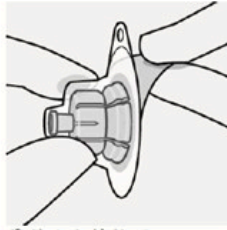
連接小瓶轉接頭 (vial adaptor) 至小瓶 (vial)



### 移除小瓶上的瓶蓋

從小瓶上拔下塑膠彩色瓶蓋。切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。

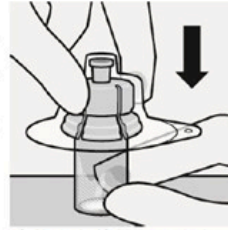


### 準備小瓶轉接頭

以圖中的方式拿取無菌塑膠套殼，剝除後方的紙封膜。

切勿將小瓶轉接頭取出塑膠套殼外。

任何時候切勿觸碰針尖，否則會導致污染。



### 連接小瓶轉接頭至小瓶

將小瓶放在堅硬的表面上，緊握小瓶底部，並將小瓶轉接頭置於小瓶的正上方，使針尖指在橡皮塞子的正中心處。

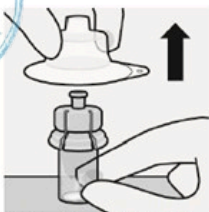
將小瓶轉接頭垂直向下壓，使其針尖插入橡皮塞子的正中心並穩固地扣在小瓶上方。

在放置轉接頭至小瓶時勿傾斜，否則在組裝小瓶和針筒時稀釋液會滲出。





## 將預填充針筒連接至小瓶轉接頭



移除無菌塑膠套殼

當準備好移除預填充針筒上的白色帽蓋時，再移除無菌塑膠套殼

讓小瓶瓶身保持垂直以避免外漏。握住瓶底並拿掉無菌的塑膠套殼。

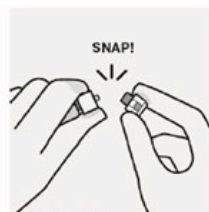
切勿搖動。

當打開小瓶轉接頭時切勿碰觸裸露的針筒接頭，否則會導致汙染。



以正確的姿勢拿取針筒  
握住針筒的白色套環。

組裝時勿抓取針筒的玻璃握把。

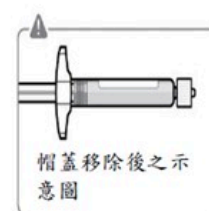


移除帽蓋

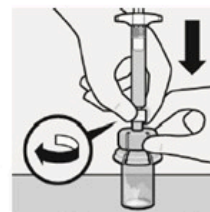
抓住白色圓環，並折斷白色帽蓋。

切勿扭轉或切斷帽蓋

切勿觸碰針筒尖端，否則會導致汙染。



被剝除的帽蓋可直接丟棄。



將針筒接上小瓶轉接頭

握住小瓶上的外緣襯墊使小瓶穩住。

握住針筒上的白色圓環，將針筒頂端插入針筒轉接頭上的針筒接頭。

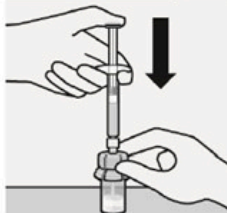
切勿抓住針筒的玻璃握把，否則白色圓環可能會鬆脫或掉落。

連接針筒至小瓶轉接頭時，透過順時針旋轉的動作確保針筒跟小瓶之間是緊貼的。

切勿過度旋緊，過度旋緊可能導致針筒尖端斷裂。

## 步驟 2

## 配置微粒球 (microsphere) 懸浮液



注入稀釋液

將全部的稀釋液從針筒注入小瓶內。

小瓶內容物將在有壓力的狀態下。持續用拇指向下按住針筒活塞。

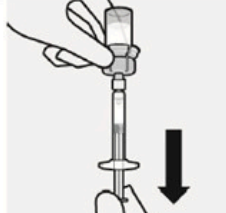


使微粒球懸浮於稀釋液中

針筒向下，持續用拇指抓牢針筒活塞，激烈搖晃小瓶至少十秒鐘。

確認懸浮液，在完全混合下，懸浮液會呈現均一、濃稠的乳白色液體。在溶液中可看到微粒球。

立即進行下一步驟，否則懸浮液可能會沉澱。



將懸浮液移至針筒

將針筒整個倒轉並緩慢拉針筒活塞，將小瓶內所有的懸浮液抽進注射針筒中。



移除小瓶轉接頭

握住針筒的白色套環，轉開使其與小瓶轉接頭鬆脫。

為方便辨識，在穿洞處將小瓶的部份標籤撕下並將撕下的部份貼在注射針筒上。妥善拋棄小瓶與小瓶轉接頭。



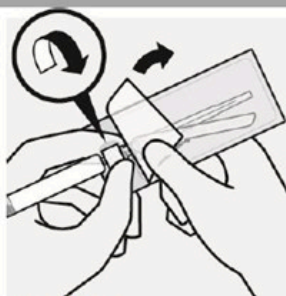
## 步驟 3

## 接上針頭

Deltoid  
1-inchGluteal  
2-inch

## 選取適當的針頭

依欲施打之部位選擇針頭（臀部[gluteal]或三角肌[deltoid]）。

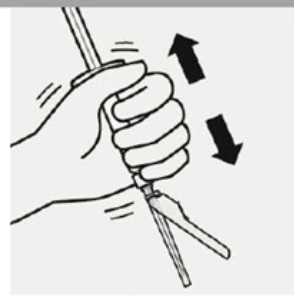


## 接上針頭

撕開針頭的塑膠膜並且抓住針頭透明護套，如圖所示。

握住針筒的白色套環，將針筒以順時針方向旋轉的方式接至針頭接頭直至兩者緊貼。

切勿觸及針頭接頭，否則會導致污染。



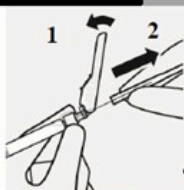
## 重新懸浮微粒球

完全移除透明護套。

再製備後經過一段時間微粒球會沉澱，故在施打之前，激烈搖晃注射針筒使微粒球再次懸浮。

## 步驟 4

## 施打劑量



## 移開透明針頭安全裝置

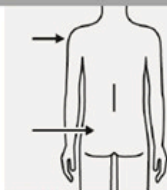
如圖所示，將針頭安全裝置自針上移開，握住注射針筒的白色套環，小心將透明針頭保護套自針上移除。

切勿旋轉透明安全裝置，因為旋接式接頭可能會鬆脫。



## 移除氣泡

維持針頭向上，輕拍注射針筒讓氣泡升至頂端，將針筒活塞小心並緩慢地往前推以移去針筒內的氣泡。

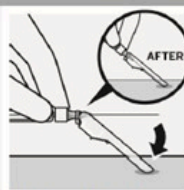


## 注射

立即將針筒的所有內含物以肌內注射的方式注射到病人的臀部或三角肌。

進行臀部注射時應選擇臀部的外上方。

切勿注射到靜脈內。



## 將針頭推回安全裝置

用單手將針頭安全裝置以45度角靠在堅硬平坦表面。快速將安全裝置推向針頭，使針穩固的接合至安全裝置。

## 避免針頭帶來的傷害：

切勿使用兩隻手。

切勿試圖鬆開或破壞安全裝置。

當針彎曲或損壞時，切勿試圖將其弄直或銜接於安全裝置。



## 適當地丟棄針頭

在丟棄前確定針完全銜接於安全裝置內。應適當地丟棄至針頭回收處。

其他未使用之注射針亦應一併丟棄。



許可證持有者：JANSSEN  
PHARMACEUTICA N.V.

粉劑製造廠：Alkermes  
Incorporated

溶液劑製造廠+包裝廠：CILAG  
AG

二級包裝廠(委託貼標及置入仿  
單)：裕利股份有限公司

#### 藥商

嬌生股份有限公司

電話

© Johnson & Johnson Taiwan  
Ltd. 2025

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

265 Olinger Circle, Wilmington, Ohio 45177, U.S.A.

Hochstrasse 201, CH-8200, Schaffhausen, Switzerland

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

0800-211-688

2501