

善思達持續性藥效肌肉注射懸浮劑100毫克/毫升INVEGA SUSTENNA Prolonged Release Suspension for Intramuscular Injection 100 mg/ml

衛署藥輸字第025394號

警語：會升高失智症性精神病老年患者的死亡率

在使用抗精神病藥物治療的失智症性精神病老年患者中，死亡的風險有升高的現象。針對17項安慰劑對照試驗(為期10週)(大部份試驗的對象為使用非典型抗精神病藥物治療的患者)進行分析的結果顯示，在接受藥物治療之患者中的死亡風險是接受安慰劑治療之患者的1.6至1.7倍。在一項典型的10週對照試驗期間，接受藥物治療之患者中的死亡率約為4.5%，而安慰劑組中的死亡率則為2.6%左右。雖然死亡的原因不盡相同，但大部份的死亡病例似乎都和心血管疾病(如心臟衰竭、猝死)或感染症(如肺炎)有關。觀察性的試驗顯示，和非典型抗精神病藥物類似，使用傳統的抗精神病藥物治療也可能會升高死亡率。目前還不清楚在觀察性試驗中所發現的死亡率升高現象可歸因於抗精神病藥物(而非某些病患特質)的程度。INVEGA SUSTENNA (paliperidone palmitate)並未獲核准用於治療失智症性精神病患者。[參見警語和注意事項(5.1)]

1 適應症與用途

治療精神分裂症。

2 劑量與用法

2.1 建議劑量

對從未使用過口服用paliperidone或口服用或注射用之risperidone的患者，建議在開始使用INVEGA SUSTENNA治療之前先確認其對口服用paliperidone或口服用risperidone的耐受性。在臨床試驗中，這類病患需先接受4天paliperidone ER 3 mg/day以確認耐受度良好才開始使用INVEGA SUSTENNA。接受劑量視個別病患的耐受性及/或療效而定，範圍為39至234毫克(paliperidone 25-150 mg eq.)，建議於治療的第一天投與234毫克(paliperidone 150毫克 e.q.)、第八天(即一週後)投與156毫克(paliperidone 100毫克 e.q.)投與於手臂三角肌，之後每月一次的維持劑量可注射於手臂三角肌或臀部肌肉。可每月調整一次維持劑量。調整劑量時一定要考慮到INVEGA SUSTENNA的延長釋出特性[參見臨床藥理學(12.3)]，因為調整劑量的完整影響可能要等到數月之後才會顯現出來。本品藥效-劑量相關性並不明確[參見臨床研究(14)]。本品長期使用(一年以上)之療效與安全性尚未確立，因此應為患者進行重新評估，以確認繼續治療的必要性。

2.2 遮漏劑量

避免遮漏劑量

INVEGA SUSTENNA的第二劑起始劑量建議應於第一劑的一週之後投予。為避免遮漏劑量，可於一週時間點(one-week time point)的前後2天內為患者注射第二劑。同樣地，起始療程之後的第三劑及後續的注射劑量都建議以每月一次的方式給藥。為避免遮漏每月一次的劑量，可於每月一次之時間點的前後7天內為患者注射藥物。

遮漏劑量(1個月至6週)

在起始療程之後，INVEGA SUSTENNA的建議注射週期為每月一次。如果距離上次注射所經過的時間還不到6週，則應儘快投予先前所使用的穩定劑量，然後每隔一個月注射一次。

遮漏劑量(>6週至6個月)

如果距離上次注射INVEGA SUSTENNA所經過的時間已超過6週，則應依照下列方式重新開始使用患者先前所使用的穩定劑量(但若患者先前所使用的穩定劑量為234毫克，則最初兩次注射的劑量應為156毫克)：1)儘快在三角肌位置注射一劑。2)一週後於三角肌位置再注射一劑(相同的劑量)，然後3)重新開始每隔一個月於三角肌或臀部肌肉注射一劑。

遮漏劑量(>6個月)

如果距離上次注射INVEGA SUSTENNA所經過的時間已超過6個月，則應按照上文第2.1節中的說明重新開始投藥。

2.3 投藥須知

INVEGA SUSTENNA僅供肌肉注射使用。應緩慢注入深部肌肉。應小心避免不慎注入血管。每次注射都應由健康照護專業人員施行。應一次注射全部劑量。切勿將一劑分成數次施打。切勿以血管內注射或皮下注射的方式投藥。將INVEGA SUSTENNA注入三角肌時所使用之針頭的建議型號視患者的體重而定。對體重≥90公斤(≥200磅)的患者，建議使用1½吋的22號針頭。對體重<90公斤(<200磅)的患者，建議使用1吋的23號針頭。進行三角肌注射時應交替使用兩側的三角肌。

將INVEGA SUSTENNA注入臀部肌肉時所使用之針頭的建議型號為1½吋的22號針頭，並應注射於上外側四分之一的臀部區域。進行臀部肌肉注射時應交替使用兩側的臀部肌肉。

2.4 與口服用的Paliperidone併用或與Risperidone併用

目前尚未進行過將INVEGA SUSTENNA與口服用paliperidone或口服用或注射用-risperidone合併使用的研究。由於paliperidone是risperidone的主要活性代謝物，因此，如果要將這些藥物與INVEGA SUSTENNA合併投予，應考慮到paliperidone的曝藥量會疊加的問題。

2.5 特殊族群的劑量

腎功能缺損

目前尚未曾系統性地進行過對腎功能缺損患者使用INVEGA SUSTENNA的研究[參見臨床藥理學(12.3)]。對輕度腎功能缺損(肌酐廓清率≥50毫升/分鐘至<80毫升/分鐘)的患者，INVEGA SUSTENNA的建議起始療程為於第1天投予156毫克，並於一週後投予117毫克，且兩劑皆應注射於手臂三角肌。之後則每月一次於三角肌或臀部肌肉注射78毫克。INVEGA SUSTENNA並不建議用於中度或重度腎功能缺損(肌酐廓清率<50毫升/分鐘)的患者。

肝功能缺損

目前尚未曾進行過對肝功能缺損患者使用INVEGA SUSTENNA的研究。根據一項以口服用paliperidone所進行的研究，對輕度或中度肝功能缺損的患者，並不須調整劑量。目前尚未曾進行過對嚴重肝功能缺損患者使用paliperidone的研究[參見臨床藥理學(12.3)]。

老年人

一般而言，腎功能正常的老年病患使用INVEGA SUSTENNA時的建議劑量和較年輕且對藥物功能正常的成人病患相同。由於老年病患可能有腎功能減弱的問題，所以請參見上文「腎功能缺損」段落中的關於腎功能缺損患者之用藥建議的說明。

2.6 自其它抗精神病藥物轉為使用本品

目前並無任何系統性收集的資料可具體闡述將精神分裂症患者從其它抗精神病藥物轉為使用INVEGA SUSTENNA治療的結果，也沒有與其它抗精神病藥物併用方面的資料。

自口服抗精神病藥物轉為使用本品

對從未使用過口服用paliperidone或口服用或注射用之risperidone的患者，建議在開始使用INVEGA SUSTENNA治療之前先確認其對口服用paliperidone或口服用risperidone的耐受性。在臨床試驗中，這類病患需先接受4天paliperidone ER 3 mg/day以確認其耐受度良好才開始使用INVEGA SUSTENNA。先前所使用之口服抗精神病藥物可於開始使用INVEGA SUSTENNA治療時即予以停用。應依照上文第2.1節中的說明開始使用INVEGA SUSTENNA。原先使用不同劑量之INVEGA®持續性藥效錠穩定治療的患者，在使用表1所述的INVEGA SUSTENNA每月劑量進行維持治療期間可達到相似的paliperidone穩定狀態曝藥量。

劑型	INVEGA® 延長釋出錠	INVEGA SUSTENNA 注射劑
投藥頻率	每天一次	每4週一次
劑量(毫克)	234 6 3	234 117 39-78

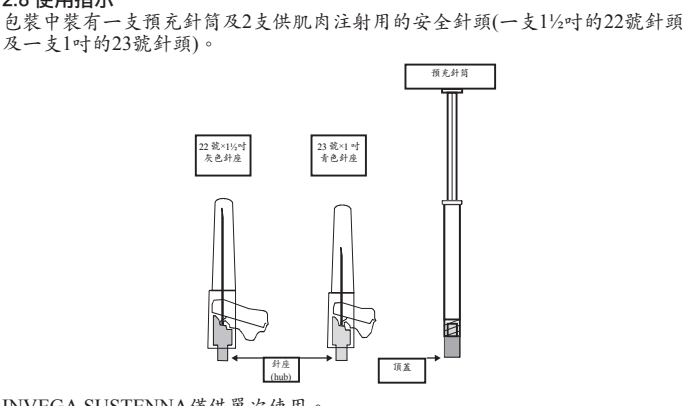
自長效型注射用抗精神病藥物轉為使用本品

對從未使用過口服用paliperidone或口服用或注射用之risperidone的患者，建議在開始使用INVEGA SUSTENNA治療之前先確認其對口服用paliperidone或口服用risperidone的耐受性。在臨床試驗中，這類病患需先接受4天paliperidone ER 3 mg/day以確認其耐受度良好才開始使用INVEGA SUSTENNA。要原原先使用長效型注射用抗精神病藥物的患者轉換治療藥物時，可於下一個掛定的注射時間開始改用INVEGA SUSTENNA治療。然後應以每隔一個月注射一次的方式繼續使用INVEGA SUSTENNA。並不須進行第2.1節中所描述的一週起始療程。

停用INVEGA SUSTENNA時，一定要考慮到其延長釋出特性。一如其它抗精神病藥物的使用建議，應定期重新評估繼續使用雖體外症狀(EPS)治療藥物的必要性。

2.8 使用指示

包裝中裝有一支預充針筒及2支供肌肉注射用的安全針頭(一支1½吋的22號針頭及一支1吋的23號針頭)。



INVEGA SUSTENNA僅供單次使用。

1. 用力振搖針筒至少10秒鐘，以確保形成均勻的懸浮液。



2. 選擇適當的針頭。進行三角肌注射時，如果患者的體重<200磅(<90公斤)，請使用1吋的23號針頭(青色針座的針頭)；如果患者的體重≥200磅(≥90公斤)，請使用1½吋的22號針頭(灰色針座的針頭)。

進行臀部肌肉注射時，請使用1½吋的22號針頭(灰色針座的針頭)。

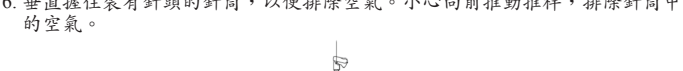
3. 垂直握持針筒，以順時鐘方向旋轉的方式移除橡膠頂蓋。



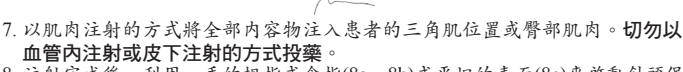
4. 將安全針頭的包裝撕開一半。透過塑膠袋包裝抓住針頭套。以順時鐘方向旋轉的方式將安全針頭安裝到針筒的接頭(luer connection)上。



5. 以垂直向上拉的方式將針頭套自針頭上拉開。切勿扭轉針頭套，否則針頭可能會從針筒上鬆開。

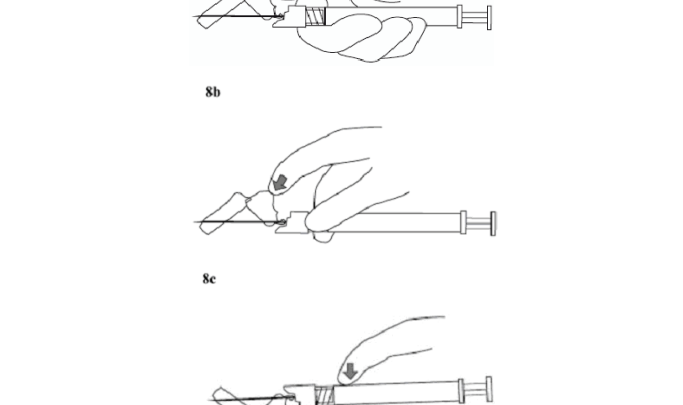


6. 垂直握持裝有針頭的針筒，以便排除空氣。小心向前推動推桿，排除針筒中的空氣。



7. 以肌肉注射的方式將全部內容物注入患者的三角肌位置或臀部肌肉。切勿以血管內注射或皮下注射的方式投藥。

8. 注射完成後，利用一手的手指捏起食指(8a, 8b)或平坦的表面(8c)來啓動針頭保護系統。當聽到「卡喀」的聲音時，即表示針頭保護系統已完全產生作用。請以適當的方式拋棄針筒與針頭。



3.劑型與劑量規格

INVEGA SUSTENNA為白色至灰白色的水溶性持續性藥效肌肉注射用懸浮液，其劑量規格包括內含39毫克、78毫克、117毫克、156毫克與234毫克paliperidone palmitate的注射劑。

4. 禁忌

曾經在接受risperidone及paliperidone治療的患者中觀察到發生過敏反應的病例，包括嚴重過敏反應與血管水腫。由於Paliperidone palmitate會轉化成paliperidone，而paliperidone又是risperidone的代謝物之一，因此禁用於已知對paliperidone或risperidone過敏，或是對INVEGA SUSTENNA的任一成分具一賦形劑過敏的患者。

5 警語和注意事項

5.1 升高失智症性精神病老年患者的死亡率

和安慰劑相比較，在使用非典型抗精神病藥物治療的失智症性精神病老年患者中，死亡的風險有升高的現象。INVEGA SUSTENNA (paliperidone palmitate)並未獲核准用於治療失智症性精神病[參見加框警語]。

5.2 發生於失智症性精神病老年患者的腦血管不良事件，包括中風
在用於risperidone、aripiprazole或olanzapine治療患有失智症之老年受試者的安慰劑對照試驗中，用藥組腦血管不良事件(腦血管意外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。口服用的paliperidone與INVEGA SUSTENNA在這些研究的進行期間尚未上市，而且也未被核准用於治療失智症性精神病患者[參見加框警語及警語和注意事項(5.1)]。

5.3 抗精神病藥物惡性候群(Neuroleptic Malignant Syndrome)
曾有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(有時也稱為抗精神病藥物惡性候群(NMS))的報告。NMS的臨床表現包括發燒、肌肉僵硬、心跳與心律改變，以及其它徵兆可能包括肌酸酐(肌肉分解產物)升高、心跳過速、發汗與心律不整。其它徵兆可能包括腦部電腦断层掃描、發熱蛋白尿(橫紋肌溶解症)與急性腎衰竭。

發生此症候群之患者的診斷評估相當複雜。為達到正確診斷的目的，一定要確認患者是否出現包括嚴重內科疾病(如肺炎、全身性感染症等)與未治療或未經過適當治療之體徵外徵兆與症狀(EPS)在内的臨床表現。鑑別診斷的其它重要考量包括中樞神經毒性、中毒、藥物引起的發燒、以及原發性中樞神經系統病變。NMS的處理應包括：(1)立即停用抗精神病藥物，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。在目前針對非複雜性NMS的藥物治療方面，目前尚無普遍的共識。

如果患者在接受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復發的報告。

5.4 QT間期延長

Paliperidone會使校正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amiodarone、sotalol)的抗心律不整藥物、抗精神病藥物(如chlorpromazine、thioridazine)、抗生索(如gatifloxacin、moxifloxacin)、或是任何其它類已知會延長QTc的藥物。Paliperidone亦應避免用於併有先天性QT間期症候群的患者，以及有心律不整病史的患者。

有些狀況可能會升高在使用會延長QTc間期之藥物時發生尖端扭轉型室心室抖過速(torsade de pointes)及/或猝死的風險，這些狀況包括(1)心搏徐緩；(2)低血

鉀或低血鎂；(3)併用其它會延長QTc間期的藥物；以及(4)有先天性的QT間期延長現象。

在一項針對精神分裂症與分裂情感障礙症成人患者所進行的雙盲、活性藥物對照性(單劑moxifloxacin 400毫克)多中心QT研究，以及三項針對精神分裂症成人患者所進行的安慰劑與活性藥物對照性6週固定劑量療效試驗，曾評估過口服paliperidone對QT間期的影響。

在QT研究中(n=141)，於第8天投藥1.5小時後進行檢測的結果顯示，8毫克立即釋出型口服用paliperidone治療組(n=50)減去安慰劑組的QTcLD平均較基礎期增加7.12.3毫秒(90% CI：8.9；15.6)。這種8毫克劑量之立即釋出型paliperidone的平均穩定狀態峰血中濃度(Cmax ss=113 ng/mL)要比在三角肌注射最大建議劑量234毫克之INVEGA SUSTENNA所達到的曝藥量(預測中位Cmax ss=50 ng/mL)高出兩倍以上。在同一項研究中，於第二天投藥1.5小時後進行檢測的結果顯示，4毫克立即釋出型口服用paliperidone治療組(Cmax ss=35 ng/mL)減去安慰劑組的QTcLD增加了6.8毫秒(90% CI：3.6；10.1)。

在三項針對口服用paliperidone延長QTc間期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，只有一位口服用paliperidone 12毫克治療組的受試者在第六天的一個時間點中出現超過60毫秒的變化(增加62毫秒)。

在四項針對INVEGA SUSTENNA所進行的固定劑量療效研究中，所有時間點都沒有任何受試者出現QTcLD變化超過60毫秒的現象，也沒有任何受試者的QTcLD值>500毫秒。在維持治療研究中，並無任何受試者的QTcLD變化>60毫秒，且只有一位受試者的QTcLD值達到507毫秒(Bazette氏QT修正間期[QTcB]值為483毫秒)；運動時受試者的心跳速率為每分鐘45下。

5.5 遲發性運動異常(Tardive Dyskinesia)

使用抗精神病藥物治療的患者可能會發生一種可能不可逆的不自主異常運動現象。雖然這種症候群似乎只在老年人當中的盛行率最高，尤其是老年女性，但也無法預測哪些患者會發生這種症候群。目前並不確知各種抗精神病藥物引發遲發性運動異常的可能性是否各不相同。

發生遲發性運動異常的風險及其變成不可逆症狀的可能性，似乎會隨著患者使用抗精神病藥物治療之持續時間及總累積劑量的增加而升高；但此症候群也可能在使用低劑量治療相對較短的時間之後發生，只是這種現象並不常見。

對已經發生的遲發性運動異常症狀，目前並無任何已知的治療方式，但此症候群在停用抗精神病藥物之後或可部份消退或完全消退。抗精神病治療本身便可能會壓抑(或部份壓抑)這種症候群的徵兆或症狀，因此可能會遮蓋潛在的病程。目前並不確知在停用藥物作用對此症候群之長期病程的影響。

鑒於這些考慮，處方INVEGA SUSTENNA時應採取可能避免發生遲發性運動異常的用藥方式。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可對抗精神病藥物產生反應之慢性疾病的患者。對確實需要長期治療的患者，應設法採用可達到令人滿意之臨床療效反應的最低劑量及最短期程。應定期評估繼續治療的必要性。

使用INVEGA SUSTENNA治療的患者如果出现遲發性運動異常的徵兆或症狀，應考慮停藥。不過，有些出現此症候群的患者可能仍須使用INVEGA SUSTENNA治療。

5.6 高血糖與糖尿病

在使用各種非典型抗精神病藥物治療的患者中都曾有發生高血糖的報告，有些病例的血糖升高幅度極大，且伴有酮酸血症或高滲透壓性昏迷，或是因而死亡。這些病例的大部份都是見於上市後的臨床使用期間與流行病學研究，而非臨床試驗。且在使用INVEGA SUSTENNA治療的試驗受試者中極少有發生高血糖或糖尿病的报告。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，因為精神分裂症患者發生糖尿病的背景風險可能本來就較高，而一般人口中的糖尿病發生率也在不斷升高當中。由於有這些干擾因素，目前仍無法完全了解使用非典型抗精神病藥物與發生高血糖相關不良事件之間的關聯性。不過，流行病學研究指出，在使用非典型抗精神病藥物治療的患者中，於治療期間出現高血糖相關不良事件的風險有升高的現象。

對經診斷確定患有糖尿病並開始使用非典型抗精神病藥物治療的患者，應定期監測是否出現血糖控制惡化的現象。對有糖尿病危險因子(例肥胖、糖尿病家族史)並準備開始使用非典型抗精神病藥物治療時的患者，應於開始治療時進行空腹血糖檢測，並於治療期間定期檢測。任何使用非典型抗精神病藥物治療的患者都應監視是否出現高血糖的症狀，包括劇渴、多尿、多吃、以及身體虛弱。對在使用非典型抗精神病藥物治療期間發生高血糖症狀的患者，應進行空腹血糖檢測。在某些病例中，高血糖的現象在停用非典型抗精神病藥物之後便會消退；不過，有些患者即使停用可疑藥物仍須繼續接受抗糖尿病治療。

5.7 體重增加

曾在在使用INVEGA SUSTENNA与其它非典型抗精神病藥物期間觀察到體重增加的现象。在以234毫克做為起始劑量的13週研究中，體重異常增加≥7%的受試者比例有與劑量相關的趨勢，在安慰劑組中的發生率為5%，在INVEGA SUSTENNA 39毫克、156毫克及234毫克治療組中的發生率則分別為6%、8%及13%。在兩項為期13週的固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗中(整合數據)，INVEGA SUSTENNA 39、78及156毫克治療組中符合體重增加≥7%體重的受試者比例分別為6%、9%及10%，而安慰劑組則為2%。在為期9週的固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗中，INVEGA SUSTENNA 78及156毫克治療組中符合此標準的受試者比例分別為8%及10%，而安慰劑組則為4%。

在維持治療試驗的33週開放階段(先為9週的彈性開過渡期，然後是24週的彈性劑量維持期，且至少為12週使用固定劑量)中，使用INVEGA SUSTENNA治療的受試者有12%符合此標準；和開放階段之基礎值相比較的平均體重變化(標準偏差)為+0.7 (4.79)公斤。在不同時間長度的雙盲階段中，接受INVEGA SUSTENNA治療的受試者有6%符合此標準(自雙盲階段至試驗終點的體重增加幅度≥7%)，在接受安慰劑治療的受試者中則有3%，在INVEGA SUSTENNA治療組中，和雙盲階段之基礎值相比較的平均體重變化為+0.5公斤，而安慰劑組則為1.0公斤。在這項研究的開放延長階段中也有類似的結果。

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(gonadotrophin)分泌降低。這會減弱男性和男性患者的性腺酮固生作用，並可能因而抑制其生殖功能。在使用會升高泌乳激素之藥物的患者中，曾有發生溢乳、閉經、男性乳房症及陽萎的報告。長期存在的泌乳激素血症在伴有性腺功能減退或閉經的情況下，可能會使女性和女性患者出現骨質密度降低的現象。

體外細胞培養實驗顯示，約有1/3的人類乳癌和泌乳激素有關，當準備對先前曾出現乳癌的患者處方這些藥物時，這是一個可能相當重要的考量因素。在針對小鼠和大鼠所進行的risperidone致癌性研究中發現，腦下垂體瘤、乳腺瘤與腺島細胞瘤的發生率有升高的現象(乳腺腺瘤、腦下垂體腺瘤與腺腺腺瘤)[參見非惡毒毒理學(13.1)]。至今所進行的臨床研究與流行病學研究資料未顯示人類長期投予此類藥物與發生腫瘤之間有關聯性，但由於研究的資源太少，因此並無法做出結論。

5.9 直立性低血壓與暈厥

由於paliperidone具有些阻斷作用，因此可能會使某些患者發生直立性低血壓及暈厥的反應。在四項固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗中，使用INVEGA SUSTENNA (在39毫克至234毫克的建議劑量範圍內)治療的受試者通報發生暈厥反應的比例為<1% (4/1293)，在使用安慰劑治療的患者中則為0% (0/510)。在這四項固定劑量的療效研究中，使用INVEGA SUSTENNA治療的受試者通報發生直立性低血壓不良事件的比例為<1% (2/1293)，而安慰劑組則為0% (0/510)。長期研究中的直立性低血壓與暈厥反應的發生率和短期研究中的觀察結果大致相當。

對已知患有心血管疾病(如心臟衰竭、心肌梗塞或局部缺血之病史、傳導異常)、腦血管疾病、或處於容易發生低血壓反應之狀況(如脫水、低血容、以及使用抗高血壓藥物治療)的患者，使用INVEGA SUSTENNA時應謹慎。對容易發生低血壓的患者，應考慮監視身體直立時的生命徵象。

5.10 白血球減少症、嗜中性白血球減少症、以及顆粒性白血球缺乏症

副作用效應：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，且被認定和抗精神病藥物有時序上之相關性，所謂抗精神病藥物包括INVEGA®，是一種口服劑型的paliperidone。亦曾有發生顆粒性白血球缺乏之病例的報告。

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之病史。對曾出現臨床以上明顯之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患者，在開始治療的最初幾個月期間應經常監測全血球計數(CBC)，如果在沒有其它原因的情況下出現第一個臨床明顯的WBC下降徵兆時，即應考慮停用INVEGA SUSTENNA。

對發生臨床以上明顯之嗜中性白血球減少症的患者，應仔細監視是否出現發燒現象或其它意味發生感染的症狀或徵兆，如果發生這些症狀或徵兆，應立即給予治療。對發生嚴重嗜中性白血球減少症(絕對嗜中性白血球計數<1000/mm³)的患者，應停止使用INVEGA SUSTENNA，並針對其WBC進行追蹤，直到恢復正常為止。

5.11 認知與行動能力可能會減弱

在使用INVEGA SUSTENNA治療的受試者中曾有發生嗜睡、鎮靜與暈眩等不良反應的報告[參見不良反應(6.1)]。抗精神病藥物(包括INVEGA SUSTENNA)可能會減弱判斷、思考與行動的能力。應告訴患者避免進行須保持精神警覺的活動，如操作危險機械或駕駛汽車，直到他們相當確信paliperidone的治療不會對他們造成不良影響為止。

5.12 癲癇發作

在四項固定劑量的雙盲安慰劑對照研究中，使用INVEGA SUSTENNA (在39毫克至234毫克的建議劑量範圍內)治療的受試者有<1% (1/1293)發生癲癇不良事件，在使用安慰劑治療的受試者中則有<1% (1/510)發生大發作癲癇。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狀況的患者，應謹慎使用INVEGA SUSTENNA。會降低癲癇發作閾值的狀況可能在65歲以上的患者中較為盛行。

5.13 吞嚥困難

使用抗精神病藥物曾伴隨發生食道蠕動異常與食道異物吸入肺部的報告。在晚期阿滋海默氏失智症患者中，吸入性肺炎是發生疾病和死亡的常見導因之一。對有發生吸入性肺炎之風險的患者，應謹慎使用INVEGA SUSTENNA與其它的抗精神病藥物。

5.14 自殺

精神疾病患者原本就可能會出現自殺意圖，應密切監督高危險患者，並給予藥物治療。

5.15 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。雖然在INVEGA SUSTENNA的臨床試驗中並無任何發生陰莖異常勃起的病例報告，但在口服用paliperidone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。

5.16 血栓性血小板減少性紫斑症(TTP)

在口服用paliperidone或INVEGA SUSTENNA的臨床研究期間皆未發現任何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。

5.17 體溫調節

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

5.18 投藥

INVEGA SUSTENNA係供肌肉注射使用，一定要小心避免不慎注入血管[參見劑量與用法(2.3)]。

5.19 抗吐作用

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

5.20 用於併有其它疾病的患者

對患有某些合併症之患者使用INVEGA SUSTENNA的臨床經驗相當有限[參見臨床藥理學(12.3)]。

曾有報告指出，患有帕金森氏症或路易氏體失智症的患者對抗精神病藥物的敏感性會升高。這種敏感性升高的表現包括意識混淆、遲鈍、姿態不穩且經常跌倒、癱瘓性症狀，以及與抗精神病藥物毒性候群相符的藥物反應。

目前尚未曾針對有心臟衰竭或不穩定心臟病之新近住院的患者進行過INVEGA SUSTENNA的評估，也沒有任何明顯證據的使用經驗。在上市前的臨床試驗中，有這些診斷的患者都被排除於外。由於使用INVEGA SUSTENNA有發生直立性低血壓的風險，對已知患有心血管疾病的患者應謹慎用藥[參見警語和注意事項(5.9)]。

5.21 監測：實驗室檢驗

目前並無任何特定的實驗室檢驗建議。

6 不良反應

以下的不良反應在本仿單的其它段落中有更詳細的說明：

檢查									
丙醯酸轉胺	2	0	2	1	1	1	1		
靜升高									
體重增加	1	4	4	1	1	1	1	2	
肌肉骨骼與結締組織									
疾患									
背痛	2	2	1	3	1	1	1	1	
肌肉骨骼	1	1	<1	<1	1	1	1	2	
僵硬									
肌痛	1	2	1	<1	1	0	2	2	
四肢疼痛	1	0	2	2	2	3	0	0	
神經系統									
疾患									
靜坐不能	3	2	2	3	1	5	6	6	
掌脈	1	6	2	4	1	4	2	0	
雜項外疾患	1	5	2	3	1	0	0	0	
頭痛	12	11	11	15	11	7	6	6	
嗜睡/鎮靜	3	5	7	4	1	5	5	5	
精神疾患									
激動不安	7	10	5	9	8	5	4	4	
焦慮	7	8	5	3	5	6	6	6	
失眠	15	15	15	13	12	10	13	13	
勞累	<1	2	0	0	0	0	0	0	
自殺意念	2	0	1	2	2	2	1	1	
呼吸道									
胸腔與縱膈									
疾患									
咳嗽	1	2	3	1	0	1	1	1	
血管疾患									
高血壓	1	2	1	1	1	1	0	0	

百分率取最接近的整數值。表中所列為在任一INVEGA SUSTENNA劑量組中之通報率達2%(含)以上且高於安慰劑組中之發生率的不良事件。

^a 安慰劑組的數據為所有研究的整合結果，且涵蓋三角肌注射與臀部肌肉注射(視研究設計而定)。

^b 先在三角肌位置注射234毫克，再每4週一次於三角肌或臀部肌肉注射39毫克、156毫克或234毫克。其它劑量組(39毫克、78毫克及156毫克)係源自僅採用臀部肌肉注射的研究。[參見臨床研究(14)]

此表並未列出paliperidone palmitate組中之發生率及安慰劑組相當或更低的不良事件，這些事件包括：消化不良、精神疾患、精神分裂症、以及類癆。下列術語皆各別合併為一類：嗜睡/鎮靜、乳房觸痛/乳房疼痛、腹部不適/上腹痛/胃部不適、以及心跳過速/實性心跳過速/心跳速率升高。

^c 所有的注射部位反應相關不良事件都歸併於「注射部位疼痛」的項目之下。

6.2 在INVEGA SUSTENNA的上市後評估期間曾經發現且未列於表2的其它不良反應

以下額外的不良反應係發生於在上述四項固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗及維持治療試驗之雙盲階段中接受INVEGA SUSTENNA治療的受試者，或是參與其它第3期試驗並接受INVEGA SUSTENNA治療的精神分裂症患者，但並未列於表2的不良事件。它們被認為不良反應是基於一些會令人懷疑有因果關係的原因，例如，開始發生或終止的時間和使用藥物有關，與藥物的已知藥理特性有關，在接受治療之族群中的發生頻率高於預期發生率，或是出現藥物誘發性不良反應的典型事件。

心臟疾患： 第一度房室傳導滯持停緩、束支傳導阻滯、心電圖QT間期延長、心悸、姿勢性直立性心跳過速後緩、心跳過速

耳朵及內耳疾患： 眩暈

內分泌疾患： 高泌乳激素血症

眼瞼疾患： 瞼下垂障礙、眼睛轉動不停、眼動危象(Oculogyric crisis)、視覺模糊

胃腸道疾患： 唾液分泌過多

免疫系統疾患： 過敏

檢查： 血中膽固醇升高、血糖升高、血中三酸甘油酯升高、心電圖異常

代謝與營養疾患： 食慾降低、高血糖、高膽島血症、食慾增加

神經系統疾患： 動作障礙、腦中風、嗜睡、抗精神病藥之流口水、發音困難、異動症、肌張力異常、肌張力亢進、痙攣、抗精神病藥物急性性候群、口顎部肌張力異常、帕金森氏症、精神運動過度活躍、痙攣、遲發性運動異常

精神疾患： 坐立不安

生殖系統及乳房疾患： 閉經、乳房分泌物、勃起功能障礙、溢乳、男性乳房女性、月經失調、性功能障礙

皮膚與皮下組織疾患： 藥疹、搔癢、全身性搔癢、皮疹、蕁麻疹

血管疾患： 直性低血壓

6.3 因發生不良事件而停藥

在這四項固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗中，接受INVEGA SUSTENNA治療與接受安慰劑治療之患者因發生不良事件而停藥的病患比例分別為5.0%與7.8%。

6.4 劑量相關不良反應

根據這四項固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗的整合數據，在使用INVEGA SUSTENNA治療之受試者中的發生率≥2%的不良反應中，只有靜坐不能的發生率會隨劑量而升高。高泌乳激素血症的發生也與劑量有關，但在這四項固定劑量研究中使用INVEGA SUSTENNA治療的受試者中，其發生率並未達到≥2%的程度。

6.5 人口統計學差異

針對雙盲安慰劑對照試驗中之人口子群進行評估的結果並未發現任何證據顯示受試者會單純因為年齡、性別或種族而出現差異；不過，其中只有極少數受試者的年齡≥65歲。

6.6 雜體外症狀(EPS)

獲自兩項雙盲、安慰劑對照性、13週、固定劑量試驗的整合數據可提供在治療期間出現之EPS方面的資訊。有數種方法曾被應用於評估EPS：[1] Simpson-Angus總分(和基礎值相比較的平均變化，或達試驗終點時的評分)，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，或達試驗終點時的評分)，用於評估靜坐不能，[3]使用抗膽鹼激性藥物治療突發的EPS，[4]異常不自主動動量表的評分和基礎值相比較的平均變化，或達試驗終點時的評分(表3)，以及[5]自發過振EPS的發生率(表4)。

表3. 治療期間出現的雜體外症狀(EPS)，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。

量表	受試者比例			
	安慰劑(N=262)	39毫克(N=130)	78毫克(N=223)	256毫克(N=228)
帕金森氏症 ^a	9	12	10	6
靜坐不能 ^b	5	5	6	5
異動症 ^c	3	4	6	4
使用抗膽鹼激性藥物 ^d	12	10	12	11

^a：帕金森氏症的發生率係指達試驗終點時，Simpson-Angus總分>0.3的受試者比例(總分的數值為各評估項目之評分總和除以評估項目數的結果)

^b：靜坐不能的發生率係指達試驗終點時，Barnes靜坐不能量表總分≥2的受試者比例

^c：異動症的發生率係指達試驗終點時，在異常不自主動動量表的前7個評估項目中有一項以上的評分≥3，或在所有7個評估項目中有任兩個(含)以上之項目的評分≥2的病患比例

^d：接受抗膽鹼激性藥物治療的受試者比例

表4. 於治療期間出現的雜體外症狀(EPS)相關不良事件，依MedDRA的代表術語分類

EPS類別	受試者比例			
	安慰劑(N=262)	39毫克(N=130)	78毫克(N=223)	256毫克(N=228)
發生EPS相關不良事件	10	12	11	11
的整體受試者比例				
帕金森氏症	5	6	6	4
運動機能亢進	2	2	2	4
顫抖	3	2	3	2
異動症	1	2	3	1
肌張力異常	0	1	1	2

帕金森氏症類的事件包括：雜體外疾患、肌張力亢進、肌肉骨骼僵硬、帕金森氏症、流口水、面具臉、肌肉緊繃、運動機能減退

運動機能亢進類的事件包括：靜坐不能、腳部躁動症候群、坐立不安

異動症類的事件包括：異動症、舞蹈徐動症、肌肉抽動、肌躍症、遲發性運動異常

肌張力異常類的事件包括：肌張力異常、肌肉痙攣

在維持治療試驗的各個階段中，所獲得的結果都有類似的發現。在9週、固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗的INVEGA SUSTENNA 156毫克治療組中，發生帕金森氏症與靜坐不能的病患比例(分別為18%與11%)要低於INVEGA SUSTENNA 78毫克治療組(分別為9%與5%)與安慰劑組(分別為7%與4%)。上述發生率乃依評估量表進行評估而得。

在以234毫克做為起始劑量的13週研究中，雖然於治療期間出現任何EPS相關不良事件的發生率和安慰劑組(8%)大致相當，但也呈現出和劑量相關的模式，在INVEGA SUSTENNA 234/39毫克、234/156毫克與234/234毫克治療組中分別為6%、10%與11%。在這項研究中，運動機能亢進是最為常見的EPS相關不良事件類別。安慰劑組(4.9%)與INVEGA SUSTENNA 234/156毫克(4.8%)及234/234毫克(5.5%)治療組中的發生率大致相當，但在234/39毫克治療組中的發生率(1.3%)則較低。

肌張力異常：

周期發作： 在開始治療的最初幾天期間，較敏感的患者可能會發生肌張力異常的症狀，亦即出現持續較長時間的肌肉群異常收縮現象。肌張力異常的症狀包括：頸部肌肉痙攣，有時會進一步出現喉嚨緊縮、吞嚥困難、呼吸困難及(或)舌頭突出現象。雖然這些症狀也可能在低劑量時發生，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。

6.7 實驗室檢驗異常

根據兩項雙盲、安慰劑對照性、13週、固定劑量試驗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 SUSTENNA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、膽固醇、C肽性、三酸甘油酯、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 SUSTENNA組與安慰劑組之間也沒有任何差異。不過，使用INVEGA SUSTENNA做為起始劑量的血清泌乳激素升高的現象[參見醫語和注意事項(5.8)]。在以234毫克做為起始劑量的13週研究中，9週、固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗、以及維持治療試驗的雙盲階段中，所獲得的結果都有類似的發現。

6.8 疼痛評估與局部注射部位反應

根據兩項13週、固定劑量、雙盲、安慰劑對照性試驗的整合數據，在所有的治療組中，受試者利用一種視覺類比量表(0=無任何疼痛感覺，100=無法忍受的疼痛)自第一次注射至最後一次注射所通報之注射疼痛反應的平均程度都有降低的現象(安慰劑：由10.9降至9.8；39毫克：由10.3降至7.7；78毫克：由10.0降至9.2；156毫克：由11.1降至8.8)。在9週、固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗及維持治療試驗的雙盲階段中，所獲得的結果都有類似的發現。

在以234毫克做為起始劑量的13週研究中，由毒性狀態之研究人員進行評估的發現顯示，硬塊、發紅或腫脹等反應都不常發生，通常性輕度反應會隨時間而消退，且在INVEGA SUSTENNA組和安慰劑組中的發生率大致相當。由研究人員評估的注射疼痛反應方面，安慰劑組與INVEGA SUSTENNA組的結果大致相同。在研究人員於第一次注射後針對發紅、腫脹、硬塊及疼痛反應所進行的評估中，INVEGA SUSTENNA組與安慰劑組都有69-100%的受試者被評估為無此類反應。

在92天時，INVEGA SUSTENNA組與安慰劑組都有95-100%的受試者被研究人員評定為無發紅、腫脹、硬塊及疼痛反應。

6.9 使用口服用Paliperidone者於臨床試驗中所通報的不良反應

下列為使用口服用paliperidone者於臨床試驗中曾通報的其它不良反應：

心臟疾患： 左束支傳導阻滯、實性心律不整

胃腸道疾患： 腹脹、脹氣、小腸脹氣

全身性疾患與投藥部位症狀： 水腫、皮膚水腫

免疫系統疾患： 嚴重過敏性反應

感染與寄生蟲感染： 鼻炎

肌肉骨骼與結締組織疾患： 關節痛、肌肉骨骼痛、軟頸、牙關緊閉

神經系統疾患： 睡眠障礙、大發作癲癇、帕金森氏症惡化、暫時性缺血

精神系統疾患： 嗜睡疾患

生殖系統及乳房疾患： 乳房腫脹、乳房觸痛、乳房疼痛、逆行性射精

呼吸、胸腔及縱膈腔疾患： 鼻充血、咽喉痛、吸入性肺炎

皮膚及皮下組織腔疾患： 丘疹

血管疾患： 低血壓、局部缺血

6.10 上市使用經驗

下述不良反應已在paliperidone上市後使用經驗中確認，而這些不良反應是由未使用人數中主動自願通報上，因此很難去計算他們發生的頻率：血管性水腫、陰莖持續勃起、舌頭腫大、尿失禁、尿液滯留。

6.11 使用Risperidone者所通報的不良反應

paliperidone乃是risperidone的主要活性代謝物。使用口服用risperidone與risperidone長效注射劑者所通報的不良反應可參見這些產品之包裝說明書中的「不良反應」段落。

7 藥物交互作用

由於paliperidone palmitate會水解成paliperidone[參見臨床藥理學(12.3)]，因此，在評估發生藥物-藥物交互作用的可能性時，應將口服用paliperidone的研究結果納入考慮。

7.1 INVEGA SUSTENNA對其它藥物造成影響的可能性

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

由於INVEGA SUSTENNA可能會引發直立性低血壓，因此，將本品与其它具此作用的治療藥物併用時，可能會出現加合作用[參見醫語和注意事項(5.9)]。

Paliperidone預期並不會透過細胞色素P-450同功酵素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同功酵素(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，一般並不會將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-糖蛋白(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。

7.2 其它藥物對INVEGA SUSTENNA造成影響的可能性

Paliperidone並非CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9與CYP2C19的作用受質，因此不太可能會與這些同功酵素的抑制劑或誘導劑發生交互作用。雖然體外研究顯示CYP2D6與CYP3A4可能是在極低的程度上降低paliperidone的代謝，但體內試驗並未發現其排除作用會因這些同功酵素而下降，而且，這些酵素對於其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的作用受質。

將每日一次投予持續性藥效型口服用paliperidone與每日兩次的carbamazepine 200毫克合併投予時，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的代謝藥物清除提高了35%。在與carbamazepine併用期間，paliperidone以未改變之形態隨人尿液的藥物量有小幅減少之現象，表示其CYP代謝作用或生物利用度受到了一些影響。在開始使用carbamazepine時，應重新評估INVEGA SUSTENNA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 SUSTENNA的劑量，並於必要時降低其劑量。

Paliperidone在有限的程度上曾經由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毫克之持續性藥效型口服用paliperidone與每日20毫克的paroxetine(一種強力的CYP2D6抑制劑)的交互作用研究顯示，paliperidone的藥量平均均要低於在CYP2D6廣泛代謝者體內高出16% (90%CI：4，30)。目前尚未研究過更高劑量之paroxetine作用的情形。目前並不清楚其臨床關聯性。將單劑口服用的paliperidone持續性藥效型12毫克錠與divalproex sodium持續性藥效型錠劑(在穩定狀態下每日一次投予兩錠500毫克錠劑)合併投予時，paliperidone的C_{max}與AUC升高50%左右。雖然尚未曾針對INVEGA SUSTENNA研究過此項交互作用，但一般並不認為divalproex sodium與INVEGA SUSTENNA肌肉注射劑之間會發生具臨床意義的交互作用。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

妊娠用藥分類C。

根據大鼠於器官發生期間肌肉注射劑量最高達160毫克/公斤的paliperidone palmitate (以mg/kg)之比較基礎，相當於INVEGA SUSTENNA之人類最高建議劑量234毫克的10倍)之後，並未在母身上發現任何治療相關影響。

針對懷孕之大鼠及大鼠於器官發生期間口服投予paliperidone的研究顯示，在最高試驗劑量下(大鼠為10毫克/公斤/日，兔子為5毫克/公斤/日，以mg/kg為比較基礎，相當於口服用paliperidone [INVEGA[®]]之人類最高建議劑量[12毫克/日]的8倍)，胎兒畸形的發生率仍未出現升高的現象。

(risperidone) (在大鼠和人類體內都會廣泛转化成paliperidone)所進行的大鼠生殖研究顯示，在較risperidone之人類最高建議劑量低的口服劑量下(以mg/kg為比較基礎)，行鼠的死亡率有升高的現象(參見RISPERDAL[®]的包裝說明書)。

目前並無任何適當且控制良好的對孕婦使用INVEGA SUSTENNA的研究。只有在潛在效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下才可於懷孕期間使用INVEGA SUSTENNA。

在懷孕的最後三個月期間使用第一代的精神科藥物會導致新生兒出現雜體外症狀。這些症狀通常都具有自限性。目前並不清楚如在懷孕末期使用paliperidone是否會導致新生兒出現類似的徵兆與症狀。

8.2 分娩與生產

目前並不清楚INVEGA SUSTENNA對人類之分娩及生產的影響。

8.3 授乳母親

在paliperidone的動物研究及risperidone的人類研究中，paliperidone都會分泌進入乳汁。因此，正在接受INVEGA SUSTENNA治療的婦女不可為嬰兒餵哺母乳。

8.4 兒童之使用

對<18歲之患者使用INVEGA SUSTENNA的安全性及有效性尚未確立。

8.5 老年人之使用

由於INVEGA SUSTENNA的臨床數據來自較年輕的受試者(含12歲以上的受試者，因此無法確認其治療反應是否不同於較年輕的受試者。它們)於報告的臨床經驗皆未發現老年患者與較年輕的患者間存在任何治療反應之差異。本品已知主要藥性係由腎臟排出之外，因此在腎功能減損的患者中會出現廓清率降低的現象[參見臨床藥理學(12.3)]，對此類患者應降低劑量，由於老年患者較容易具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 腎功能缺損

目前尚未曾系統性地進行過對腎功能缺損患者使用INVEGA SUSTENNA的研究[參見臨床藥理學(12.3)]。對輕度腎功能缺損(肌酐清除速率≥50毫升/分鐘至<150毫升/分鐘)的患者，INVEGA SUSTENNA的建議起始劑量為第1天投予156毫克，並於一週後投予117毫克，且兩劑皆應注射於上臂三角肌。之後則每周一於三角肌或臀部肌肉注射78毫克。

INVEGA SUSTENNA並不建議用於中度或重度腎功能缺損(肌酐清除速率<50毫升/分鐘)的患者。

8.7 肝功能缺損

目前尚未曾進行過對肝功能缺損患者使用INVEGA SUSTENNA的研究。根據一項以口服用paliperidone所進行的研究，對輕度或中度肝功能缺損的患者，並不須調整劑量。目前尚未曾進行過對嚴重肝功能缺損患者使用paliperidone的研究。

9 藥物濫用與依賴性

9.1 管制物質

INVEGA SUSTENNA (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。

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

在INVEGA SUSTENNA的上市前研究中並無任何使用過量的病例報告。由於INVEGA SUSTENNA必須由健康照護專業人員投藥，因此，個別病患用藥過量的可能性極低。

Paliperidone使用過量的經驗極為有限，在口服用paliperidone之上市前試驗中所報告的少數過量病例當中，最高估計攝入量為405毫克。所觀察到的徵兆與症狀包括雜體外症狀與病態不穩。其它可能發生的徵兆與症狀包括paliperidone的已知藥理作用更加擴大的結果，亦即困倦與鎮靜、心跳過速與低血壓、以及QT間期延長。尖端扭轉型室性心悸過速(Torsade de pointes)與心室纖維顫動曾發生於一個口服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並無特異性的解毒劑，因此應採取適當的支持措施，並持續進行嚴密的醫療監測，直到患者恢復正常為止。在評估治療的必要性與病患是否恢復正常時，應考慮到INVEGA SUSTENNA的延長釋出特性，以及paliperidone半衰期較長的狀況。亦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。用藥過量之後可能會出現反應遲鈍、癱瘓發作、或頭頸部肌張力異常的現象，在催吐時可能會因此而引發藥物吸入性吐物的風險。

</