

正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

地址：11561 台北市南港區昆陽街161-2號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：(02) 2787-7421

傳真：

電子郵件：

104



台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

受文者：嬌生股份有限公司

發文日期：中華民國112年1月30日

發文字號：衛授食字第1110713695號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：貴公司申請「善久達持續性藥效肌肉注射懸浮劑(Invega Hafyera Prolonged-Release Suspension for Injection)」(衛部藥輸字第028202號)仿單變更一案(案號：1110713695)，本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司111年5月31日(111)台嬌登字第149號藥品變更登記申請書及112年1月12日(112)台嬌登字第001號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子結構化仿單平台」之仿單核定本。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人唐瑞吟聯絡，電話：(02) 8170-6000分機502，電子郵件信箱：jytang961@cde.org.tw。

正本：嬌生股份有限公司

副本：

部長 薛瑞元



善久達持續性藥效肌肉注射懸浮劑

Invega Hafyera Prolonged-Release Suspension for Injection

衛部藥輸字 第 028202 號

限由醫師使用

版本日期 2023-01-30

版次 2

廠商內部文件編號 v2201

警語：會升高失智症相關精神病老年病人的死亡率

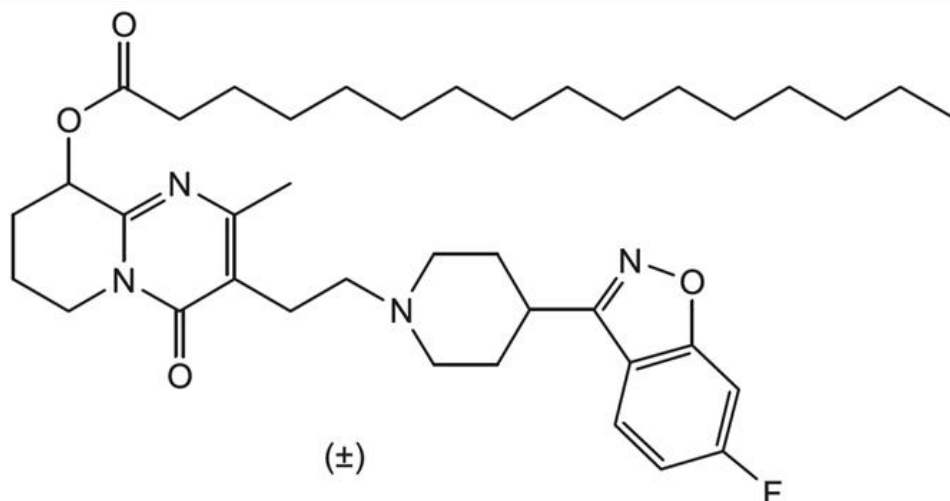
在使用抗精神病藥物治療的失智症相關精神病老年病人中，死亡的風險有升高的現象

INVEGAHAFYERA[®]並未被核准用於治療失智症相關精神病病人[參見警語及注意事項(5.1.1)]。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

INVEGA HAFYERA[®]為同時含有(+)-與(-)-paliperidone palmitate的消旋混合物。Paliperidone palmitate是一種化學分類屬於benzisoxazole衍生物的非典型抗精神病藥物。化學名稱為(9RS)-3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-ethyl]-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl hexadecanoate。分子式為C₃₉H₅₇FN₄O₄，分子量為664.89。結構式為：



Paliperidone palmitate極微溶於乙醇和甲醇，幾乎不溶於聚乙二醇400和丙二醇，且微溶於乙酸乙酯。

INVEGA HAFYERA[®]為單劑預充填針筒包裝(包裝材質為cyclic-olefin-copolymer)，針筒內含有700毫克(3.5毫升)或1,000毫克(5.0毫升)的paliperidone(1,092毫克或1,560毫克的paliperidone palmitate)懸浮溶液，並附有頂蓋、推桿、托架、以及一支1½吋的20號薄壁安全針頭。

1.2 賦形劑

非活性成分(賦形劑)包括polysorbate 20 (10毫克/毫升)、polyethylene glycol 4000 (75毫克/毫升)、citric acid monohydrate (7.5毫克/毫升)、sodium dihydrogen phosphate

monohydrate (6毫克/毫升)、sodium hydroxide (5.4毫克/毫升)、及注射用水。

1.3 劑型

持續性藥效肌肉注射懸浮劑。

INVEGA HAFYERA®為白色至灰白色的水性持續性藥效注射用懸浮液，供臀部肌肉注射使用，其劑量規格包括1,092毫克/3.5毫升與1,560毫克/5毫升paliperidone palmitate，單劑預充填針筒裝。

1.4 藥品外觀

INVEGA HAFYERA®為白色至灰白色的無菌水性持續性藥效肌肉注射用懸浮液，其劑量規格包括1,092毫克與1,560毫克paliperidone palmitate。本品會水解生成700毫克與1,000毫克的活性成分 paliperidone。

2 適應症

6個月型注射劑，用於已使用1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液充分治療至少4個月後，或已使用3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液治療至少一次3個月週期療程後之思覺失調症病人[參見用法用量(3.1)及臨床試驗資料(12)]。

3 用法及用量

3.1 用法用量

- INVEGA HAFYERA® 必須每6個月一次由醫療專業人員以臀部肌肉注射的方式給藥。切勿透過任何其他途徑給藥[參見用法用量(3.1)]。
- 只有在確定已使用下列任一藥物充分治療之後，才可開始使用INVEGA HAFYERA®：
 - 1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液(如INVEGA SUSTENNA®)，簡稱PP1M，每月一次，治療至少4個月；或
 - 3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液(如INVEGA TRINZA®)，簡稱 PP3M，每3個月一次，治療至少一次3個月注射週期療程。
- 關於這些產品的建議劑量，請參見PP1M與PP3M產品的仿單說明。

3.1.1 INVEGA HAFYERA®的建議劑量

從PP1M產品轉換成INVEGA HAFYERA®

INVEGA HAFYERA®的建議起始劑量應以先前的PP1M劑量為依據(參見表1)。應於預定投予下一劑PP1M的時間開始使用INVEGA HAFYERA®。可於預定投予下一劑PP1M之時間點的前後1週內投予INVEGA HAFYERA®。要從PP1M轉換成INVEGA HAFYERA®時，在開始使用INVEGA HAFYERA®之前，即將轉換前的兩個注射週期應使用相同的劑量規格。

表1. 要從PP1M*產品轉換過來之成人病人的INVEGA HAFYERA®起始劑量

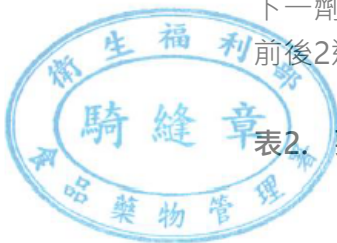
最後一劑PP1M的劑量**	INVEGA HAFYERA®的起始劑量
156毫克	1,092毫克
234毫克	1,560毫克

* PP1M：1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液

** 目前並無與39毫克、78毫克或117毫克劑量之PP1M產品等效的INVEGA HAFYERA®劑量，也尚未進行過相關的研究[參見臨床試驗資料(12)]。

從PP3M產品轉換成INVEGA HAFYERA®

INVEGA HAFYERA®的建議起始劑量應以先前的PP3M劑量為依據(參見表2)。應於預定投予



下一劑PP3M的時間開始使用INVEGA HAFYERA[®]。可於預定投予下一劑PP3M之時間點的前後2週內投予INVEGA HAFYERA[®]。

表2. 要從PP3M*產品轉換過來之成人病人的INVEGA HAFYERA[®]起始劑量

最後一劑PP3M的劑量**	INVEGA HAFYERA [®] 的起始劑量
546毫克	1,092毫克
819毫克	1,560毫克

* PP3M：3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液

** 目前並無與273毫克或410毫克劑量之PP3M產品等效的INVEGA HAFYERA[®]劑量，也尚未進行過相關的研究[參見臨床試驗資料(12)]。

INVEGA HAFYERA[®]的投藥間隔與劑量調整

開始投予INVEGA HAFYERA[®]後即應每6個月注射一次INVEGA HAFYERA[®]。

如果有需要，可依據個人的治療反應與耐受性，每6個月在1,092毫克至1,560毫克的劑量範圍內進行劑量調整。由於INVEGA HAFYERA[®]的作用期間可能較長，調整劑量後的反應可能要數月之後才會顯現出來[參見藥物動力學特性(11)]。

3.1.2 遺漏劑量

投藥時間範圍

為避免遺漏劑量，可於預定的6個月時間點之前2週內或之後3週內為病人進行注射。

遺漏劑量

如果遺漏一劑INVEGA HAFYERA[®]，應採用表3和表4所示的重新開始療程，重新開始使用PP1M產品。

距離上次投藥超過6個月又3週但不到8個月

如果距離上次投予INVEGA HAFYERA[®]的時間已超過6個月又3週但不到8個月，切勿投予下一劑INVEGA HAFYERA[®]。應改為採用表3所示重新開始療程。

表3. 遺漏劑量(超過6個月又3週但不到8個月)後的重新開始療程

表3. 遺漏劑量(超過6個月又3週但不到8個月)後的重新開始療程		
最後一劑INVEGA HAFYERA [®] 的劑量	投予PP1M產品* (注入手臂三角肌)	投予INVEGA HAFYERA [®] (注入臀部肌肉)
	第1天	第1天的1個月後
1,092毫克	156毫克	1,092毫克
1,560毫克	234毫克	1,560毫克

* PP1M：1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液

距離上次投藥達8個月至11個月(含)

如果距離上次投予INVEGA HAFYERA[®]的時間已達8個月至11個月(含)，切勿投予下一劑INVEGA HAFYERA[®]。應改為採用表4所示重新開始療程。

表4. 遺漏劑量(超過8個月至11個月)後的重新開始療程

表4. 遺漏劑量(超過8個月至11個月)後的重新開始療程			
最後一劑INVEGA HAFYERA [®] 的劑量	投予PP1M產品* (注入手臂三角肌)		投予INVEGA HAFYERA [®] (注入臀部肌肉)
	第1天	第8天	第8天的1個月後
1,092毫克	156毫克	156毫克	1,092毫克
1,560毫克	156毫克	156毫克	1,560毫克

* PP1M：1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液

距離上次投藥超過11個月

如果距離上次投予INVEGA

HAFYERA®的時間已超過11個月，應使用PP1M產品重新開始治療，治療的方式請參見該產品仿單說明。然後可於病人使用該PP1M產品充分治療至少4個月後重新開始使用INVEGA HAFYERA®。

3.1.3 與Risperidone併用或與口服用的Paliperidone併用

由於paliperidone是risperidone的主要活性代謝物，因此，當INVEGA HAFYERA®與risperidone或口服用paliperidone長期併用時應謹慎。INVEGA HAFYERA®與其他抗精神病藥物併用的安全性資料相當有限。

3.2 調製方式

3.2.1 準備與投藥指示

- 僅可由醫療照護人員進行準備與投藥。
- 請詳閱下文的準備與投藥指示，並考慮參閱單獨的醫療照護人員「使用指示」中的準備與投藥考量。
- 僅供臀部肌肉注射使用。切勿透過任何其他途徑注射給藥。做為一項通用預防措施，請務必戴上手套。
- 投藥前應先檢視INVEGA HAFYERA®是否有異物及變色的現象。
- 切勿與任何其他產品或溶劑混合使用。
- 振搖之後，INVEGA HAFYERA®應為均勻、濃厚且呈乳白色的懸浮液。
- 切勿使用PP1M或PP3M產品中的針頭或其他市售針頭，以降低發生阻塞的風險。
- 應小心避免不慎注入血管。應一次注射全部劑量；切勿將一劑分成數次施打。應緩慢注入上外側四分之一的臀部肌肉深部。後續的注射應交替使用兩側的臀部肌肉。

給藥不完全(Incomplete Administration)

- 適當振搖可降低注射不完全的可能性。貯存時，以水平方向放置包裝盒可增進此高度濃縮產品的重新懸浮能力[參見包裝及儲存(13)]。
- 請遵循準備與投藥指示中的完整說明，以避免注射不完全。
- 萬一給藥不完全時，切勿重新將針筒中剩餘的劑量注入體內，也不要另外注射一劑INVEGA HAFYERA®。
- 應密切監測病人的狀況，並在臨床適合的情況下口服投予paliperidone補充劑量，直到下一個預定的6個月一次的INVEGA HAFYERA®注射時間。關於這些產品的建議劑量，請參見口服用paliperidone產品的仿單說明。

每6個月注射一次



事前準備

給藥

薄壁安全針頭

INVEGA HAFYERA® (paliperidone palmitate)

針筒頂蓋朝上，**非常快速地**振搖針筒至少15秒，休息片刻，然後再次振搖15秒。
僅供臀部肌肉注射使用。

和1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液(如INVEGA SUSTENNA®)相比較，INVEGA HAFYERA®必須更快速地振搖更長的時間。

INVEGA HAFYERA®必須由醫療專業人員一次施打全部劑量。切勿將一劑分成數次施打。
INVEGA HAFYERA®僅供臀部肌肉注射使用。應緩慢注入肌肉深部，並小心避免注入血管。

INVEGA HAFYERA®應每6個月注射一次。

薄壁安全針頭乃是專為INVEGA HAFYERA®所設計的針頭。因此，僅可使用INVEGA HAFYERA®懸浮液注射套組中所提供的針頭。



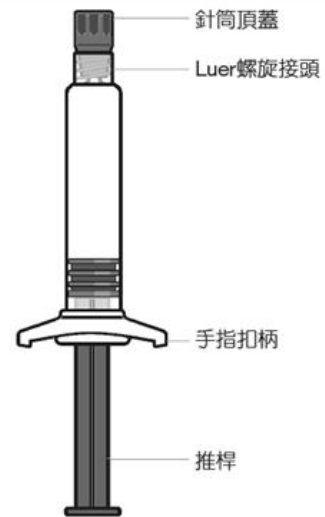
注射包內容物 預充填針筒

薄壁安全針頭



20G × 1½"

僅可使用本注射套組中
所提供的針頭



1. 注射前的準備工作：本品為高度濃縮的產品，必須以特定的步驟使藥物重新懸浮

以針筒頂蓋朝上的方式握住針筒



非常快速地振搖針筒至少15秒，
休息片刻，然後再次振搖15秒
為確保完全重新懸浮，振搖針筒
時請：

- **非常快速地**小幅上下振搖
- 放鬆手腕

如果在注射之前已經超過
5分鐘，請以針筒頂蓋
朝上的方式再次**非常快速地**
振搖針筒**至少30秒**，
使藥物重新懸浮。

振搖後立即進行下一個步驟。





檢查懸浮液是否含有固態產品



混合均勻



- 均勻、濃厚且呈乳白色
- 看到氣泡是正常現象

未混合均勻



- 針筒邊緣及頂端有固態產品
- 混合不均勻
- 稀薄液體

產品可能會造成阻塞。以針筒頂蓋朝上的方式，**非常快速地**振搖針筒至少15秒，休息，然後再次振搖15秒。

打開針頭包裝

撕開包裝封膜。
將包裝連同裡面的針頭放在一個乾淨的平面上。



移除針筒頂蓋與安裝針頭

以針筒頂蓋朝上的方式握住針筒。
扭轉並拉出頂蓋。
握住針筒的luer螺旋接頭。以順時針方向輕輕旋轉的方式將其轉入安全針頭。



將推桿往後拉 垂直握住針筒。

將推桿輕輕往後拉，藉以清除針筒頂端的任何固態產品。這樣在注射期間會較容易推動推桿。



移除氣泡

小心推動推桿，直到針頭尖端流出一滴液體。

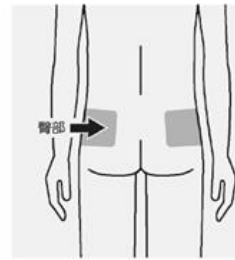




2. 緩慢注射全部內容物並進行確認

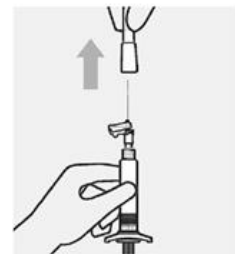
選擇並清潔臀部注射部位

用一塊酒精棉擦拭臀部注射部位並等候乾燥。
清潔之後，切勿觸摸、搥風或吹注射部位。



移除針頭護套

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



緩慢注射並進行確認

以緩慢、穩定、一致的力量將推桿推到底。這大約需要**30秒**。

如果您感覺到阻力，請繼續推動推桿。這是正常現象。

當針頭還在肌肉中時，
確認針筒中的全部內容物都已注入體內。

將針頭自肌肉中移出。



3. 注射完成之後

針頭保護系統

注射完成後，利用您的拇指或一個平坦的表面將針頭封鎖在安全裝置中。

當聽到「卡嗒」的聲音時，即表示針頭保護系統已完全產生作用。



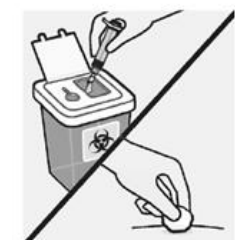
正確丟棄處理與檢查注射部位

請將針筒棄入經過認證的尖銳廢棄物收集容器中。

注射部位可能會出現少量的血液或液體。用棉球或紗布壓在皮膚上，直到任何出血現象停止。

切勿揉擦注射部位。

如果需要，可以在注射部位貼一塊繃帶。



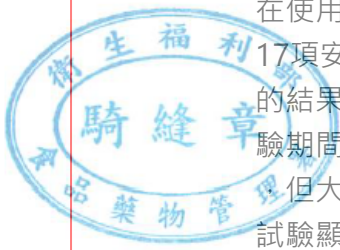
4 禁忌

INVEGA HAFYERA[®]禁用於已知對paliperidone或risperidone過敏，或是對INVEGA HAFYERA[®]配方中之任一賦形劑過敏的病人。在使用risperidone及使用paliperidone治療的病人中曾有發生過敏反應的報告，包括嚴重過敏性反應與血管性水腫。Paliperidone palmitate會轉化成paliperidone，而paliperidone也是risperidone的代謝物之一。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 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。針對17項安慰劑對照試驗(為期10週)，其中大部分的病人都使用非典型抗精神病藥物，進行分析的結果顯示，藥物治療組中的死亡風險為安慰劑組的1.6至1.7倍。在一項典型的10週對照試驗期間中，藥物治療組的死亡率約為4.5%，而安慰劑組則約為2.6%。雖然致死原因非常多，但大部分的死亡病例顯示可歸因於心血管病變(如心臟衰竭、猝死)或感染(如肺炎)。觀察性試驗顯示，與使用非典型抗精神病藥物治療相同，使用傳統抗精神病藥物治療也可能會升高死亡率。目前還不清楚這些觀察性試驗中的死亡率升高現象可歸因於抗精神病藥物或某些病人特質的程度。INVEGA HAFYERA®並未被核准用於治療失智症相關精神病[參見加框警語及警語/注意事項(5.1.2)]。

5.1.2 發生於失智症相關精神病老年病人的腦血管不良反應，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，用藥組腦血管不良反應(腦血管意外與暫時性腦缺血發作)及死亡的發生率高於使用安慰劑治療的受試者。目前尚未進行過任何針對老年失智症病人使用口服paliperidone、1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液、3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液或INVEGA HAFYERA®的研究。這些藥物也未被核准用於治療失智症相關精神病病人[參見加框警語及警語/注意事項(5.1.1)]。

5.1.3 抗精神病藥物惡性症候群(Neuroleptic Malignant Syndrome)

曾有在使用抗精神病藥物(包括paliperidone)期間伴隨發生抗精神病藥物惡性症候群(NMS)的報告，這是一種可能致命的複合症狀。

NMS的臨床表現包括高燒、肌肉僵硬、心智狀態改變(包括譫妄)、以及自律神經失調(脈搏或血壓失調、心跳過速、發汗與心律不整)。其他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。

如果懷疑發生NMS，應停用INVEGA HAFYERA®，並施以症狀治療和監測。

5.1.4 QT間期延長

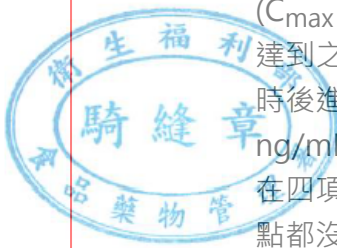
Paliperidone會使校正後QT (QTc)間期略為延長。應避免將paliperidone與其他已知會延長QTc的藥物併用，包括第1A類(如quinidine、procainamide)或第III類(如amiodarone、sotalol)的抗心律不整藥物、抗精神病藥物(如chlorpromazine、thioridazine)、抗生素(如gatifloxacin、moxifloxacin)、或是任何其他類已知會延長QTc間期的藥物。Paliperidone亦應避免用於併有先天性長QT間期症候群的病人，以及有心律不整病史的病人。

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心室心搏過速(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)併用其他會延長QTc間期的藥物；以及(4)有先天性的QT間期延長現象。

有一項針對成人病人使用口服paliperidone的雙盲、活性藥物對照性(單劑量moxifloxacin 400毫克)多中心完全QT研究(Thorough QT study)，以及使用1個月型paliperidone palmitate注射劑所進行的四項固定劑量療效研究與一項維持治療研究，曾評估過paliperidone對QT間期的影響。

在完全QT研究(Thorough QT study)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paliperidone治療組(n=50)減去安慰劑組的QTcLD (利用族群特異性線性推衍法以心跳速率校正後的QT間期)平均較基線期增加了12.3毫秒(90%

CI：8.9；15.6)。這種8毫克劑量之立即釋出型paliperidone的平均穩定狀態尖峰血中濃度



($C_{max\ ss} = 113\text{ ng/mL}$)約為在臀部肌注射最大建議劑量1,560毫克之INVEGA HAFYERA[®]所達到之暴露量(平均 $C_{max\ md} = 89.3\text{ ng/mL}$)的1.3倍。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毫克立即釋外型口服用paliperidone治療組($C_{max\ ss} = 35\text{ ng/mL}$)減去安慰劑組的QTcLD增加了6.8毫秒(90%CI: 3.6 ; 10.1)。

在四項以1個月型paliperidone palmitate注射劑所進行的固定劑量療效研究中，在任何時間點都沒有任何受試者的QTcLD變化超過60毫秒，也沒有任何受試者的QTcLD值>500毫秒。在維持治療研究中，無受試者的QTcLD變化>60毫秒，只有一位受試者的QTcLD值達到507毫秒 (Bazett氏QT修正間期[QTcB]值為483毫秒)；後面這位受試者的心跳速率為每分鐘45次。

在針對思覺失調症病人所進行的INVEGA HAFYERA[®]隨機、雙盲、活性藥物對照試驗中，在雙盲階段有2位(0.4%) INVEGA HAFYERA[®]治療組的受試者和2位(0.9%) PP3M治療組的受試者出現QTcLD超過60毫秒的現象。在這項研究的任何時間點皆無受試者的QTcLD值>480毫秒。

5.1.5 遲發性運動異常(Tardive Dyskinesia)

使用抗精神病藥物治療的病人可能會發生遲發性運動異常，這是一種潛在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運動異常的潛在可能性是否不相同。

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，似乎會隨著治療的持續時間及總累積劑量而升高。此症候群可能會在治療相對較短的時間之後發生，即便是使用低劑量。此症候群也可能會在停止治療之後發生。

遲發性運動異常在停用抗精神病藥物之後或可部份緩解或完全緩解。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 HAFYERA[®]時應採取最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已知可對抗精神病藥物產生反應之慢性病人。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。

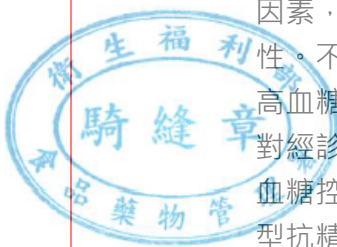
使用INVEGA HAFYERA[®]治療的病人如果出現遲發性運動異常的徵兆或症狀，應考慮停藥。應考慮到INVEGA HAFYERA[®]的長效特性。不過，有些出現此症候群的病人可能仍須使用INVEGA HAFYERA[®]治療。

5.1.6 代謝變化

使用非典型抗精神病用藥會與代謝改變有關，可能會增加心血管/腦血管風險。這些代謝改變包含高血糖、血脂異常與體重增加。這類藥物均會產生一些代謝改變，而每一種藥都有其特殊的風險特質。

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有發生高血糖或糖尿病的報告，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，而非臨床試驗。在使用INVEGA HAFYERA[®]治療的臨床試驗受試者中曾有發生高血糖及糖尿病的報告。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反應之間的關聯性。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反應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測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緩解；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。

從使用INVEGA HAFYERA[®]治療思覺失調症病人的隨機、雙盲、活性藥物對照試驗中所獲得的資料如表5所示。

表5. 使用INVEGA HAFYERA[®]治療思覺失調症病人之隨機、雙盲、活性藥物對照試驗中的空腹血糖變化

病人總數*	PP3M ¹ N=195	INVEGA HAFYERA [®] N=423
從正常變成偏高	3%	4%
從葡萄糖耐受不良變成偏高	4%	5%
從正常/葡萄糖耐受不良變成偏高	7%	9%
從<126 mg/dL變成≥140 mg/dL	4%	5%
從<126 mg/dL變成≥200 mg/dL	0	1%
從<126 mg/dL變成≥300 mg/dL	0	<1%

¹ PP3M – 3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液。

(a) 有成對空腹數據(基線值與任何基線期後檢測值)的受試者人數。

採用換算係數(1 mg/dL=0.05551 mmol/L)，the ADA設定的範圍如下：

正常：<100 mg/dL (<5.551 mmol/L)

不良：≥100 mg/dL (≥5.551 mmol/L)至<126 mg/dL (<6.994 mmol/L)

偏高：≥126 mg/dL (≥6.994 mmol/L)

126 mg/dL=6.994 mmol/L；140 mg/dL=7.771 mmol/L；200 mg/dL=11.102 mmol/L；300 mg/dL=16.653 mmol/L

血脂異常

曾在使用非典型抗精神病藥物治療的病人中觀察到不良的血脂變化。

從使用INVEGA HAFYERA[®]治療思覺失調症病人的隨機、雙盲、活性藥物對照試驗中所獲得的血脂參數變化如表6所示。

表6. 使用INVEGA HAFYERA[®]治療思覺失調症病人之隨機、雙盲、活性藥物對照試驗之雙盲階段中的空腹血脂變化

	PP3M ¹ N=194	INVEGA HAFYERA [®] N=423
空腹膽固醇(mg/dL)		
從<200 mg/dL變成≥240 mg/dL	2 (1%)	3 (0.7%)
空腹HDL膽固醇(mg/dL)		
從≥40 mg/dL變成<40 mg/dL	28 (14%)	55 (13%)
空腹LDL膽固醇(mg/dL)		
從<100 mg/dL變成≥160 mg/dL	1 (0.5%)	2 (0.5%)
空腹三酸甘油酯(mg/dL)		
從<150 mg/dL變成≥200 mg/dL	22 (11%)	22 (5%)

¹ PP3M – 3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液。

在各項空腹參數中，都是將雙盲階段有基線期(DB)記錄也有任何基線期(DB)後記錄的受試者納入分母。

體重變化

曾在使用非典型抗精神病藥物期間觀察到體重增加的現象。建議進行臨床體重監測。在INVEGA HAFYERA[®]的隨機、雙盲、活性藥物對照性臨床研究中，雙盲階段的整體平均體重

變化和PP3M大致相當。

5.1.7 直立性低血壓與暈厥

由於paliperidone具有 α -腎上腺阻斷作用，因此可能會使某些病人發生直立性低血壓及暈厥的反應。

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 HAFYERA[®]時應謹慎。對容易發生低血壓的病人，應考慮監測身體直立時的生命徵象。

5.1.8 跌倒

使用抗精神病藥物(包括paliperidone palmitate)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。

5.1.9 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

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及嗜中性白血球減少症的報告，且被認定和抗精神病藥物(包括INVEGA HAFYERA[®])有時序上的相關性。也曾有發生顆粒性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)/絕對嗜中性白血球計數(ANC)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/ANC偏低現象或有藥物誘發性白血球減少症/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)。這類病人如果在沒有其他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 HAFYERA[®]。

對發生臨床上明顯之嗜中性白血球減少症的病人，應監測是否出現發燒或其他感染的症狀或徵兆，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 HAFYERA[®]，並針對其WBC進行追蹤，直到恢復正常為止。

5.1.10 高泌乳激素血症

和其他會拮抗多巴胺D₂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他的抗精神病藥物高。

不論病因為何，高泌乳激素血症都可能抑制下視丘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，曾發生溢乳、閉經、男性女乳症及陽萎的報告。長期存在的高泌乳激素血症在伴有性腺功能減退問題的情況下，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開立這些藥物時，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、乳腺與胰島細胞腫瘤(乳腺腺癌、腦下垂體腺瘤

與胰臟腺瘤)的發生率有升高的現象 [參見非臨床毒理學(10.3.1)]。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。

男性受試者中的泌乳激素濃度中位數在整個開放標示階段與雙盲階段都維持相對穩定的狀態，女性受試者中的泌乳激素濃度中位數則有升高的現象。在雙盲階段中，INVEGA HAFYERA[®]組與PP3M組的泌乳激素濃度中位數在投藥後都持續升高，並於第6個月和第12個月(雙盲階段結束)回復到基線期的濃度。

在雙盲階段，INVEGA HAFYERA[®]組與PP3M組的男性(35% vs 36%)和女性(29% vs 30%)受試者中都有相近比例的受試者呈現與維持階段基礎值之參考範圍(男性 >13.13 ng/mL，女性 >26.72 ng/mL)相關的泌乳激素濃度。在INVEGA HAFYERA[®]組中，有14位女性(2.9%)和4位男性(0.8%)出現可能與泌乳激素相關的不良反應，在PP3M組中則有6位女性(2.7%)和1位男性 (0.4%)出現可能與泌乳激素相關的不良反應。

5.1.11 癲癇發作

在6個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液的雙盲活性藥物對照試驗中，並無任何發生癲癇發作或痙攣反應的報告，在PP3M的長期維持治療試驗中也沒有任何這類報告。在以PP1M所進行的樞紐臨床研究中(包括四項針對思覺失調症病人所進行的固定劑量、雙盲、安慰劑對照研究)，使用PP1M治療的受試者有<1% (1/1293)發生痙攣(convulsion)不良事件，在使用安慰劑治療的受試者中則有<1% (1/510)發生大發作痙攣(grand mal convulsion)。

和其他的抗精神病藥物一樣，對有癲癇發作病史或併有其他可能會降低癲癇發作閾值之狀況的病人，應謹慎使用INVEGA HAFYERA[®]。會降低癲癇發作閾值的狀況可能在65歲以上的病人中較普遍。

5.1.12 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食道異物吸入肺部的報告。對有發生吸入性肺炎之風險的病人，應謹慎使用INVEGA HAFYERA[®]與其他的抗精神病藥物。

5.1.13 陰莖異常勃起

在INVEGA HAFYERA[®]的臨床試驗中曾通報1例 (0.2%) 發生陰莖異常勃起的病例。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。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。嚴重的陰莖異常勃起可能需要外科治療。

5.1.14 干擾體溫調節

抗精神病藥物會干擾身體降低核心體溫的能力。對處於可能會促使核心體溫升高之狀態(如劇烈運動、暴露於極度高溫、同時使用具抗膽鹼激性作用的藥物、或是容易脫水)的病人，開立INVEGA HAFYERA[®]時應給予適當的照護。

5.2 藥物濫用及依賴性

5.2.1 管制物質

INVEGA HAFYERA[®] 含有paliperidone，此成分並不屬於管制物質。

5.2.2 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。

5.2.3 依賴性

目前尚未曾系統性地針對動物或人類研究過paliperidone發生耐藥性或身體依賴性的可能性

5.3 操作機械能力

5.3.1 認知與行動能力可能會減弱

在使用INVEGA HAFYERA[®]治療的病人中曾有發生嗜睡與鎮靜等不良反應的報告[參見不良反應(8.2)]。抗精神病藥物(包括INVEGA HAFYERA[®])可能會減弱判斷、思考或行動的能力。應告誡病人避免從事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。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

在第三孕期於母體內曾接觸到抗精神病藥物的新生兒可能會出現錐體外症狀及/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(參見試驗資料)。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 HAFYERA[®])都會使母親面臨風險(參見臨床考量)。曾在投予單劑3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液18個月後之成人受試者的血漿中檢出paliperidone [參見藥物動力學特性(11)]。於懷孕前或懷孕期間之任何時間點投予INVEGA HAFYERA[®]的臨床效益仍然不明。

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至4%與15至20%。

在動物生殖研究中，於器官發育期間對懷孕大鼠肌肉注射paliperidone palmitate或對懷孕的大鼠及兔子口服投予 paliperidone 之後，並未在仔代身上發現任何治療相關影響。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(參見動物試驗資料)。

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

在第三孕期於母體內曾接觸到抗精神病藥物(包括INVEGA HAFYERA[®])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。應監測新生兒是否出現錐體外症狀及/或戒斷症狀，並針對症狀採取適當的處置措施。有些新生兒不需特別治療即於數小時或數天內復原，有些則可能需要時間較長的住院治療。

試驗資料

人體試驗資料

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。

動物試驗資料

目前尚未針對6個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液進行過任何發育毒性研究。

對懷孕大鼠於器官發育期間肌肉注射劑量最高達250毫克/公斤的1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液(以 mg/m^2 體表面積為比較基礎，相當於1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液之MRHD [234毫克]的~10倍)之後，並未在仔代身上發現任何治療相關影響。

在動物生殖研究中，對懷孕的大鼠及兔子於器官發育期間口服投予劑量最高達口服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代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，所生下的仔代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，仔代胎兒的大腦有神經細胞死亡增加的現象；仔代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)曾發生仔代死亡；目前並不確知這些死亡是對胎兒或仔代直接造成影響所致，或是對母鼠造成影響所致。

6.2 哺乳

風險摘要

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、顫動及錐體外症狀的報告(參見臨床考量)。曾在投予單劑3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液18個月後之成人受試者的血漿中檢出paliperidone。此項發現對餵哺母乳之嬰兒的臨床意義仍然不明[參見藥物動力學特性(11)]。應將餵哺母乳對發育與健康的效益和母親對INVEGA HAFYERA®的臨床需求及餵哺母乳之嬰兒因暴露於INVEGA HAFYERA®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 HAFYERA®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)。

6.3 有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 HAFYERA[®]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/注意事項(5.1.10)]。

6.4 小兒

對18歲以下之病人使用INVEGA HAFYERA[®]的安全性及有效性尚未確立。INVEGA HAFYERA[®]並不建議用於兒童病人，因為其不良事件的持續時間可能較長。在口服用paliperidone的臨床試驗中，肌張力異常、運動機能亢進、顫抖及帕金森氏症在青少年族群中的發生率明顯高於成人研究中的發生率。

幼年動物研究

目前尚未針對6個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液進行過任何幼年動物研究。

在一項對幼鼠於出生後24至73天期間每天口服投予paliperidone的試驗中，學習與記憶的測驗結果有可逆轉的能力減弱現象(僅見於雌鼠)，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)和投予12毫克/日之劑量的人類青少年相當。在最高試驗劑量(2.5毫克/公斤/日)下，在神經行為或生殖發育方面皆未發現任何其他具一致性的影響，此劑量所達到的paliperidone血中濃度相當於人類青少年的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/日的risperidone (在動物和人類體內都會廣泛代謝成paliperidone)。骨骼長度及骨密度都有降低的現象，無影響劑量為0.31毫克/公斤/日，此劑量所達到的血中濃度(AUC；risperidone加paliperidone)與人類兒童及青少年服用MRHD劑量之risperidone時所達到者相當。此外，雄性與雌性動物在所有劑量下都有性成熟延遲的現象。在經過為期12週的停藥恢復期之後，雌性動物中的上述影響都呈現極低的可逆性或完全不具可逆性。

6.5 老年人

由於INVEGA HAFYERA[®]的臨床研究並未收錄足夠的65歲(含)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。其他見於報告的臨床經驗皆未發現老年病人與較年輕的病人間存有任何治療反應方面的差異。

本品主要都是經由腎臟排出體外，在腎功能不全的病人中會出現廓清率降低的現象[參見藥物動力學特性(11)]。由於老年病人較可能併有腎功能降低的問題，因此INVEGA HAFYERA[®]不建議用於輕度、中度或重度腎功能不全的老年病人[參見用法用量(3.1)和特殊族群注意事項(6.7)]。

6.6 肝功能不全

目前尚未進行過對肝功能不全病人使用INVEGA HAFYERA[®]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不全的病人，並不須調整劑量。目前尚未進行過對重度肝功能不全病人使用paliperidone的研究[參見藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

INVEGA HAFYERA[®]不建議用於輕度、中度或重度腎功能不全(肌酸酐廓清率<90毫升/分鐘)的病人，因INVEGA HAFYERA[®]之劑量規格無法提供此類病人所須的調整劑量[參見藥物動力學特性(11)]。

6.8 其他族群

罹患帕金森氏症或路易氏體型失智症的病人

罹患帕金森氏症或路易氏體型失智症的病人對INVEGA HAFYERA®的感受性可能會增強。其表現包括意識混亂、遲鈍、姿態不穩並經常跌倒、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。

7 交互作用

7.1 會與INVEGA HAFYERA®發生臨床重要交互作用的藥物

由於paliperidone palmitate會水解成paliperidone，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。此外，也應考慮到INVEGA HAFYERA®的6個月投藥間隔與半衰期[參見藥物動力學特性(11)]。表7所示為INVEGA HAFYERA®的臨床重要藥物交互作用。

表7. INVEGA HAFYERA®的臨床重要藥物交互作用

表7. INVEGA HAFYERA®的臨床重要藥物交互作用	
中樞作用藥物及酒精	
臨床原理	基於INVEGA HAFYERA®主要對中樞神經系統(CNS)作用，因此，與中樞作用藥物及酒精併用時，可能會調變INVEGA HAFYERA®的CNS作用。
臨床建議	INVEGA HAFYERA®與其他中樞作用藥物及酒精併用時應小心。
可能會引發直立性低血壓的藥物	
臨床原理	由於INVEGA HAFYERA®可能會引發直立性低血壓，因此，將INVEGA HAFYERA®與其他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/注意事項(5.1.7))。
臨床建議	對容易發生低血壓的病人，應監視身體直立時的生命徵象(參見警語/注意事項(5.1.7))。
強效的CYP3A4及P-gp誘導劑	
臨床原理	將INVEGA HAFYERA®與強效的CYP3A4及P-gp誘導劑合併使用可能會降低paliperidone的暴露量(參見藥物動力學特性(11))。
臨床建議	在INVEGA HAFYERA®的6個月投藥間隔期間應盡可能避免使用CYP3A4及/或P-gp的誘導劑。如果必須投予強效的誘導劑，應考慮使用paliperidone持續性藥錠來控制病人的病情(參見用法用量(3.1))。
範例	carbamazepine, rifampin, or St. John's Wort
Levodopa及其他多巴胺作用劑	
臨床原理	Paliperidone可能會拮抗levodopa及其他多巴胺作用劑的作用。
臨床建議	在臨床適當的情況下監視並控制病人的病情。

7.2 不會與INVEGA HAFYERA®發生任何臨床重要交互作用的藥物

根據口服用paliperidone的藥物動力學研究，與valproate合併投予時，並不須調整INVEGA HAFYERA®的劑量[參見藥物動力學特性(11)]。此外，與INVEGA HAFYERA®併用時，也不須調整valproate的劑量[參見藥物動力學特性(11)]。

鋰鹽與INVEGA HAFYERA®之間不太可能會發生藥物動力學交互作用。

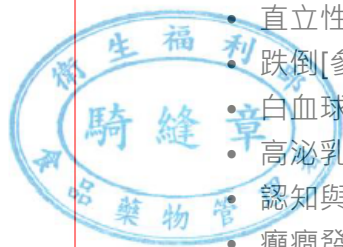
一般並不認為paliperidone會和透過細胞色素P450同功酵素代謝的藥物發生具臨床重要性的藥物動力學交互作用。體外研究顯示，CYP2D6與CYP3A4可能涉及paliperidone的代謝；不過，並無任何體內研究的證據顯示這些酵素的抑制劑會明顯影響paliperidone的代謝。Paliperidone並非CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9與CYP2C19的作用受質，因此不太可能會與這些同功酵素的抑制劑或誘導劑發生交互作用[參見藥物動力學特性(11)]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以下的不良反應在本仿單的其他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/注意事項(5.1.1)]
- 發生於失智症相關精神病老年病人的腦血管不良反應，包括中風[參見警語/注意事項(5.1.2)]
- 抗精神病藥物惡性症候群[參見警語/注意事項(5.1.3)]
- QT間期延長[參見警語/注意事項(5.1.4)]
- 遲發性運動異常[參見警語/注意事項(5.1.5)]
- 代謝變化[參見警語/注意事項(5.1.6)]



- 直立性低血壓與暈厥[參見警語/注意事項(5.1.7)]
- 跌倒[參見警語/注意事項(5.1.8)]
- 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/注意事項(5.1.9)]
- 高泌乳激素血症[參見警語/注意事項(5.1.10)]
- 認知與行動能力可能會減弱[參見警語/注意事項(5.3)]
- 癲癇發作[參見警語/注意事項(5.1.11)]
- 吞嚥困難[參見警語/注意事項(5.1.12)]
- 陰莖異常勃起[參見警語/注意事項(5.1.13)]
- 干擾體溫調節[參見警語/注意事項(5.1.14)]

8.2 臨床試驗經驗

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。

受試者的曝藥情形

本節所陳述的資料係源自以INVEGA HAFYERA[®]和3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液所進行的隨機、雙盲、活性藥物對照試驗。在雙盲階段，有478位病人在隨機分組後於12個月期間接受2個注射週期之INVEGA HAFYERA[®]的治療。在雙盲階段，INVEGA HAFYERA[®]治療組的曝藥時間平均值(SD)為329.8 (86.97)天，PP3M治療組則為336.4 (80.89)天：

雙盲、活性藥物對照性臨床試驗中的不良反應

常見的不良反應：在INVEGA HAFYERA[®]臨床試驗中最常見的不良反應(在雙盲階段的發生率至少為5%)為上呼吸道感染、注射部位反應、體重增加、頭痛、以及帕金森氏症。

因發生不良反應而停止治療：在INVEGA HAFYERA[®]臨床試驗的雙盲階段，有1.3%的INVEGA HAFYERA[®]治療組受試者及0.4%的3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液治療組受試者因發生不良反應而停藥。

在接受INVEGA HAFYERA[®]治療之病人中的發生率達2% (含)以上的不良反應：表8列出了在INVEGA HAFYERA[®]臨床試驗中所通報的不良反應。

表8. 在針對思覺失調症病人所進行之隨機、雙盲、活性藥物對照試驗的雙盲階段，在接受INVEGA HAFYERA[®]治療之病人中的發生率達2%(含)以上的不良反應

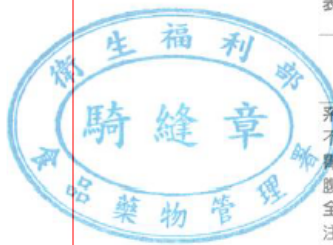


表8. 在針對思覺失調症病人所進行之隨機、雙盲、活性藥物對照試驗的雙盲階段，在接受INVEGA HAFYERA®治療之病人中的發生率達2% (含)以上的不良反應

系統器官類別 不良反應	雙盲	
	PP3M [†] (N=224) %	INVEGA HAFYERA® (N=478) %
腸胃消化系統異常		
腹瀉*	1	2
全身性疾患與投藥部位症狀		
注射部位反應*	5	11
感染與寄生蟲感染		
上呼吸道感染*	13	12
泌尿道感染	1	3
代謝與營養方面異常		
體重增加	8	9
肌肉骨骼與結締組織方面異常		
背痛*	1	3
肌肉骨骼痛*	1	3
神經系統異常		
靜坐不能*	4	4
頭痛	5	7
錐體外症狀*	5	7
精神方面異常		
精神病*	3	3
焦慮	0	3
失眠*	2	3

[†] PP3M - 3個月型paliperidone palmitate持續性亞微注射用懸浮液。

* 下列術語為綜合性術語：

腹瀉包括：腹瀉、感染性腹瀉。

注射部位反應包括：注射部位反應、注射部位不適、注射部位紅斑、注射部位出血、注射部位硬化、注射部位結節、注射部位水腫、注射部位疼痛、注射部位腫脹。

體重增加包括：體重增加、身體質量指數升高、肥胖、腰圍增加。

上呼吸道感染包括：上呼吸道感染、鼻咽炎、咽炎、鼻炎、病毒性咽炎、病毒性上呼吸道感染。

背痛包括：背痛、頸部疼痛、脊椎疼痛。

肌肉骨骼痛包括：肌肉骨骼痛、肌肉骨骼性胸痛、肌痛、四肢疼痛。

靜坐不能包括：靜坐不能、不寧腿症候群、坐立不安。

錐體外症狀包括：眼瞼痙攣、運動遲緩、流口水、運動異常、肌張力異常、運動機能減退、肌肉骨骼僵硬、肌肉僵硬、肌肉痙攣、眼球上吊、帕金森氏症、帕金森氏症靜止性顫抖、臉部表情減少、遲發性運動異常。

失眠包括：失眠、入睡困難、易醒。

精神病包括：急性精神病、妄想、關係妄想、幻覺(幻聽)、精神病疾患、精神病症狀、以及思覺失調症。

人口統計學差異

針對INVEGA HAFYERA®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安全性會單純因為年齡、性別或種族而出現差異。

錐體外症狀(EPS)

獲自隨機、雙盲、活性藥物對照試驗的數據可提供EPS方面的資訊。有數種方法曾被應用於評估

EPS：(1)廣泛用於評估帕金森氏症的Simpson-Angus評估量表總分，(2)用於評估靜坐不能的Barnes靜坐不能量表整體臨床評估分數，(3)用於評估運動異常的異常不自主運動量表評分，(4)使用抗膽鹼激性藥物治療EPS (表9)，以及(5)自發通報EPS的發生率(表10)。

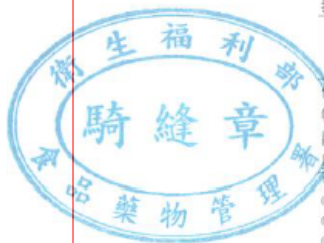


表9. 依各評估量表之發生率及使用抗膽鹼性藥物治療之情形進行評估的錐體外症狀(EPS)

	PP3M ¹ (N=224) %	INVEGA HAFYERA [®] (N=478) %
使用抗膽鹼性藥物 ^(a)	13	15
帕金森氏症 ^(b)	6	7
靜坐不能 ^(c)	3	3
異動症 ^(d)	1	1

¹ PP3M –3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液

^(a) 在雙盲階段使用抗EPS藥物

^(b) Simpson-Angus量表總分>0.3的受試者比例(總分的定義為各評估項目之評分總和除以評估項目數目的結果)

^(c) Barnes靜坐不能量表整體臨床評估分數≥2的受試者比例

^(d) 在異常不自主運動量表的前七個評估項目中有任一項目的評分≥3，或在前七個評估項目中有任兩個(含)以上之項目的評分≥2的受試者比例

註：百分比的計算係以各治療組之DB安全性分析中的受試者人數為基礎。

表10. 錐體外症狀(EPS)相關事件，依MedDRA的代表術語分列

EPS類別	PP3M ¹ (N=224) %	受試者比例 雙盲階段 INVEGA HAFYERA [®] (N=478) %
發生EPS相關不良事件的 整體受試者比例	9	10
帕金森氏症	4	5
運動機能亢進	4	4
顫抖	0	<1
異動症	1	2
肌張力異常	1	1

¹ PP3M –3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液。

帕金森氏症類的事件包括：運動遲緩、流口水、運動機能減退、肌肉僵硬、肌肉骨骼僵硬、帕金森氏症、帕金森氏症靜止性顫抖、臉部表情減少

運動機能亢進類的事件包括：靜坐不能、坐立不安、不寧腿症候群。

異動症類的事件包括：異動症、肌肉抽動、遲發性運動異常

肌張力異常類的事件包括：眼瞼痙攣、肌張力異常、肌肉痙攣、眼球上吊

肌張力異常

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)舌頭突出的現象。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。

疼痛評估與局部注射部位反應

注射部位的研究人員評估結果。在雙盲階段，曾在13%的INVEGA HAFYERA[®]組受試者和9%的PP3M組受試者中觀察到硬化、發紅和腫脹的現象。在雙盲階段，在INVEGA HAFYERA[®]治療組的受試者中，研究人員評估結果為觸痛的比例較3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液治療組高(31% vs. 19%)。具活性的INVEGA HAFYERA[®]是在雙盲階段基線期與第6個月給藥，而安慰劑則是在其他注射時間給藥。

注射部位疼痛的受試者評估結果。在開放標示階段終點時，兩個治療組在0至100之量表中的注射疼痛受試者評估平均分數都約為16，在雙盲階段終點時都約為5。

在INVEGA HAFYERA[®]的臨床試驗評估期間曾經發現的其他不良反應

下列額外的不良反應乃是在隨機、雙盲、活性藥物對照試驗中所發現的不良反應。下列不良反應未包含：1)已列於上文表格中或本仿單其他段落的反應，2)與藥物相關性極小的反應，3)經常見以至無參考價值的反應，4)未被認為具有重要臨床意義的反應。

血液與淋巴系統異常：貧血

心臟方面異常：心搏徐緩、心跳過速

耳朵及內耳方面異常：眩暈

胃腸消化系統異常：便秘、噁心、嘔吐

全身性疾患與投藥部位症狀：疲倦

肝膽方面異常：轉胺酶升高

感染與寄生蟲感染：膀胱炎、呼吸道感染、扁桃腺炎

代謝與營養方面異常：食慾降低、食慾增加、體重減輕

精神方面異常：憂鬱

生殖系統及乳房發生異常：乳房疼痛、月經失調

皮膚與皮下組織發生異常：皮疹

血管異常：高血壓

在1個月型與3個月型PaliperidonePalmitate持續性藥效注射用懸浮液之臨床試驗中所通報的其他不良反應

下列為在1個月型與3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液之臨床試驗中曾通報且未在其他地方列出的其他不良反應：

心臟方面異常：第一級房室傳導阻滯、束支傳導阻滯、心悸、姿勢性直立性心跳過速症候群

眼睛視力方面異常：眼動作障礙、眼睛轉動不停、眼球上吊(Oculogyric crisis)、視覺模糊

胃腸消化系統異常：腹部不適/上腹痛、腹瀉、口乾、牙痛

全身性疾患與投藥部位症狀：虛弱、胸部不適

免疫系統異常：過敏

檢查：心電圖異常

代謝與營養方面異常：高胰島素血症

肌肉骨骼與結締組織方面異常：肌痛、四肢疼痛、關節僵硬、肌肉痙攣、肌肉抽搐、頸部僵硬

神經系統異常：動作遲緩、腦中風、痙攣、暈眩、姿勢性暈眩、發音困難、肌張力亢進、嗜睡、口頷部肌張力異常、精神運動過度活躍、暈厥

精神方面異常：激動不安、夢魘

生殖系統及乳房發生異常：乳房分泌物、勃起功能障礙、男性女乳症、性功能障礙

呼吸道、胸腔及縱膈發生異常：咳嗽

皮膚與皮下組織發生異常：藥疹、濕疹、搔癢、全身性搔癢、蕁麻疹

血管異常：低血壓、直立性低血壓

在口服Paliperidone之臨床試驗中所通報的其他不良反應

下列為在口服paliperidone之臨床試驗中曾通報的其他不良反應：

心臟方面異常：左束支傳導阻滯、竇性心律不整

胃腸消化系統異常：腹痛、便秘、脹氣、小腸阻塞

全身性疾患與投藥部位症狀：水腫、周邊水腫

免疫系統異常：嚴重過敏性反應

肌肉骨骼與結締組織方面異常：關節痛、斜頸、牙關緊閉

神經系統異常：大發作痙攣、帕金森氏症步態、暫時性缺血發作

精神方面異常：睡眠障礙

生殖系統及乳房發生異常：乳房腫脹、乳房觸痛、逆行性射精

呼吸道、胸腔及縱膈發生異常：鼻充血、咽喉痛、吸入性肺炎

皮膚及皮下組織發生異常：丘疹

血管異常：局部缺血

8.3 上市後經驗

在paliperidone上市後的使用期間曾發現下列不良反應；由於這些反應乃是由未知使用人數中主

動通報而得，因此無法確切估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係：血管性水腫、緊張症、腸阻塞、夢遊、舌頭腫大、血栓性血小板減少性紫斑症、尿失禁、以及尿滯留。

在上市後使用期間，在先前可耐受口服risperidone或口服paliperidone的病人中，曾有於注射1個月型持續性藥效懸浮液後發生過敏性反應的案例報告。

Paliperidone乃是 risperidone 的主要活性代謝物。使用口服risperidone與risperidone長效注射劑時所通報的不良反應可參見這些產品仿單中的不良反應(8)段落。

9 過量

9.1 人類的經驗

在paliperidone palmitate注射劑的上市前研究中並無任何使用過量的病例報告。

Paliperidone使用過量的經驗極為有限，在口服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錐體外症狀與步態不穩。其他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。尖端扭轉型心室性心搏過速(Torsade de pointes)與心室纖維顫動曾發生於一位口服paliperidone過量的病人。

Paliperidone乃是risperidone的主要活性代謝物。關於risperidone使用過量的經驗，請參見risperidone之仿單中的「過量」段落。

9.2 過量時的處置方式

提供支持性照護，包含嚴密的醫療觀察及監測。治療的方式應包括治療一般其他藥物過量時所採取的處置措施。應考慮到多種藥物過量的可能性。確保氣道暢通、足夠的氧氣供應與通氣量。監測心律和生命徵象。採用支持性及症狀性的治療。Paliperidone並無特定的解毒劑。

在評估治療的必要性與病人恢復的情形時，應考慮到INVEGA HAFYERA®的延長釋出特性，以及paliperidone的半衰期。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Paliperidone palmitate會水解成paliperidone [參見藥物動力學特性(11)]。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，本藥在治療思覺失調症方面的療效可能是其對中樞的多巴胺D₂接受體與血清素5HT_{2A}接受體同時產生拮抗作用的結果。

10.2 藥效藥理特性

體外試驗顯示，paliperidone會對中樞的多巴胺D₂接受體及血清素5HT_{2A}接受體產生拮抗作用，其結合親和力(K_i值)分別為1.6-2.8 nM及0.8-1.2 nM。Paliperidone亦可對H₁組織胺接受體及alpha₁與alpha₂腎上腺素接受體產生拮抗的作用，其結合親和力分別為32、4及17 nM。

Paliperidone對膽鹼激性毒蕈鹼接受體或beta₁與beta₂腎上腺素接受體皆不具明顯的親和力。

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。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

目前尚未針對6個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液進行過任何致癌



性研究。

曾針對大鼠評估肌肉注射1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液的致癌性。在16、47及94毫克/公斤/月的劑量下(以 mg/m^2 體表面積為比較基礎，分別相當於1個月型 paliperidone palmitate 持續性藥效懸浮液之MRHD劑量234毫克的~0.7、2及4倍)，母大鼠中的乳腺腺癌發生率有升高的現象。目前尚未確立其無影響劑量。在相當於1個月型paliperidone palmitate持續性藥效懸浮液之MRHD劑量234毫克的2及4倍的劑量下(以 mg/m^2 體表面積為比較基礎)，公大鼠中的乳腺腺瘤、纖維腺瘤及乳腺癌的發生率有升高的現象。目前尚未針對小鼠進行過paliperidone palmitate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、小鼠及人類體內會廣泛轉化成paliperidone。對小鼠(連續18個月)及大鼠(連續25個月)在飲食中投予每日0.63、2.5及10毫克/公斤之劑量的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人類最高建議劑量(以 mg/m^2 體表面積為比較基礎)(參見risperidone的仿單)。曾經在對齧齒類動物長期投予其他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 D_2 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/注意事項(5.1.7)]。

致突變性

在體外Ames細菌逆突變試驗或小鼠淋巴瘤分析中，paliperidone palmitate皆未顯現任何基因毒性。體外Ames細菌逆突變試驗、小鼠淋巴瘤分析或活體大鼠骨髓微核試驗的結果皆顯示，paliperidone並不具基因毒性。

生育力損害

目前尚未針對6個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液進行過任何生育力研究。

一項口服paliperidone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/m^2 體表面積為比較基礎，相當於口服MRHD劑量12毫克的2倍)，投予藥物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，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，此劑量也會導致輕微的母體毒性。在0.63毫克/公斤的口服劑量下，這些參數皆未受到影響，此劑量相當於口服MRHD劑量12毫克的一半(以 mg/m^2 體表面積為比較基礎)。

在最高達2倍MRHD(12毫克/日)的paliperidone口服劑量下(以 mg/m^2 體表面積為比較基礎)，公大鼠的生育力並未受到影響，但目前尚未針對paliperidone進行過精蟲數量與精蟲存活率的研究。在一項針對小獵犬投予risperidone(在狗及人類體內會廣泛轉化成paliperidone)的次長期試驗中，所有的試驗劑量(0.31毫克/公斤-5.0毫克/公斤)都會導致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。

10.3.2 動物毒理學及/或藥理學動物

曾對迷你豬肌肉注射劑量最高達2115毫克(略高於MRHD)的6個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液，藉以評估注射部位毒性。注射部位發炎反應較1個



月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液所引發的反應明顯，也較嚴重。並未針對這些發現的可逆性進行評估。

11. 藥物動力學特性

以下所陳述的INVEGA HAFYERA[®]藥物動力學僅以臀部注射給藥為依據。

INVEGA HAFYERA[®]係以每6月一次的週期投予paliperidone，而1個月或3個月型的產品則分別是以每月一次或每3個月一次的方式給藥。1,092毫克與1,560毫克劑量之INVEGA HAFYERA[®]所達到的paliperidone總暴露量範圍都在對應劑量之1個月型paliperidone palmitate (PP1M)注射劑(156毫克與234毫克)或對應劑量之3個月型paliperidone palmitate (PP3M)注射劑(546毫克與819毫克)或對應每日一次劑量之paliperidone持續性藥效錠所達到的暴露量範圍之內。不過，INVEGA HAFYERA[®]在投藥間隔結束時的平均谷值濃度(C_{trough})較對應劑量的3個月型paliperidone palmitate低約20至25%。INVEGA HAFYERA[®]的平均峰值濃度則較對應劑量的3個月型paliperidone palmitate高(1.4至1.5倍)。

在INVEGA HAFYERA[®]的paliperidone PK參數方面， $AUC_{6months}$ 的個體間變異性範圍為42至48%， C_{max} 的個體間變異性範圍為56至103%。鑒於這四種paliperidone產品之藥物動力學概況間的差異，欲直接比較其藥物動力學特性時應謹慎操作。

吸收

由於6個月型配方之paliperidone palmitate的水溶性極低，因此在肌肉注射後會先緩慢溶解，然後再水解成paliperidone，並被吸收進入全身循環。此藥物可及早於第1天便開始釋出，且預期可持續釋出18個月以上。

臀部注射1,092毫克與1,560毫克之劑量的INVEGA HAFYERA[®]之後，paliperidone的血中濃度會升高，並於29天至32天(中位 T_{max})後達到最高濃度。INVEGA HAFYERA[®]的釋出特性與投藥模式可使濃度維持穩定6個月。在1,092毫克與1,560毫克之間的劑量下，投予INVEGA HAFYERA[®]之後，paliperidone的劑量標準化總暴露量與峰值暴露量大致相當。在臀部肌肉注射一劑1,092毫克與1,560毫克的INVEGA HAFYERA[®]之後，穩定狀態峰值：谷值濃度比率的中位數分別為3.1與3.0。

分佈

投予INVEGA HAFYERA[®]之後，paliperidone的表面分佈體積為1,960公升。
消旋paliperidone的血漿蛋白結合率為74%。

排除

代謝

在一項以口服用立即釋出型¹⁴C-paliperidone所進行的研究中，口服投予單劑1毫克的立即釋出型¹⁴C-paliperidone一週之後，有59%的劑量以未改變的形態排入尿液，這表示paliperidone在肝臟並不會經過廣泛的代謝。投入體內的放射活性有80%左右於尿液中回收，有11%在糞便中回收。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%：去烷基作用、羥化作用、脫氫作用、以及benzisoazole切斷作用。雖然體外研究顯示CYP2D6與CYP3A4涉及paliperidone的代謝，但體內試驗並無任何證據顯示這些同功酵素在paliperidone的代謝過程中扮演著重要的角色。群體藥物動力學分析顯示，在CYP2D6作用受質的廣泛代謝者與不良代謝者之間，投予口服用paliperidone之後的paliperidone廓清率並無任何明顯差異。

排泄

投予單劑1,092毫克或1,560毫克的INVEGA HAFYERA[®]之後，paliperidone的中位表面半衰期分別為148天與159天。在停止投予1,560毫克之6個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮

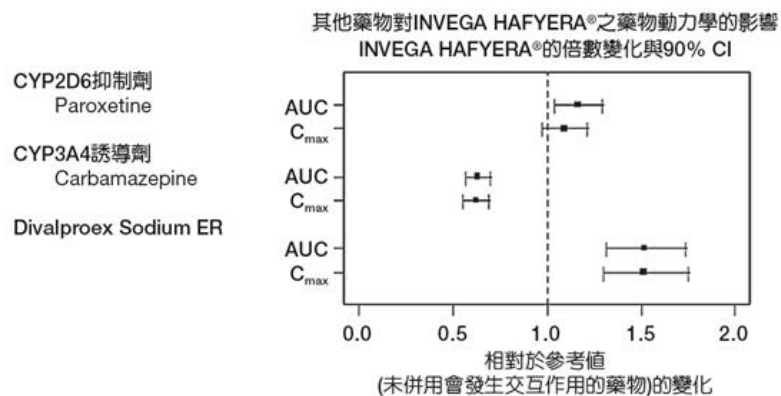
液的18個月後，循環中殘留之paliperidone的濃度約為平均穩定狀態濃度的18%。

藥物交互作用研究

目前尚未進行過任何特別針對INVEGA HAFYERA®的藥物交互作用研究。以下為口服paliperidone之研究所獲得的資料。

其他藥物對INVEGA HAFYERA®之暴露量的影響如圖1所示。口服投予20毫克/日的paroxetine（一種強效的CYP2D6抑制劑），穩定狀態下的平均 C_{max} 值與AUC值都有升高的現象(見圖1)。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。對使用carbamazepine(一種CYP3A4與P-gp的強效誘導劑)治療的病人口服投予paliperidone之後，穩定狀態下的平均 C_{max} 值與AUC值預期會出現降低的現象[參見交互作用(7.1)]。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%。

圖1：其他藥物對INVEGA HAFYERA®之藥物動力學的影響



體外研究顯示，CYP2D6與CYP3A4可能涉及paliperidone的代謝作用，不過，並無任何體內試驗的證據顯示抑制這些酵素會對paliperidone的代謝作用造成明顯影響；這些酵素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糖蛋白(P-gp)的作用受質[參見交互作用(7.2)]。

將單劑口服paliperidone持續性藥效錠12毫克與divalproex sodium持續性藥效錠(2顆500毫克錠劑每日一次)合併投予會導致paliperidone的 C_{max} 與AUC升高約50%。由於在全身廓清率方面並未發現任何明顯的影響，因此，divalproex sodium持續性藥效錠與INVEGA HAFYERA®之間預期並不會發生具臨床意義的交互作用。目前尚未針對INVEGA HAFYERA®研究過此項交互作用。

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，一般並不認為paliperidone會抑制經由這些代謝途徑代謝之藥物的廓清作用。一般也不認為paliperidone具有酵素誘導特性。

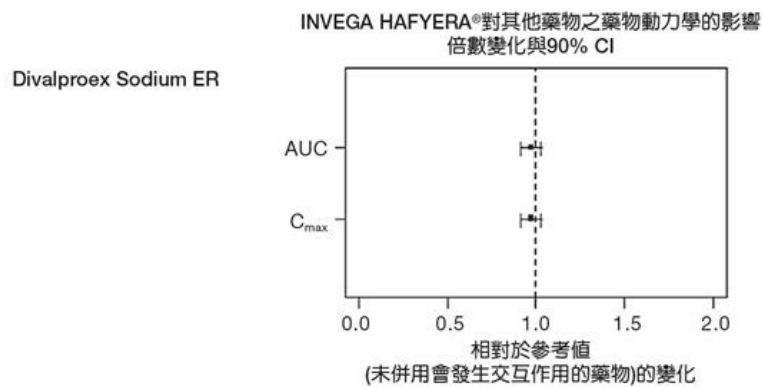
Paliperidone在高濃度下是一種弱效的P-gp抑制劑。目前並無任何體內試驗的數據可供參考，也不確知其臨床關聯性。

INVEGA HAFYERA®對其他藥物之暴露量的影響如圖2所示。

在13位使用valproate治療並達到穩定狀態的病人中，口服投予paliperidone之後，valproate的穩定狀態 C_{max} 與AUC皆未受到影響。在一項臨床研究中，對使用穩定劑量之valproate治療的受試者在既有的valproate療程中加入3-15毫克/日的口服paliperidone持續性藥效錠之後，valproate的平均血中濃度仍大致相當[參見交互作用(7.1)]。



圖2：INVEGA HAFYERA®對其他藥物之藥物動力學的影響



特殊族群的研究

目前尚未特別針對特殊族群進行過任何INVEGA HAFYERA®藥物動力學研究。所有的相關資訊都是來自口服用paliperidone的研究，或是以口服用paliperidone及INVEGA HAFYERA®的群體藥物動力學模型研究為依據。Paliperidone在特殊族群(腎功能不全、肝功能不全及老年人)中的暴露量如圖3所示 [參見用法用量(3.1)及特殊族群注意事項(6.7)]。

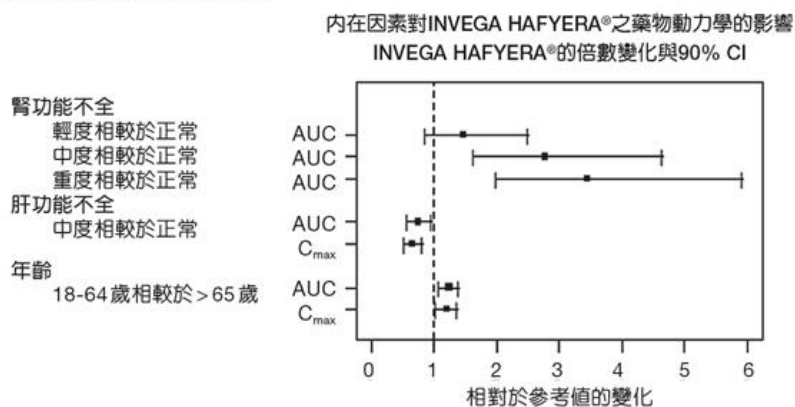
肝功能不全病人

對中度肝功能不全的病人口服投予paliperidone之後，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。目前尚未針對重度肝功能不全的病人進行過paliperidone的研究[參見特殊族群注意事項(6.6)]。

老年病人

對老年受試者口服投予paliperidone之後， C_{max} 與AUC較年輕受試者升高了1.2倍。這可能是肌酸酐廓清率出現與年齡相關的降低現象所致[參見用法用量(3.1)及特殊族群注意事項(6.5)]。

圖3：內在因素對Paliperidone之藥物動力學的影響



抽菸者

利用人類肝臟酵素所進行的體外研究顯示，paliperidone並非CYP1A2的作用受質；因此，抽菸應該不會影響paliperidone的藥物動力學。

男性和女性病人

有一項群體藥物動力學分析發現，女性有吸收較慢的現象。在投予6個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液並達到表面穩定狀態之後，男性和女性的谷值濃度大致相同。

肥胖病人

在體重過重及肥胖的受試者中曾觀察到 C_{max} 較低的現象。在投予INVEGA HAFYERA®並達到表面穩定狀態之後，體重正常、過重及肥胖之受試者中的最低血中濃度大致相同。

12 臨床試驗資料

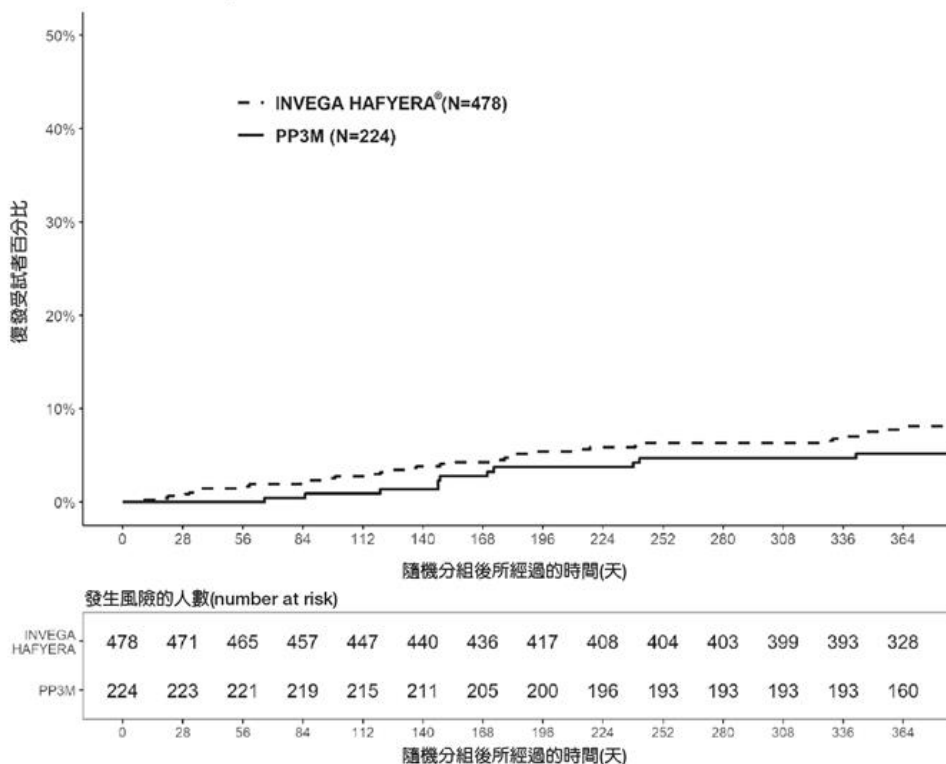
一項設計目的為針對有DSM-5思覺失調症診斷之成人評估復發時間的隨機、雙盲、活性藥物對照性、介入性、平行分組、多中心、不劣性試驗曾針對先前已穩定使用PP1M治療至少4個月或使用PP3M治療至少一次3個月注射週期的病人評估使用INVEGA HAFYERA[®]治療思覺失調症的療效。病人如果先前是使用156或234毫克之劑量的PP1M、546或819毫克之劑量的PP3M、或任何口服抗精神病藥物治療，有改變藥物的理由(如療效、安全性、耐受性、或偏好長效型注射用藥)，且PANSS總分<70分，即可進入這項試驗。

在確認對PP1M (在156或234毫克的劑量下)或PP3M (在546或819毫克的劑量下)的耐受性與臨床穩定性(定義為進入雙盲階段前之2次評估的PANSS總分<70分)之後，病人即依2:1的比例隨機分組，接受 INVEGA HAFYERA[®] (478位病人)或PP3M (224位病人)的治療。

主要的療效變數為雙盲階段首次復發的時間。主要療效分析的依據為INVEGA HAFYERA[®]與3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液之間在維持無復發狀態之受試者比例的Kaplan-Meier 12個月存活比率估計值方面的差異。復發的預設定義為出現下列一種(含)以上的狀況：因精神疾病住院、連續2次評估的PANSS總分增加 $\geq 25\%$ (如果基線期評分為 >40)或增加10分(如果基線期評分為 ≤ 40)、蓄意自傷、暴力行為、出現自殺/殺人的想法、連續2次特定PANSS項目評估的評分 ≥ 5 (如果最高基線期評分為 ≤ 3)或 ≥ 6 (如果最高基線期評分為4)。

INVEGA HAFYERA[®]與PP3M治療組分別有7.5%和4.9%的病人發生復發事件，Kaplan-Meier估計差異 (INVEGA HAFYERA[®]-PP3M)為2.9% (95% CI：-1.1至6.8)。95% CI的上限(6.8%)低於10% (預設的不劣性臨界值)。這項試驗證實了INVEGA HAFYERA[®]對PP3M的不劣性。各治療組的復發時間Kaplan-Meier曲線圖如圖4所示。

圖4：復發病人隨時間累積比例Kaplan-Meier曲線圖



針對人口子群進行評估的結果並未發現治療反應性會因性別、年齡或種族而出現任何具臨床意義的差異。

13 包裝及儲存



INVEGA HAFYERA[®]為白色至灰白色無菌溶液，劑型為持續性藥效臀部肌肉注射用懸浮液，其單位劑量規格包括1,092毫克/3.5毫升與1,560毫克/5毫升paliperidone palmitate的注射劑。注射套組包括一支單劑預充填針筒及1支1½吋的20號安全針頭。

1,092毫克paliperidone palmitate注射套組。

1,560毫克paliperidone palmitate注射套組。

13.2 效期

30°C以下，2年。

13.3 儲存條件

請貯存於30°C以下。切勿與任何其他產品或溶劑混合使用。

13.4 儲存注意事項

運送和貯存時請水平放置。正確的方向請參見產品包裝盒上的箭頭指示。

14 病人使用須知

抗精神病藥物惡性症候群(NMS)

應告知病人，曾有在使用抗精神病藥物(包括paliperidone)期間伴隨發生一種稱為抗精神病藥物惡性症候群(NMS)的可能致命之副作用的報告。病人如果出現下列NMS的徵兆及症狀，應告知醫師或通報急診室：高燒、肌肉僵硬、心智狀態改變、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) [參見警語/注意事項(5.1.13)]。

遲發性運動異常

應告知病人遲發性運動異常的徵兆及症狀，並囑咐病人，如果發生這些異常，應告知醫師[參見警語/注意事項(5.1.5)]。

代謝變化

應教育病人發生代謝變化的風險、如何辨識高血糖與糖尿病的症狀(如劇渴、多尿、多吃及身體虛弱)、以及進行特定監測(包括血糖、血脂及體重)的必要性[參見警語/注意事項(5.1.6)]。

直立性低血壓

應教育病人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/注意事項(5.1.7)]。

白血球減少症/嗜中性白血球減少症

應囑咐原先即有WBC偏低之現象或有藥物誘發性白血球減少症/嗜中性白血球減少症之病史的病人，在使用INVEGA HAFYERA[®]治療期間應監測其CBC [參見警語/注意事項(5.1.9)]。

高泌乳激素血症

應告知病人長期使用INVEGA HAFYERA[®]可能會伴隨發生之高泌乳激素血症的徵兆與症狀。應囑咐病人，如果他們出現任何下列現象，一定要就醫：閉經或溢乳(女性)、勃起功能障礙或男性女乳症(男性)。[參見警語/注意事項(5.1.10)]

干擾認知與行動能力

應告誡病人避免操作危險機械(包括開車)，直到他們相當確信INVEGA HAFYERA[®]的治療不會對他們造成不良影響為止，因為INVEGA HAFYERA[®]可能會減弱判斷、思考或行動的能力[參見警語/注意事項(5.3)]。

陰莖異常勃起

應告知病人可能會發生陰莖勃起疼痛或勃起時間延長(陰莖異常勃起)的現象。應囑咐病人，如果發生陰莖勃起異常的現象，應立即就醫[參見警語/注意事項(5.1.13)]。



接觸高溫與脫水

應告知病人避免過熱及脫水方面的適當照護方式[參見警語/注意事項(5.1.14)]。

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[參見交互作用(7)]。

懷孕

應囑咐病人，如果他們在使用INVEGA HAFYERA[®]治療期間懷孕或準備懷孕，一定要告知他們的醫師。INVEGA HAFYERA[®]可能會導致新生兒發生錐體外症狀及/或戒斷症狀[參見特殊族群注意事項(6.1)]。

授乳

應囑咐使用INVEGA HAFYERA[®]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[參見特殊族群注意事項(6.2)]。

生育力

應告知具生育能力的女性，INVEGA HAFYERA[®]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[參見特殊族群注意事項(6.3)]。

15 其他

版本：USPI Aug2021_v2201

製造廠

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. TURNHOUTSEWEG 30, 2340, BEERSE, BELGIUM

藥商

嬌生股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓

電話: 0800-211 688