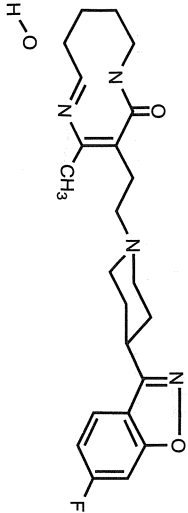




在老年失智病人身上會增加致命機率。
服用用安鬆劑相比，服用非典型抗精神病藥的老年失智病人有比較多的死亡風險。 在17個臨床試驗中(為期10個禮拜)，使用藥物的受試者致死率比使用安鬆劑的受試者致死率高1.6到1.7倍。在一個典型的10週試驗中，死亡率在使用藥物的受試者約為4.5%，而使用安鬆劑的受試者致死率約為2.6%。雖然死亡原因不太一樣，但大多數死因不是心血管(即心臟衰竭，猝死)就是感染(即肺炎)。 思維佳持續性藥效錠並沒有核准用來治療失智相關精神病。

【簡述】

Paliperidone是本品的主成分，是屬於Benzisoxazole類衍生物的治療精神異常製劑。本品包含(+)和(-)-paliperidone的混合消旋的混合物。化學式名字是(+/-)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyridol[1,2-a]pyrimidin-4-one.分子式及分子量分別是C₂₃H₂₇FN₄O₃及426.49,其化學結構式如下:



本品略溶於0.1N HCl及methylene chloride；幾乎不溶於水，0.1N NaOH和己烷中；微溶於N,N-dimethylformamide中。本品3毫克為白色膠囊狀錠劑，6毫克為米白色膠囊狀錠劑；本品利用OROS滲透壓藥品釋放技術(具「釋放系統的組成」)。本品的非活性成分為 camnaba wax、cellulose acetate、hydroxyethyl cellulose、propylene glycol、polyethylene oxides、polyethylene glycol、povidone、sodium chloride、stearic acid、butylated hydroxytoluene、hypromellose、titanium dioxide、iron oxides(yellow, red, black)。3毫克錠劑亦包含lactose monohydrate及glycerol triacetin。

【釋放系統的組成】

本品利用滲透壓藥品釋放技術(osmotic drug-release technology)，以滲透壓將藥錠中的paliperidone以控制速度釋出。外觀為膠囊狀之錠劑，包含三層滲透壓控制(osmotically active)的核心，外面包覆效外層(subcoat)及半通透性膜。三層核心的組成中，兩層包括藥物及賦形劑，另一層包含滲透壓成分之推進層。在藥錠上的藥物層圓頂端有兩個密封打孔。每個藥物劑量都以獨特的顏色標置於外層印樣。在水狀環境中，如腸胃道，水溶性的著色外層快速崩解。水分即被吸入半透性，速率控制的膜中，膜控制水分進入錠劑核心的速度，即可控制藥品釋放的速度。核內親水性的聚合物吸水並膨脹，變成含有paliperidone的膠狀物質，隨後透過錠劑上的小孔被推出。生物不反應性的成分使得錠劑在腸胃道中保持完整，且在排泄物中以錠劑形狀將不溶的核內內容物一併排出。

【臨床藥理學】

藥效動力學

Paliperidone是 risperidone 之主要活性代謝物。Paliperidone之作用機轉就如同其他對精神分裂症有效之藥物般是未知的，但推測此藥物之精神分裂症療效是藉由結合其對中樞dopamine Type 2 (D₂)以及 serotonin Type 2 (5HT_{2A})受器之拮抗作用而產生。

Paliperidone也是 α_1 及 α_2 adrenergic接受體以及H1 histaminergic接受體之拮抗劑，這也許可以解釋此藥物的其他作用。Paliperidone沒有cholinergic muscarinic或 β_1 - 以及 β_2 -adrenergic接受體的親合性。(+) - paliperidone及(-)- paliperidone鏡像異構物於體外之藥理活性在定量或定性上皆相似。

藥物動力學

追蹤單一劑量，Paliperidone之血中濃度在投與單一劑量後約24小時，緩慢上升至最大血中濃度(C_{max})。追蹤在投與INVEGA後paliperidone藥物動力學，建議臨床劑量範圍下(3至12mg)與劑量成比例的。

paliperidone之清除半衰期約23小時。在大多數服用INVEGA™之受試者，paliperidone約在服藥後4-5天達到穩定狀態濃度。對於90mg劑量之 INVEGA™，其平均穩定狀態 peak：trough 比為1.7，其範圍為1.2 ～ 3.1。

在投與INVEGA™之後，發現paliperidone之(+)和(-)鏡像異構物會互變，其於穩定狀態AUC(+)與AUC(-)之比大約為1.6。吸收及分布

在投與INVEGA™之後，paliperidone的絕對口服生物利用率為28%。

對健康非臥床者投與12mg之paliperidone緩釋錠劑同時搭配標準高脂/高熱量飲食，paliperidone 之平均C_{max}及AUC值與空腹狀態下做比較，各自上升60%及54%。受試者在不用服用餐時間點下，建立之INVEGA™安全性及有效性。雖然INVEGA™的服用可以不考慮食物因素，但INVEGA™與食物同時服用可能會增加對於paliperidone之曝露，因此應固定服藥習慣。(參考劑量與用法)。

基於群體分析結果，paliperidone之擬似分布體積為487 L。消旋paliperidone之血漿蛋白結合率為74%。

雖然體外研究認為CYP2D6及CYP3A4在paliperidone代謝上扮演一定的角色，但體內研究結果顯示這些同工酶在aliperidone之整體清除上的作用有限(參考注意事項：藥物交互作用)。

追蹤五名健康自願者口服單劑量1mg ¹⁴C-paliperidone之速效錠一週，發現59% (範圍在51% - 67%)之藥物以原型分泌於尿液，32% (26%-41%)之藥物以代謝物出現，6% - 12%藥物並未出現。大約80%的放射活性會在尿液中出現，11%在糞便中出現。目前已知在體內有四種初步代謝途徑，但沒有一種佔此藥物代謝之10%以上；脫烷基化作用、水解作用、去氫化作用以及苯並異噁唑之剪切作用。

族群藥物動力學分析發現CYP2D6受質之快速代謝者及慢速代謝者之間，paliperidone之曝露及清除並無差異。

特殊族群

肝功能不全
在中度肝功能不全(Child-Pugh class B)受試者分析中，雖然因蛋白結合降低而總paliperidone曝露降低，但其未結合之paliperidone血漿濃度與健康受試者相當。因此，輕度或中度肝功能不全患者並不需要調整劑量。對於重度肝功能不全患者之影響是未知的。

腎功能不全

在中度或重度腎功能不全患者，INVEGA™必須減量(參考 劑量與用法：特殊族群劑量)。在不同程度腎功能受試者投與單劑量3 mg之paliperidone緩釋錠劑，發現paliperidone之排除隨著肌酸酐清除率之降低而下降。Paliperidone之總血清率在輕度腎功能不全受試者中平均降低32% (CrCl=30 to < 80ml/min)，中度腎功能不全受試者中平均降低64% (CrCl=30 to < 50ml/min)，而重度腎功能不全受試者中平均降低71% (CrCl=10 to < 30ml/min)，與健康受試者相比，對應之曝露(AUCind)各自平均增加1.5 - 2.6及4.8倍。Paliperidone之平均排除半衰期在輕度、中度及重度腎功能不全受試者中，相較於正常腎功能(CrCl ≥ 80ml/min)受試者之23小時，各自為24、40、及 51小時。

老年人
僅有年齡因素並不需調整劑量。然而，劑量可能需要因隨年齡增加而減少之肌酸酐清除率來調整(參考前述腎功能不全以及劑量及用法：特殊族群劑量)。

種族

僅有種族因素並不需調整劑量。在日本人與高加索人之藥物動力學研究上並未發現有不同。

性別

僅有性別因素並不需調整劑量。在男性與女性之藥物動力學研究上並未發現有不同。

抽煙

僅有抽煙情況並不需調整劑量。在體外使用人類肝臟酶系研究發現paliperidone並非CYP1A2之受質，因此，抽煙並不影響paliperidone之藥物動力學。

臨床試驗

INVEGA™ (每日3到15mg)之短期效果建立在符合DSM-IV標準之精神分裂症非老年之成人受試者 (平均年齡37歲) 之三次安鬆劑對照及活性對照(olanzapine)、6週、固定劑量試驗。研究在北美、東歐、西歐、和亞洲進行。在這三個試驗之劑量研究上包含每日3、6、9、12及15 mg。劑量在早晨投與而不考慮食物因素。

效果係利用正性與負性症狀量表(PANSS)進行評估，以在因子組成之有效之多指標目錄去評估正性症狀、負性症狀、混亂、思考、不受控制之敵意/亢奮、以及焦慮/抑鬱。亦可以Personal and Social Performance (PSP)量表來評估。PSP為一有效的臨床醫師制訂之評量表，可測量在社交領域有用活動之人際與社會功能(例如，工作及求學)、人際與社會關係、自我照顧、及困擾與攻擊性行為。

在三次研究中(α = 1665)，在PANSS、LINVEGA™之所有劑量皆優於安鬆劑組。雖然所有試驗之較高劑量組在數據上表現較優，但所有劑量之平均效果非常相似。在這些試驗的RSP 評估LINVEGA™亦優於安鬆劑組。

在特殊族群之試驗中並無任何證據顯示在性別、年齡 (很少患者超過65歲) 或地理區域上有不同之效果。沒有足夠數據能指出種族會造成不同效果。

在長期試驗中，使合乎DSM-IV之有臨床反應之精神分裂症成年門診病人 (於預先定義之PANSS 量尺，定義PANSS score ≤ 70或 ≤ 4，如同8週un-in-phaseof的最後兩週)在INVEGA™之安定固定劑量下) 進入6週開放性試驗之安定期，並服用INVEGA™ (劑量範圍在每日3～15mg間)。安定期過後，患者進入隨機雙盲試驗，被繼續給予到達安定期之INVEGA™劑量或者是被給予安鬆劑，直到出現精神分裂症症狀之復發。所謂復發預先定義為在PANSS (或預先定義PANSS量尺) 有明顯之增加、住院臨床上有意義之自殺或傷人之意念、或故意自殘或傷害他人。過度期數據之分析顯示以INVEGA™治療之患者至復發的時間比安鬆劑組長，而試驗也證實了維持之功效而早期終止。

適應症:精神分裂症

說明:本品使用六週以上療效仍未確認，長期使用應定期審慎評估其適切性。

INVEGA™之治療急性精神分裂症效果是建立在三個精神分裂症受試者6週安鬆劑對照、固定劑量的臨床試驗。

在控制試驗中獲證以單一藥物INVEGA™維持精神分裂症患者之到達回穩狀態後僅可能維持6週之長期效果(參考 臨床藥理學：臨床試驗。 醫生在延長使用paliperidone時需定期重新評估是否對個別患者使用具長期有效性。

劑量與用法

INVEGA™ (paliperidone) 持續性藥效錠之建議劑量為每日一次，每次3-12mg，在早晨投與，不需要開始之劑量調整。雖然在高於6mg並沒有確定有額外之好處，但一般傾向認為高劑量有較好之效果。這必須權衡與劑量相關之副作用。因此，某些患者可以在高至每日12mg中獲得好處，而另一些患者只要在每日3mg之較低劑量就有效。劑量增加至高於每日6mg時，必須經過臨床上的重新評估，一般期間必須超過五天。當決定增加劑量時，建議每日增加3mg。最大建議劑量為每日12mg。惟因本品之生體可用率不高且有明顯之個體差異及受食物影響(food efec)，故需小心調整(traie)每一病人劑量，且於服藥期間切勿隨意改變與進餐飲食之習慣。

INVEGA™必須搭配飯液體整粒吞服。錠劑不可嚼碎、剝半或磨粉。此藥具有設計作為控制藥物釋出速度之不可吸收外殼。此錠劑外殼會隨著不可溶核心物質排出體外。除非患者注意到糞便中像錠劑的東西，否則一般不會注意到。

INVEGA™與risperidone併用並未做研究。既然paliperidone是risperidone之主要活性代謝物，假如risperidone與INVEGA™併用時，需考慮到paliperidone曝露之加成。

特殊族群劑量

肝功能不全

對於輕度至中度肝功能不全患者(Child-Pugh Classification A及B)不需調整劑量，(參考 臨床藥理學：藥物動力學：特殊族群劑量；肝功能不全)

劑量必須各別針對患者之腎功能狀況而定。對於輕度腎功能不全患者(肌酸酐血清率 ≥ 50 至 < 80 mL/min)，最大建議劑量為每日6mg。對於中到重度腎功能不全患者(肌酸酐血清率 10至< 50 mL/min)，INVEGA™最大建議劑量為每日3mg。老年人

因老年患者腎功能可能會降低，劑量調整必須根據他們的腎功能 狀況而定。通常，正常腎功能之老年患者之建議劑量與腎功能正常之較年輕患者相同。對於中度到重度腎功能不全之患者(肌酸酐血清率10 到 < 50 mL/min)，INVEGA™最大建議劑量為每日3mg（參考上述 腎功能不全）。

禁忌症

INVEGA™ (paliperidone)禁止用於已知對paliperidone、risperidone、或任何INVEGA™中成分過敏之患者。

警告

曾有增加具有老年癡呆性精神病老年患者之死亡率。

有老年癡呆性精神病老年患者以非典型抗精神病藥物治療，相較於安慰劑組會增加死亡之風險。INVEGA™ (paliperidone) 緩解錠不建議用於治療老年癡呆性精神病（參考 盒裝警語）。

QT間期延長

Paliperidone會造成校正後QTc(QTc)間期中度延長。paliperidone必須避免與已知會造成校正後QTc(QTc)間期延長之藥物併用，包括 Class 1A(例如，quinidine、procainamide)或Class III（例如，amiodarone、sotalol)之抗心律不整藥物、抗精神病疾病藥物（例如，chlorpromazine、thioridazine）、抗生藥（例如，ganfl oxacin、moxifloxacin），或其他類已知會延長QTc間期之藥物。Paliperidone亦應避免用於先天性長QT症候群患者及有心律不整病史之患者。

某些情況下，使用會延長QTc間期之藥物可能會增加發生torsade de pointes及/或猝死之風險。這些情況包括(1)心搏過慢；(2)低血鉀或低血鎂；(3)與其他延長QTc間期之藥物併用；以及(4)有先天性之QT間期延長。

Paliperidone對QT間期之作用評估，建立在精神分裂症及情感性精神分裂病成人之雙盲、活性對照組(moxifloxacin 400mg單劑量、多中心QT 研究，及3個在精神分裂症成人安慰劑對照及活性對照組、6週、固定劑量之有效性試驗。

在QT1研究中(n = 141)，8 mg之速放口服劑型 paliperidone(n=44)在第8天、投與劑量之1.5/小時後顯示QTcLD由基準線扣除安慰劑組平均增加12.3 msec (90% CI: 8.9; 15.6)。速放之 paliperidone 8mg之平均穩定狀態尖端峰血中濃度之暴露比最大建議劑量12mg之INVEGA™多2倍(分別為C_{max} ss = 113及45ng/mL，與標準早餐一同服用)。在相同之研究中，4mg速放之口服劑型paliperidone，其C_{max} ss = 35 ng/mL，在第2天服用之1.5/小時後，顯示減去安慰劑之QTcLD增加6.8 msec (90% CI：3.6；10.1)。在試驗的任何時間點，沒有受試者有超過60 msec或 QTcLD超過500 msec的改變。

在三個固定劑量之效果試驗中，在很多時間點測量心電圖(ECG)發現僅有一名INVEGA™12 mg組之受試者在第6天的一個時間點有超過60msec之改變(增加 62msec)。在這三個試驗中，任何時間點中接受INVEGA™之受試者都沒有QTcLD超過500msec。

抗精神病藥物惡性症候群

有報告指出一種可能致死復合症狀之抗精神病藥物惡性症候群(NMS)與抗精神病藥有關，包含paliperidone。臨床之NMS症狀有高热、肌肉僵硬、意識改變以及自律神經失調(便渾失調、血壓失調、心跳過速、出汗、以及心律不整)。其他之症狀可包含肌酸磷酸激酶升高、肌紅素尿症(導致肌溶解)及急性腎衰竭。

主要診斷出有這些症狀之患者是相當複雜的。為了正確診斷，去確認案例之臨床上的表現是很重要的，包含嚴重的醫學疾病（例如，肺炎、全身性感染等。）以及未治療或不適當的治療(體外微候 (EPS)。其他在不同診斷上的重要考量包括中樞抗膽鹼毒性、中暑、藥物引起之發燒，以及原發性中樞神經系統病變。

NMS之處置需包含：(1)立刻停用抗精神病藥物以及其他目前治療不急須之藥物；(2)密集之症狀治療及醫療監控；以及（3）治療伴隨之任何嚴重之可治療之問題。在無併發之NMS的護理學治療上並無一定規則。

假如患者由NMS恢復後有使用抗精神病藥物治療之需要，於重新用藥時必須小心監控，因為曾有NMS復發的報告。

運發性不自主運動

在以抗精神病藥物治療之患者中，一種可能不可逆的、不受控制的、不自主運動會增加。雖然其盛行率在老年人較高，尤其是在老年女性，但不能預測哪個患者會發生此症狀。不同之抗精神病藥物造成運發性不自主運動之可能性差異是未知的。

造成運發性不自主運動之風險及變為不可逆之可能性似乎隨著治療期間以及抗精神病藥之總累積劑量而增加，而雖然狀況少，也可能在極短期間、低劑量使用時發生。

對於已發生之運發性不自主運動沒有已知的治療方法。雖然症狀可能會在抗精神病藥物停藥後部分或全部消失。抗精神病治療本身可能會壓抑（或部分壓抑）此症之徵兆或症狀，因此可能掩飾了潛在的過程。在長期症狀壓抑之影響尚未知。

考量這些因素，INVEGA™必須以最能減少運發性不自主運動的發生來給予處方。長期抗精神病治療，一般在患有已知對抗精神病藥有反應之慢性病患者是保守的。在需要長期治療的患者，應該以尋求最小劑量、最短期間得到最滿意之臨床反應為佳。對於需要持續治療的則必須定期評估。

以INVEGA™治療之患者如有運發性不自主運動之徵兆或症狀，則必須考慮停藥。然而，某些患者儘管有症狀仍須以INVEGA™治療。

高血糖及糖尿病

在以非典型抗精神病藥物治療之患者中，有報告指出部分患者有極度與酮酸血症或高滲性昏迷或死亡相關之高血糖。這些案例大部分發現現在上市後之臨床使用及流行病學研究上，而非在臨床試驗，而在以INVEGA™治療之受試者有少部分高血糖或糖尿病之報告。評估非典型抗精神病藥物使用與血糖不正常的關係是複雜的，因為可能增加精神分裂症患者之糖尿病風險以及在一般族群增加糖尿病之罹患率。考量這些複雜問題，非典型抗精神病藥物使用與高血糖相關副作用間之關係無法未完全瞭解。然而，流行病學研究指出以非典型抗精神病藥物治療之患者有增加治療時發發性、高血糖相關性之副作用。 因為進行這些研究時INVEGA™並未上市，所以並不清楚是否INVEGA™與增加這些風險有關。有糖尿病風險之患者（例如，肥胖、家族糖尿病史）於開始以非典型抗精神病藥物治療時必須定期監控以防止血糖惡化。有糖尿病風險之患者（例如，肥胖、家族糖尿病史）於開始以非典型抗精神病藥物治療時，必須在開始與治療期間測量空腹血糖。任何患者以非典型抗精神病藥物治療時必須監測高血糖之徵狀，包含口渴、多尿、多吃，以及虛弱。有高血糖徵兆之患者以非典型抗精神病藥物治療期間必須測量空腹血糖。在某些案例中，高血糖症狀在停用非典型抗精神病藥物後會消失，然而部分患者即使停用可擬藥物仍然需要持續進行糖尿病治療。

胃腸道

因為INVEGA™錠劑在胃腸道中不變形、不改變形狀，所以INVEGA™一般不用於已知有重度胃腸道故障之患者（病理學上或發源性上的，例如：食道運動失調，炎症性腸炎，因便秘或減少運送時間造成之短腸症，腹膜炎病史，纖維囊腫，假性腸阻塞，或美克氏憩室）。少有報告是關於已知有腸道故障患者之阻塞性症狀與服用不變形之控釋劑型有關。因為錠劑之控釋劑型設計，INVEGA™僅能用於可整粒吞服之患者（參考注意事項：患者資訊）。減少經過時間，例如，下痢會減少生體利用率；而增加經過時間方面，例如，腸胃神經病變，糖尿病性胃輕癱，或其他因素，會增加生體利用率。這些生體利用率之改變最常發生在上腸胃道經過時間的改變。

腦血管副作用，包含有老年癡呆性精神病老年患者的中風

在失智症老年受試者之投與risperidone，ariprazole，及olanzapine安慰劑對照組試驗相較於安慰劑投與受試者，有較高之腦血管副作用發生率（腦血管意外及暫時性腦缺血），包含死亡。在這些試驗進行時，INVEGA™尚未上市。INVEGA™不建議用於治療有老年癡呆性精神病之患者（參考 盒裝警語，警告：增加老年癡呆性精神病老年患者之死亡率）。

注意事項

一般

姿勢性低血壓及昏厥

Paliperidone在部份患者會導致姿勢性低血壓及昏厥，因為其有alpha-blocking之活性。在三個安慰劑對照組之試驗結果中，6週、固定劑量試驗，以INVEGA™3，6，9，12 mg治療受試者之昏厥機率為0.8% (7/850)相較於以安慰劑治療患者之0.3% (1/355)。INVEGA™必須小心使用於已知有心血管疾病之患者（例如，心衰竭，心動便塞或局部缺血病史，傳導異常），腦血管疾病，或患者易有低血壓（脫水、低血容積，及以抗高血壓藥物治療中）。在易因低血壓而受害之患者，應監測姿勢性低血壓之發生徵狀。

癲癇

在上市前臨床試驗（三個安慰劑對照組，6週，固定劑量研究以及老年精神分裂症受試者之研究），以INVEGA™(3，6，9，12mg)治療之受試者，癲癇發生率為0.22%，相較於以安慰劑治療受試者之0.25%。如同其他抗精神病藥物，INVEGA™應該小心用於有癲癇病史之患者或其他會可能降低癲癇閾值之情況。在大於65歲的患者，降低癲癇閾值之情況較為常見。泌乳素過高症

如同其他拮抗dopamine D₂受器之藥物，paliperidone投與時會提高泌乳素水平，而在長期間投與會維持高泌乳素水平。

Paliperidone具有升高泌乳素效果，相似於isperidone，較其他抗精神病藥與較高之泌乳素水平有關。泌乳素過高症，不考慮病因，其可能壓抑下視丘GnRH，造成下垂體gonadotrophin分泌降低。這會因性腺類固醇增生受損而抑制在男性及女性患者上之生殖功能。在使用泌乳激素增高物質之患者有溢乳，無月經症，男性乳房症，及陽萎之報告。長期泌乳素過高症與合併性腺功能低下可能導致男性及女性患者之骨質疏鬆。

體外組織培養試驗指出約1/3人類乳頭與泌乳素有關，所以當服用這些藥物時需考量到曾有乳癌患者是很重要的。在小鼠與大鼠之risperidone致癌性研究發現有增加腺下垂體，乳腺，及卵巢島細胞瘤之情形(乳腺腺癌，腺下垂體及卵巢腺瘤)(參考注意事項：致癌性，致畸胎性，致畸胎性)。在臨床試驗或病理學試驗尚未發現在人類致癌性與長期使用此類藥物間的相關性；但仍缺乏之確定性之證據。

存藥困難

食道功能異常及吸入性肺炎與抗精神病藥物之使用有關。患者在晚期阿茲海默失智症患者，吸入性肺炎是常見的疾病與死因。使用INVEGA™及其他抗精神病藥物必須小心患者吸入性肺炎之發生。

自殺

精神性疾病有潛在之自殺意圖之可能性，而在藥物治療時必須嚴密監控高風險病患。INVEGA™必須處方以最小劑量之錠劑，以做好患者管理，降低藥物過量風險。

知能及運動功能障礙的可能

以INVEGA™治療之患者有嗜睡及鎮靜之報告(參考 副作用)。抗精神病藥物，包含INVEGA™，可能傷害判斷、思考或行動性。患者必須瞭解到要注意一些活動如操作危險機械、駕駛汽車，直到他們理性的確信paliperidone 治療不會對他們有不良的影響。

陰莖異常勃起

有alpha-adrenergic blocking效果的藥物被指出會造成陰莖異常勃起。雖然在INVEGA™臨床試驗上無陰莖異常勃起之案例，而paliperidone有此藥理活性，因此可能與此風險有關。重度陰莖異常勃起可能需要手術來緩解。

paliperidone治療之臨床研究試驗期間沒有TTP之案例。雖然在投與paliperidone有相關之TTP案例報告，但與paliperidone之關係尚未明確。

體溫調節

抗精神病藥物會擾亂身體降低核心體溫之能力。建議適當關心使用INVEGA™之患者，他們曾經歷一些因核心體溫升高而引起之狀況，例如，激烈運動，暴露於高溫，與抗副交感神經作用藥物併用，或脫水。

臨床前研究發現paliperidone具有止吐作用。如果發生在人類，這作用可能會遮蔽某些藥物的過量症狀或一些如腸阻塞、雷氏症候群和其他疾病的症狀。

用於伴隨有其他疾病之患者

臨床研究上INVEGA™在有些合併症的患者是受限的（參考 臨床藥理學：藥物動力學：特殊族群：肝功能不全及腎功能不全）。

有報告指出帕金森氏症患者或譫妄氏體痴呆（失智）症會增加對抗精神病藥物之敏感性。這些敏感性的提升表現如困惑、遲鈍、姿勢的不穩定而頻繁跌倒，體位位外副作用，及臨床上的抗精神病藥物惡性症候群。

INVEGA™並未被評估或使用於任何的最近有心肌梗塞或不穩定心臟疾病病史之患者。有這些確診之患者被排除於上市前的臨床試驗，因為使用INVEGA™有姿勢性低血壓之風險，有心血管疾病之患者必須小心使用(參考注意事項：一般：姿勢性低血壓及昏厥)。

患者資訊

建議發生於處方INVEGA™時與患者討論下面問題。

姿勢性低血壓

患者必須被告知有姿勢性低血壓之風險，特別是在開始服用、重新開始服用以及增加劑量時。對認知與運動表現之影響

因為INVEGA™可能傷害患者之判斷、思考或運動能力，患者必須被告知避免操作危險機械，包含駕駛汽車，直到他們理性的確信INVEGA™不對他們造成不良影響。

懷孕
患者若在INVEGA™治療時，當懷孕或預備懷孕必須告知他們的醫師。
哺乳
服用INVEGA™之患者應被告知不宜哺乳。
合併用藥
患者必須告知醫師目前正在服用與欲開始服用之藥物，包括處方藥與非處方藥，因為他們可能有交互作用。

酒精
服用INVEGA™之患者應被告知不宜攝取酒精。

服用INVEGA™之患者應被告知不宜攝取酒精。

患者必須小心避免過熱及脫水。

服用方法

服用INVEGA™之患者應被告知必須搭配液體整粒吞服。錠劑不可嚼碎、剝半或磨粉。此藥具有設計作為控制藥物釋出速度之不可吸收外殼。此錠劑外殼會隨著不可溶後心物質排除體外，除非患者注意到糞便中像錠劑的東西，否則一般不會被注意到。

實驗室測試

沒有建議需要特別之實驗室測試。

【交互作用】

本品影響其它藥物的可能性

Paliperidone不預期會和cytochrome P-450類酵素代謝之藥物產生臨床上重要之藥物動力學方面的交互作用。人體肝臟微粒體的體外試驗顯示paliperidone並未顯著抑制細胞色素cytochrome P-450類酵素代謝之藥物，此類酵素包括CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9/10、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4及CYP3A5。因此，paliperidone在不預期會抑制透過這機制代謝之藥物的清除率而有臨床上有意義的情形發生。Paliperidone亦沒有酵素誘導特性。

在治療濃度下，paliperidone並不會抑制P-glycoprotein。因此，Paliperidone不預期會抑制透過P-glycoprotein傳導的藥物。透過paliperidone對於中樞神經系統的作用(見副作用欄)，本品在與其它中樞作用藥物及酒精併用時應特別謹慎。

Paliperidone可能拮抗levodopa和其他多巴胺促進劑的作用。由於可能導致直立性低血壓(見警語及注意事項欄)，當本品與其它可能導致此種作用藥物併用時，可能發生加成作用。其它藥物影響本品的可能性

Paliperidone不是CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19和CYP3A5的受質。這表示paliperidone不可能與此類酵素的抑制劑或促進劑產生交互作用。體外試驗指出，CYP2D6與CYP3A4可能在極小範圍內與Paliperidone代謝有關，而在人體試驗中也並無顯示這些酵素會減少藥物之排除率，這些酵素只影響一小部份之身體清除率。

【致毒性、突變性、生殖功能缺陷】

毒性
與其他具D2受體拮抗活性的藥物相同，重劑量毒性研究中paliperidone會提高血清中泌乳素的量。
致毒性

Paliperidone之致毒性實驗並未施行。

Risperidone在小鼠大鼠及人體中會廣大的轉變成paliperidone,而risperidone的致毒性研究已在大白鼠及大鼠中進行。Risperidone以飲食方式為0.63，2.5及10mg/kg/day risperidone給予大鼠達18及大白鼠25個月，大鼠的最大劑量尚未達到，但下垂體腺瘤、內分泌腺瘤(endocrine pancreas adenomas)、及乳腺腫瘤的發生率顯著增加。已知在啮齒類動物長期使用其他抗精神病藥物，乳腺、下垂體及內分泌腺腫瘤會增加，可能是由於對D2受體的延長拮抗活性所導致。這些在啮齒類動物的致瘤性發現與人類致瘤風險的關係仍未可知(見警告：高泌乳素血症欄)。

突變性
在Ames反突變測試(Ames reverse mutation test)、鼠淋巴瘤測試及大鼠微核試驗(the rat micronucleus test)，並未發現paliperidone有任何基因毒性的證據。

生殖功能缺陷
在口服paliperidone高達2.5mg/kg/day給予雌性大鼠，變懷孕的百分比並未受影響，但是在著床前後損失會增加，在母鼠的毒性劑量下，活胚胎數會略有下降。這些參數在0.63mg/kg劑量下並未受影響，0.63g/kg是人體最高建議劑量的一半。在口服paliperidone高達2.5mg/kg/day，雌性大鼠的生育力並未造成影響，雖然精蟲數及精蟲活力並未被研究過。在狗服用risperidone實驗中，所有試驗劑量(0.31-5.0mg/kg)均會造成血液中雄激素，精蟲活力及濃度下降。血液中雄激素和精蟲係會部分恢復，但在最後觀察時尚未完全恢復(給藥終止後兩個月)。

【懷孕及哺乳】

懷孕分級C
在老鼠及兔子的胚胎器官生成期中，給予口服paliperidone試驗中，在最高劑量下(老鼠10mg/kg/day,兔子則是5mg/kg/day,是人類最高建議劑量的8倍)對胚胎沒有增加發育異常。

在老鼠生殖試驗使用risperidone口服後大量轉換成paliperidone，在少於人類建議劑量時會增加小鼠的死亡機率。在懷孕最後三個月期間使用第一代抗精神病藥新生兒產生extrapyramidal symptoms有關，這些症狀只侷限在某些人，所以在懷孕後期使用paliperidone是否跟新生兒症狀有關還不清楚。沒有在懷孕婦女身上有適當的實驗，因此孕婦僅可在利益遠超過風險的狀況下使用本品。本品對於人類分娩的影響仍未知。

妊娠

Invega 對於妊娠的作用未知。

哺乳

根據動物試驗使用paliperidone及人類試驗使用risperidone的結果，paliperidone會分泌於乳汁中。因此，使用本品的婦女不應哺乳。

孩童使用

INVEGA™在18歲以下病人使用的安全性及有效性尚未建立。

老年人使用

本品使用於老年人的安全性資料來自於至多六週、雙盲、對照控制之臨床研究，114名精神分裂症的老年患者(65歲以上，其中有21位病人在75歲以上)，使用不固定劑量或固定劑量，劑量範圍為每日一次3至12毫克。即使這些資料無法直接比較老年人與非老年人病患，安全性資料在這兩群人中極為相似。但，根據這些有限的資料及一般臨床經驗，仍無法排除老年人對不良反應有較高的敏感度。

本成分主要是經由腎臟排除，在中至重度腎臟功能損失的病人中清除率會下降，因此給予劑量要調降(見特殊族群：腎功能不全)。老年人之腎臟功能通常比較低，適度的調整劑量是必要的，並要監測腎臟功能(見用法用量：特殊族群劑量)。

【副作用】

以下的數據是從2720個精神分裂症病人(正常人臨床試驗中得到的。其中有2054個人接受多劑量有效的試驗，試驗期間及狀況均不一樣，有開放性試驗及雙盲試驗，門診及住院病人，固定或不固定劑量，長期或短期試驗。

副作用是藉由身體檢查，生理跡象，體重，實驗室診斷及ECG收集。副作用是由臨床人員用專有名詞紀錄，身體系統與不良事件不良反應名稱根據MedDRA編碼。副作用發生頻率是說明發生必須緊急治療的次數，緊急治療的定義是第一次發生或在經由治療後惡化的情況。在資料中顯示在建議劑量3到12mg/day(n=850)在「六週固定劑量安慰劑做控制試驗中收集到的臨床試驗資料：發生於短期、以安慰劑為對照組、固定劑量之研究的不良事件

表一列出所有需要處置的不良事件，無論其因果關係，只要在「三項試驗中使用本品病人的發生率≥2%，且發生率比安慰劑表一*項處置之不良事件，無論其因果關係，只要在「三項試驗中使用本品病人的發生率≥2%，且發生率比安慰劑表一*項處置之不良事件發生率高於安慰劑組別者皆列入。

神經系統異常
第一級心房心室阻斷
心束分枝阻斷
心臟心律不整
心跳過快
眼部異常
視力模糊
胃腸道異常
上腹痛
口乾
消化不良
噁心
唾液分泌過多
一般異常
虛弱
疲倦
發燒
肌肉與結締組織異常
背痛
肢端疼痛
神經系統異常
靜坐不能
暈眩
肌張力減低
錐體外症狀
頭痛
肌張力增加
帕金森氏症
鎮靜
顫抖
精神異常
焦慮
呼吸胸腔及膈間異常
咳嗽
血管異常
直立性低血壓

身體系統或器官分類	副作用發生機率				
	安慰劑 (N=355)	3 mg (N=127)	6 mg (N=235)	9 mg (N=246)	12 mg (N=242) n (%)
副作用發生機率	66	72	66	70	
心臟異常					
第一級心房心室阻斷	1	2	0	2	1
心束分枝阻斷	2	3	1	3	<1
心臟心律不整	0	2	1	1	<1
心跳過快	7	14	12	12	14
眼部異常					
視力模糊	1	1	<1	0	2
胃腸道異常					
上腹痛	1	1	3	2	2
口乾	1	2	3	1	3
消化不良	1	2	3	2	5
噁心	4	2	4	2	4
唾液分泌過多	5	6	4	4	4
<1	<1	0	<1	1	4
一般異常					
虛弱	1	2	<1	2	2
疲倦	1	2	1	2	2
發燒	1	1	<1	2	2
肌肉與結締組織異常					
背痛	1	1	1	1	2
肢端疼痛	1	0	1	0	2
神經系統異常					
靜坐不能	4	4	3	8	10
暈眩	4	6	5	4	5
肌張力減低	1	1	1	4	4
錐體外症狀	2	5	2	7	7
頭痛	12	11	12	14	14
肌張力增加	1	2	1	4	3
帕金森氏症	0	0	<1	2	1
鎮靜	7	6	9	10	11
顫抖	3	3	3	4	3
精神異常					
焦慮	8	9	7	6	5
呼吸胸腔及膈間異常					
咳嗽	1	3	2	3	2
血管異常					
直立性低血壓	1	2	1	2	4

表一包括所有通報率大於2的發生率，資料是以3個試驗收集到的資料，第一個是每天使用3mg及9mg，第二個是每天使用6mg及9mg、12mg，第三個則是每天使用6mg及12mg，副作用少於安慰劑的則沒有列在表上，但並不包括便秘、腹瀉、噁心、鼻咽炎。

與劑量相關之不良反應

在三個以安慰劑為對照組、固定劑量為期六週研究的不良藥物反應≥2%使用本品的病患，以下不良反應隨著劑量增大：失眠、直立性低血壓、唾液分泌過多、高血鈣、肌張力減退、肌張力增強(2.8%)、錐體外症狀(5.4%)、帕金森氏症。在這些不良反應中，大多數都是發生在使用12mg的病人中，一小部份則是在使用9mg的病人中。

常見之不良反應

在三個以安慰劑為對照組、固定劑量為期六週研究的不良藥物反應≥5%使用本品的病患,甚至是安慰劑的至少2倍包括高血壓和錐體外症狀。

錐體外症狀(EPS)

用來測量EPS的方法(1)Simpson-Angus global score是最廣泛用來評估帕金森氏症。(2)Barnes Akathisia Rating Scale global clinical rating score.(3)用抗交感神經藥治療(4)立即通報此帕金森氏症狀。Simpson-Angus global score，抗交感神經藥治療及立即通報此帕金森氏症狀再使用9mg和12mg時跟會隨劑量增加。在3mg,6mg跟安慰劑中並無發現任何相異處。

副作用發生百分比					
EPS 組	安慰劑	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
	(N=355)	(N=127)	(N=235)	(N=246)	(N=242)
帕金森氏症 ^a	9	11	3	15	14
高血鉀 ^b	6	6	4	7	9
使用抗交感神經藥 ^c	10	10	9	22	22

- a：帕金森氏症，病人得到Simpson-Angus global score>0.3之百分比
b：高血鉀，病人得到Barnes Akathisia Rating Scale global clinical rating score>2的百分比
c：病人得用抗交感神經藥治療EPS之百分比

副作用發生百分比					
EPS 組	安慰劑	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg
	(N=355)	(N=127)	(N=235)	(N=246)	(N=242)

EPS 組					
整體 EPS 相關之不良事件	11.0	12.6	10.2	25.2	26.0
血鉀不足	3.4	4.7	2.6	7.7	8.7
肌張力減低	1.1	0.8	1.3	5.3	4.5
高血鉀	3.9	3.9	3.0	8.1	9.9
帕金森氏症	2.3	3.1	2.6	7.3	6.2
顫抖	3.4	3.1	2.6	4.5	3.3

高血鉀症狀包括：血鉀不足，錐體外症狀，肌肉扭結，遲緩性血鉀不足
肌張力減低症狀包括：肌張力減低，肌肉麻痺，眼睛流淚，牙關緊閉

高血鉀症狀包括：血鉀不正常，高血鉀
帕金森氏症狀包括：動作遲緩，關節僵硬、流口水、肌張力增加、低血鉀、肌肉僵硬、肌肉僵硬生硬、帕金森氏症、顫抖症狀包括顫抖。

副作用導致停止治療

三個以安慰劑為對照組、六週、固定劑量的研究中共結數(見藥效學)欄之臨床療效)，因invega治療和安慰劑治療發生的副作用而停止治療的機率是沒有差異的，除了神經系統異常的發生率治療組比較多(2% vs 0%)。精神狀態不正常的機率也比較高以外(3% vs 1%)。

不管年齡性別和種族，安全性上沒有差異。

在一般檢查中血液、尿液、進食血糖變化、膽固醇、c-peptide、三酸甘油、HDL、LDL及總膽固醇值上都沒有醫學上顯著的變化。事實上，因invega治療和安慰劑治療發生的變化而停止治療的機率是沒有差異的。在使用3mg,6mg Invega體重增加的百分比(7% and 6%)跟安慰劑組是相似的(5%)，使用9mg 和12mg增加體重的機率較高(9% and 9%)。

除了表一、或穩定跟invega無關，只有發生過一次且不威脅到生命事件外，以下列出所有上市前試驗發生過的嚴重或不嚴重不良反應(n=2720)。出現頻率為：極常見(≥ 10%)、常見(≥ 1% to < 10%)、不常見(少發生) (≥ 0.1% to < 1%)、罕見< 0.1%)、以及極罕見(< 0.01%)。

血液淋巴異常：罕見

心臟異常：常見；顫動；不常見；心律不整。

腸胃異常：常見；上腹痛；不常見；吞嚥困難。

一般異常：罕見；水腫。

免疫系統異常：罕見；過敏反應。

神經系統異常：罕見；支配困難。

精神系統異常：不常見；困擾。

呼吸系統：胸部異常：常見；吞嚥 罕見；肺部結節

血管異常：罕見；低血壓、靜脈栓塞。

本成分安全性評估有在一長期試驗中做評估治療成人患有精神分裂症的病人，大致來說，14週開放性試驗和6週固定劑量有安慰劑做對照怎的試驗來做比較，副作用的種類和嚴重性是相似的。 Risperidone之副作用請詳見risperidont仿單。

【藥物濫用與成癮性】

症狀

Invega不是管制藥品。Paliperidone尚未有一個系統的分析藥物濫用及成癮性，因此,必須要仔細評估病人藥物濫用的歷史或仔細觀察病人是否有藥物濫用或服用不當的徵兆發生，像是劑量增加,找藥動作。

【過量】

依據少數人類服用過量經驗，最大服用劑量為405mg，症狀為錐體外症狀及關節不穩，其他可觀察的症狀是暈眩、鎮靜、心跳過速、血壓過高及QT波延長。

一般來說，會出現之症狀皆可隨paliperidone已知的藥理作用增強所導致，例如：疲倦與鎮靜、心律過快和低血壓、QT波段增長、及錐體外症狀。若發生緊急的過量情形，應考慮多種藥物涉入的可能性。

治療

評估治療需求時應將產品本身延長釋放藥效的特性加以考慮。Paliperidone並無特殊的解毒劑，應採取一般支持性的療法。若發生緊急的過量情形，應考慮多種藥物涉入的可能性。應考慮洗胃(若病人失去意識於插管後施行)併以活性碳及瀉劑。過量後造成頭頸部抽搐，肌張力不正常的反應會增加嘔吐的風險。應立即監測循環功能，並持續觀察心电图以監測可能之心律不整。如果緊急發生invega過量時同時輸入抗心律不整藥像是disopyramide, procainamide, and quindine會增加QT延長的風險。Brevithium3alpha-blocker會加或paliperidone的低血壓的副作用。若發生低血壓和循環功能低下應採取適當處置，例如靜脈輸注和/或緩交感神經作用劑。若發生嚴重錐體外症狀，應考慮使用抗膽鹼類藥物。在病人回復之前應持續小心觀察及監測。

用法

INVEGA™(paliperidone) 持續性藥效錠有以下劑量與包裝。所有錠劑皆為膠囊形狀。

3mg 錠劑為白色並印有“PAL3”。

6mg 錠劑為米色並印有“PAL6”。

儲存
儲存於低於30°C (86°F)。避免潮濕。
放在兒童拿不到的地方。



製造廠：ALZA Corporation
700 Eubanks Drive Vacaville CA 95688 USA
包裝廠：Janssen-Cilag S.p.A.
Via c. Janssen 04010 Borgos, Michele Latina Italy
藥商：嬌生股份有限公司
台北市敦化南路2段319號8樓



請回收藥片
0701