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 100mg/ml

衛署藥輸字第 025394 號

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。INVEGA SUSTENNA® (paliperidone palmitate)並未被核准用於治療失智症相關精神病人。*【參見警語和注意事項(5.1)】*

1 適應症與用途
- 治療思覺失調症。
- 分裂情感障礙症之急性治療的單一治療藥物或作為情緒穩定劑及(或)抗憂鬱劑的輔助用藥。

2 劑量與用法
2.1 投藥須知
每次注射都必須由健康照護專業人員施行。
非腸道給予的藥物在給藥之前，均應先以肉眼觀察是否有異物及是否變色。
INVEGA SUSTENNA®僅供肌肉注射使用。切勿透過任何其他途徑給藥。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。應緩慢注入深部三角肌或臀部肌肉。
投予INVEGA SUSTENNA®時僅可使用INVEGA SUSTENNA®包裝中所提供的針頭。
將INVEGA SUSTENNA®注入手臂三角肌時所使用之針頭的建議型號須視病人的體重而定：
- 對體重未達90公斤的病人，建議使用1吋的23號針頭。
- 對體重達90公斤(含)以上的病人，建議使用1½吋的22號針頭。
- 進行手臂三角肌注射時應交替使用兩側的手臂三角肌。

將INVEGA SUSTENNA®注入臀部肌肉時，不論病人的體重為何，所使用之針頭的建議型號皆為1½吋的22號針頭。
應注射於上外側四分之一的臀部肌肉。進行臀部肌肉注射時應交替使用兩側的臀部肌肉。

2.2 思覺失調症與分裂情感障礙症
對從未使用過口服用paliperidone或口服用或注射用之risperidone的病人，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。
INVEGA SUSTENNA®用於治療各項核准適應症時的建議劑量如表1所示。開始使用INVEGA SUSTENNA®時的建議起始療程為於治療的第一天投予234毫克(paliperidone 150毫克當量)、再於第八天（即一週後）投予156毫克(paliperidone 100毫克當量)，且兩劑都應注射於手臂三角肌。在投予第二劑起始劑量之後，每月一次的維持劑量可注射於手臂三角肌或臀部肌肉。

表1. 使用INVEGA SUSTENNA®治療思覺失調症或分裂情感障礙症成人病人的建議劑量

適應症	起始劑量 (手臂三角肌)		每月一次的維持劑量[a] (手臂三角肌或臀部肌肉)	每月一次的最高劑量
	第1天	第8天		
思覺失調症	234毫克	156毫克	39-234毫克[b]	234毫克
分裂情感障礙症	234毫克	156毫克	78-234毫克[c]	234毫克

[a] 於第一次注射的5週後給藥。
[b] 治療思覺失調症的建議維持劑量為117毫克。在其他現有的劑量規格中(39毫克、78毫克、156毫克及234毫克)，有些病人或可因使用較低或較高的維持劑量而獲益。
[c] 依據使用現有之劑量規格時的耐受性及/或療效來調整劑量。在長期分裂情感障礙症研究中並未針對39毫克的劑量進行研究。

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到數月之後才會顯現出來。

2.3 遺漏劑量
避免遺漏劑量
INVEGA SUSTENNA®的第二劑起始劑量建議應於第一劑的一週之後投予。為避免遺漏劑量，可於一週時間點(one-week time point)的前後4天內為病人注射第二劑。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。為避免遺漏每月一次的劑量，可於每月一次之時間點的前後7天內為病人注射藥物。
遺漏第二劑起始劑量時的處置方式
如果錯過了INVEGA SUSTENNA®的第二劑的預計施打日期(一星期±4天)，建議根據病人施打第一劑後所經過的時間長度來決定是否重新開始療程。如果遺漏第二劑起始劑量，應依照表2所提供的投藥指示給藥。

表2. 遺漏第二劑起始劑量時的處置方式

遺漏第二劑起始劑量的時間點	投藥指示
距離第一次注射的時間未達4週	**儘快於手臂三角肌注射第二劑起始劑量(156毫克)。** 1. 建議於第一次注射的5週後(不論第二劑的注射時間為何)於手臂三角肌或臀部肌肉注射第三劑(117毫克)。 2. 然後重新開始每月一次定期注射於手臂三角肌或臀部肌肉。
距離第一次注射的時間達4至7週	**依照下列方式重新開始注射兩劑156毫克的劑量：** 1. 儘快於手臂三角肌注射一劑。 2. 一週後於手臂三角肌再注射一劑。 3. 然後重新開始每月一次定期注射於手臂三角肌或臀部肌肉。
距離第一次注射的時間超過7週	**重新開始投予建議起始劑量*(參見第2.2節，表1)*：** 1. 於第1天在手臂三角肌注射234毫克。 2. 於1週後在手臂三角肌注射156毫克。 3. 然後重新開始每月一次定期注射於手臂三角肌或臀部肌肉。

遺漏維持劑量時的處置方式如果遺漏維持劑量，應依照表3所提供的投藥指示給藥。

表3. 遺漏維持劑量時的處置方式

遺漏維持劑量的時間點	投藥指示
距離上次注射的時間達4至6週	**儘快以病人先前所使用的穩定劑量重新開始每月一次的定期注射，然後每隔一個月注射一次。**
距離上次注射的時間達6週至6個月	**依照下列方式重新開始使用病人先前所使用的穩定劑量(但若病人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. 儘快於手臂三角肌注射一劑。 2. 一週後於手臂三角肌再注射一劑(相同的劑量)。 3. 在第二次注射的一個月之後，重新開始於手臂三角肌或臀部肌肉注射先前所使用的穩定劑量。
距離上次注射的時間超過6個月	**重新開始投予建議起始劑量*(參見第2.2節，表1)*：** 1. 於第1天在手臂三角肌注射234毫克。 2. 於1週後在手臂三角肌注射156毫克。 3. 在第二次注射的一個月之後，重新開始於手臂三角肌或臀部肌肉注射先前所使用的穩定劑量。

2.4 與口服用的Paliperidone併用或與Risperidone併用
由於paliperidone是risperidone的主要活性代謝物，因此，當INVEGA SUSTENNA®與risperidone或口服用之paliperidone長期併用時，應特別謹慎。INVEGA SUSTENNA®與其他抗精神病藥物併用的安全性資料仍極少。

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病人使用INVEGA SUSTENNA®的研究*【參見臨床藥理學(12.3)】*。對輕度腎功能缺損(肌酸酐廓清率≥50毫升/分鐘至<80毫升/分鐘【Cockcroft-Gault公式】)的病人，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*【參見特殊族群之使用(8.6)及臨床藥理學(12.3)】*。
INVEGA SUSTENNA®並不建議用於中度或重度腎功能缺損(肌酸酐廓清率<50毫升/分鐘)的病人*【參見特殊族群之使用(8.6)及臨床藥理學(12.3)】*。
與強效的CYP3A4/P-醣蛋白(P-gp)誘導劑合併使用
在INVEGA SUSTENNA®的1個月投藥間隔期間，應盡可能避免使用強效的CYP3A4及/或P-gp誘導劑(如：carbamazepine、rifampin、St John's Wort)。如果必須投予強效的誘導劑，應考慮使用paliperidone持續性藥效錠來治療病人*【參見藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.3)】*。

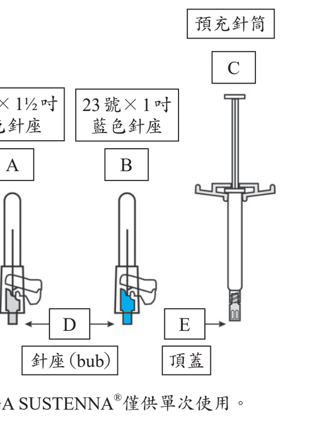
2.6 自其它抗精神病藥物轉為使用本產品
目前並無任何系統性收集的資料可具體闡述將思覺失調症或分裂情感障礙症病人從其它抗精神病藥物轉為使用INVEGA SUSTENNA®治療的結果，也沒有與其它抗精神病藥物併用方面的資料。
自口服抗精神病藥物轉為使用本產品
對從未使用過口服用paliperidone或口服用或注射用之risperidone的病人，建議在開始使用INVEGA SUSTENNA®治療之前先確認其對口服用paliperidone或口服用risperidone的耐受性。
先前所使用的口服抗精神病藥物於開始使用INVEGA SUSTENNA®治療時可以逐漸停用。INVEGA SUSTENNA®的建議劑量為治療開始的第一天投予234毫克，一周後再給予156毫克，均注射於手臂三角肌*【參見劑量與用法(2.2)】*。原先使用不同劑量之INVEGA®持續性藥效錠穩定治療的病人，在使用表4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。

表4. 達到相似之paliperidone穩定狀態曝藥量所需要的INVEGA®與INVEGA SUSTENNA®的劑量

劑型	INVEGA® 持續性藥效錠	INVEGA SUSTENNA® 注射劑
投藥頻率	每天一次	每4週一次
劑量(毫克)	12	234
	9	156
	6	117
	3	39-78

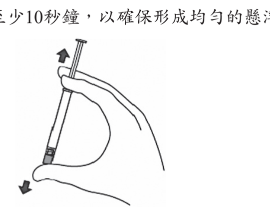
自長效型注射用抗精神病藥物轉為使用本產品
對從未使用過口服用paliperidone或口服用或注射用之risperidone的病人，建議在開始使用INVEGA SUSTENNA®治療之前先確認其對口服用paliperidone或口服用risperidone的耐受性。
要為原先使用長效型注射用抗精神病藥物的病人轉換治療藥物時，可於下一個排定的注射時間開始改用INVEGA SUSTENNA®治療。然後應以每隔一個月注射一次的方式繼續使用INVEGA SUSTENNA®。並不須進行第2.2節中所描述的一週起始療程。關於建議的每月一次維持劑量，請參見上文的表1。根據先前的耐受性及/或療效方面的臨床表現，在現有的劑量規格中(39毫克、78毫克、117毫克、156毫克及234毫克)，有些病人或可因使用較低或較高的維持劑量而獲益。在長期分裂情感障礙症研究中並未針對39毫克的劑量進行研究。每月一次的維持劑量可注射於手臂三角肌或臀部肌肉*【參見劑量與用法(2.2)】*。
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錐體外症狀(EPS)治療藥物的必要性。

2.7 使用指示
每次注射都必須由健康照護專業人員施行。
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。

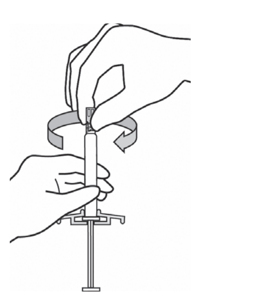
a. 用力震搖針筒至少10秒鐘，以確保形成均勻的懸浮液。



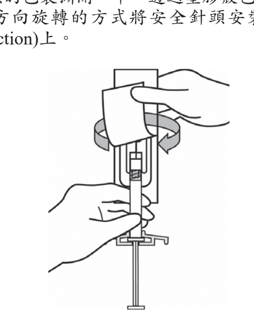
b. 選擇適當的針頭。
進行三角肌注射時：
- 如果病人的體重未達90公斤，請使用1吋的**23**號針頭(**藍色**針座的針頭)。
- 如果病人的體重達90公斤(含)以上，請使用1½吋的**22**號針頭(**灰色**針座的針頭)。

進行臀部肌肉注射時：
不論病人的體重為何，請使用1½吋的**22**號針頭(**灰色**針座的針頭)。

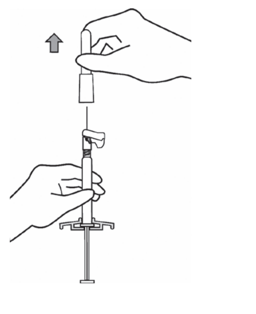
c. 垂直握住針筒，以順時鐘方向旋轉的方式移除橡膠頂蓋。



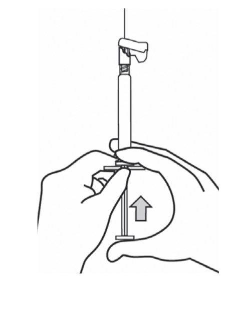
d. 將安全針頭的包裝撕開一半。透過塑膠殼包裝抓住針頭套。以順時鐘方向旋轉的方式將安全針頭安裝到針筒的接頭(luer connection)上。



e. 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。

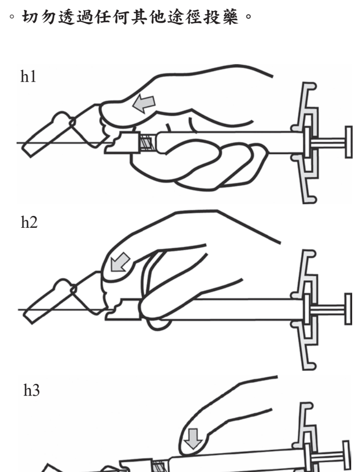


f. 垂直握住裝有針頭的針筒，以便排除空氣。小心向前推動推桿，排除針筒中的空氣。



g. 以肌肉注射的方式將全部內容物緩慢、深入地注入病人的三角肌位置或臀部肌肉。**切勿透過任何其他途徑投藥。**

h. 注射完成後，利用一手的拇指或食指(h1，h2)或平坦的表面(h3)來啟動針頭保護系統。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。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的單劑量預充填針筒注射劑。

4. 禁忌
INVEGA SUSTENNA®禁用於已知對paliperidone或risperidone過敏，或是對INVEGA SUSTENNA®配方中之任一賦形劑過敏的病人。曾經在使用risperidone及paliperidone治療的病人被通報發生過敏反應的病例，包括嚴重過敏反應與血管性水腫。Paliperidone palmitate會轉化成paliperidone，而paliperidone也是risperidone的代謝物之一。

5 警語和注意事項
5.1 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能歸因於抗精神病藥物抑或某些病人特質的程度。INVEGA SUSTENNA®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和注意事項(5.2)】*。
5.2 發生於失智症相關精神病老年病人的腦血管不良事件，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。目前尚未進行過任何對老年失智症病人使用口服用paliperidone、INVEGA SUSTENNA®與3個月paliperidone palmitate持續性藥效注射懸浮劑的研究。這些藥物也尚未核准用於治療失智症相關精神疾病的人*【參見加框警語及警語和注意事項(5.1)】*。
5.3 抗精神病藥物惡性症候群(Neuroleptic Malignant Syndrome)
抗精神病藥物惡性症候群(NMS)，一種可能致命之複合症狀，曾有通報發生在伴隨使用抗精神病藥物(包括paliperidone)期間。
NMS的臨床表現包括高燒、肌肉僵硬、心智狀態改變包含譫妄、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)。其它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，應立即停用INVEGA SUSTENNA®並提供系統性的療法和監測。
5.4 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aminodarone、sotalol)的抗心律不整藥物、抗精神病藥物(如chlorpromazine、thioridazine)、抗生素(如gatifloxacin、moxifloxacin)、或是任何其它類已知會延長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。
在一項針對思覺失調症與分裂情感障礙症成人病人所進行的雙盲、活性藥物對照性(單劑moxifloxacin 400毫克)多中心QT研究，以及三項針對思覺失調症成人病人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 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$C_{max\ ss}$ = 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($C_{max\ ss}$ = 35 ng/mL)減去安慰劑組的QTcLD增加了6.8毫秒(90% CI：3.6；10.1)。
在三項使用口服用paliperidone延長釋出劑型治療思覺失調症病人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6天的一個時間點中出現超過60毫秒的變化(增加62毫秒)。
在四項針對使用INVEGA SUSTENNA®治療思覺失調症病人所進行的固定劑量療效研究及針對分裂情感障礙症病人所進行的長期研究中，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。在針對思覺失調症病人所進行的維持治療研究中，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(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。
5.5 遲發性運動異常(Tardive Dyskinesia)
遲發性運動異常是一種結合了潛在不可逆、不自主異常運動現象，可能會發生在使用抗精神病藥物治療的病人。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，似乎會隨著治療之持續時間及累積劑量而升高。此症候群也可能在治療相對較短的時間之後發生，即使是使用低劑量。此症狀在停止治療後也可能發生。
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。然而抗精神病治療本身便可能會壓制(或部份壓制)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制作用對此症候群之長期病程的影響。
鑒於這些考量，處方INVEGA SUSTENNA®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：(1)罹患已知可對抗精神病藥物產生反應之慢性疾病的病人以及(2)無法獲得可用或適當替代且療效相等但潛在危害較少之治療方式的病人。對確實需要長期治療的病人，應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。應定期再次評估繼續治療的必要性。
使用INVEGA SUSTENNA®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。不過，有些出現此症候群的病人可能仍須使用INVEGA SUSTENNA®治療。
5.6 代謝改變
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曾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 SUSTENNA®治療的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消退；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4個安慰劑組控制(一個9週，三個13週)，以固定劑量治療思覺失調症病人的試驗中，所得到的整合資料顯示於表5中。

表5. 4個安慰劑組控制，9週至13週，以固定劑量治療思覺失調症病人的試驗中，受試者的空腹血糖變化

	安慰劑組	INVEGA SUSTENNA® 39毫克	78毫克	156毫克	234/39毫克[a]	234/156毫克[a]	234/234毫克[a]
	依據基準的平均改變(mg/dL)						
依據基準的血糖變化	n=367	n=86	n=244	n=238	n=110	n=126	n=115
	-1.3	1.3	3.5	0.1	3.4	1.8	-0.2
	血糖改變的病人比例						
血糖從正常值變成偏高 (從<100 mg/dL至≥126 mg/dL)	4.6% (11/241)	6.3% (4/64)	6.4% (11/173)	3.9% (6/154)	2.5% (2/79)	7.0% (6/86)	6.6% (5/76)

[a] 起始劑量234毫克注射在手臂三角肌後，隨後每隔四週在手臂三角肌或臀部肌肉注射39毫克、156毫克或234毫克。試驗中其他組別(39毫克、78毫克和156毫克)僅在臀部肌肉注射*【參見臨床研究(14)】*。

在一個針對思覺失調症病人所進行的長期，開放式，藥物動力及安全性試驗中，最高劑量(234毫克)曾經被評估，INVEGA SUSTENNA®與血糖平均改變的關聯在第29週(n=109)時為-0.4 mg/dL，第53週(n=100)時為+6.8 mg/dL。
在一項針對分裂情感障礙症病人所進行之長期研究的最初25週開放階段中，INVEGA SUSTENNA®所引起的血糖平均變化為+5.3 mg/dL (n=518)。在這項研究的後續15個月雙盲階段達到終點時，INVEGA SUSTENNA®組所引起的血糖平均變化為+0.3 mg/dL (n=131)，而安慰劑組中的平均變化則為+4.0 mg/dL (n=120)。
血脂異常
曾在使用非典型抗精神病藥物期間觀察到不良的血脂變化。
從4個安慰劑組控制(一個9週，三個13週)，以固定劑量治療思覺失調症病人的試驗中，所得到的整合資料顯示於表6中。

表6. 4個安慰劑組控制，9週至13週，以固定劑量治療思覺失調症病人的試驗中，受試者的空腹血脂變化

	安慰劑組	INVEGA SUSTENNA® 39毫克	78毫克	156毫克	234/39毫克[a]	234/156毫克[a]	234/234毫克[a]
	依據基準的平均改變(mg/dL)						
依據基準的膽固醇變化	n=366	n=89	n=244	n=232	n=105	n=119	n=120
	-6.6	-6.4	-5.8	-7.1	-0.9	-4.2	9.4
依據基準的LDL變化	n=275	n=80	n=164	n=141	n=104	n=117	n=108
	-6.0	-4.8	-5.6	-4.8	0.9	-2.4	5.2
依據基準的HDL變化	n=286	n=89	n=165	n=150	n=105	n=118	n=115
	0.7	2.1	0.6	0.3	1.5	1.1	0.0
依據基準的三酸甘油酯變化	n=366	n=89	n=244	n=232	n=105	n=119	n=120
	-16.7	7.6	-9.0	-11.5	-14.1	-20.0	11.9
	血脂改變的病人比例						
膽固醇從正常值變成偏高 (從<200 mg/dL至≥240 mg/dL)	3.2% (7/222)	2.0% (1/51)	2.0% (3/147)	2.1% (3/141)	0% (0/69)	3.1% (2/65)	7.1% (6/84)
LDL從正常值變成偏高 (從<100 mg/dL至≥160 mg/dL)	1.1% (1/95)	0% (0/29)	0% (0/67)	0% (0/46)	0% (0/41)	0% (0/37)	0% (0/44)
HDL從正常值變成偏低 (從≥40 mg/dL至<40 mg/dL)	13.8% (28/203)	14.8% (9/61)	9.6% (11/115)	14.2% (15/106)	12.7% (9/71)	10.5% (8/76)	16.0% (13/81)
三酸甘油酯從正常值變成偏高 (從<150 mg/dL至≥200 mg/dL)	3.6% (8/221)	6.1% (3/49)	9.2% (14/153)	7.2% (10/139)	1.3% (1/79)	3.7% (3/82)	10.7% (9/84)

[a] 起始劑量234毫克注射在手臂三角肌後，隨後每隔四週在手臂三角肌或臀部肌肉注射39毫克、156毫克或234毫克。試驗中其他組別(39毫克、78毫克和156毫克)僅在臀部肌肉注射*【參見臨床研究(14.1)】*。

在一個針對思覺失調症病人所進行的長期、開放式、藥物動力及安全性試驗中，最高劑量(234毫克)曾經被評估，血脂值相較於基礎值的平均變化如表7所示。

表7. 針對思覺失調症病人所進行之長期開放性藥物動力學安全性研究中的空腹血脂變化

	INVEGA SUSTENNA® 234毫克 第29週	第53週
	依據基準的平均改變(mg/dL)	
依據基準的膽固醇變化	n=112	n=100
	-1.2	0.1
依據基準的LDL變化	n=107	n=89
	-2.7	-2.3
依據基準的HDL變化	n=112	n=98
	-0.8	-2.6
依據基準的三酸甘油脂變化	n=112	n=100
	16.2	37.4

在一項針對分裂情感障礙症病人所進行的長期研究中，最初25週開放治療階段及後續15個月雙盲治療階段達到終點時的血脂值相較於基礎值的平均變化如表8所示。

表8. 一項針對分裂情感障礙症病人所進行之長期研究的開放雙盲階段中的空腹血脂變化

	開放階段 INVEGA SUSTENNA®	雙盲階段 安慰劑	雙盲階段 INVEGA SUSTENNA®
	依據基準的平均改變(mg/dL)		
依據基準的膽固醇變化	n=198	n=119	n=132
	-3.9	-4.2	2.3
依據基準的LDL變化	n=198	n=117	n=130
	-2.7	-2.8	5.9
依據基準的HDL變化	n=198	n=119	n=131
	-2.7	-0.9	-0.7
依據基準的三酸甘油脂變化	n=198	n=119	n=132
	7.0	2.5	-12.3

體重增加
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。建議臨床上監測體重。
從4個安慰劑組控制(一個9週，三個13週)，以固定劑量治療思覺失調症病人的試驗中，所得到的平均體重變化以及體重增加≥7%之比例顯示於表9中。

表9. 4個安慰劑組控制，9週至13週，以固定劑量治療思覺失調症病人的試驗中，受試者的平均體重變化以及體重增加≥7%之比例

	安慰劑組	INVEGA SUSTENNA® 39毫克	78毫克	156毫克	234/39毫克[a]	234/156毫克[a]	234/234毫克[a]
	n=451	n=116	n=280	n=267	n=137	n=144	n=145
依據基準的體重變化量(kg)	-0.4	0.4	0.8	1.4	0.4	0.7	1.4
體重增加≥7%之比例	3.3%	6.0%	8.9%	9.0%	5.8%	8.3%	13.1%

[a] 起始劑量234毫克注射在手臂三角肌後，隨後每隔四週在手臂三角肌或臀部肌肉注射39毫克、156毫克或234毫克。試驗中其他組別(39毫克、78毫克和156毫克)僅在臀部肌肉注射*【參見臨床研究(14.1)】*。

在一個長期，開放式，藥物動力及安全性試驗中，最高劑量(234毫克)曾經被評估，INVEGA SUSTENNA®與平均體重變化的關聯在第29週(n=134)時為+2.4 kg以及在第53週(n=113)時為+4.3 kg。
在一項針對分裂情感障礙症病人所進行之長期研究的最初25週開放階段中，INVEGA SUSTENNA®所引起的體重平均變化為+2.2公斤，並有18.4%之受試者的體重增加幅度≥7% (n=653)。在這項研究的後續15個月雙盲階段達到終點時，INVEGA SUSTENNA®所引起的體重平均變化為-0.2公斤，並有13.0%之受試者的體重增加幅度≥7% (n=161)；安慰劑組中的體重平均變化為-0.8公斤，並有6.0%之受試者的體重增加幅度≥7% (n=168)。
5.7 直立性低血壓與暈厥
由於paliperidone具有α-腎上腺素阻斷作用，因此可能會使某些病人發生直立性低血壓及暈厥的反應。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病人中則為0% (0/510)。在這四項針對思覺失調症病人所進行的固定劑量療效研究中，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)。在針對思覺失調症與分裂情感障礙症病人所進行的長期研究中，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)的病人，使用INVEGA SUSTENNA®時應謹慎。對容易發生低血壓的病人，應考慮監視身體直立時的生命徵象。
5.8 跌倒
使用抗精神病藥物(包含INVEGA SUSTENNA®)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。
5.9 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，曾有發生與抗精神病藥物(包括INVEGA SUSTENNA®)短暫相關的白血球減少症及嗜中性白血球減少症的報告。亦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密切檢測全血球計數(CBC)。對這類病人，如果在沒有其它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 SUSTENNA®。
對發生臨床上明顯之嗜中性白血球減少症的病人，應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)的病人，應停止使用INVEGA SUSTENNA®，並追蹤其WBC，直到恢復正常為止。
5.10 高泌乳激素血症
和其它會拮抗多巴胺D_2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。
不論病因為何，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，曾有發生溢乳、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、乳腺瘤與胰島細胞瘤的發生率有升高的現象(乳腺癌、腦下垂體腺瘤與胰臟腺瘤)*【參見非臨床毒理學(13.1)】*。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。
從兩項使用INVEGA SUSTENNA®進行之長期、雙盲、安慰劑對照研究所獲得的泌乳激素相關資料如下文的說明；其中一項是針對思覺失調症病人所進行的研究；另一項是針對分裂情感障礙症病人所進行的研究。
思覺失調症
在一項針對思覺失調症病人所進行的INVEGA SUSTENNA®長期維持治療試驗中(研究PSY-3001)*【參見臨床研究(14.1)】*，相較於安慰劑組，INVEGA SUSTENNA®組在男性(51.9% vs 29.0%)及女性(50.5% vs 42.9%)皆發現較高比例的病人有泌乳激素上升且超過參考範圍(男性>18 ng/mL，女性>30 ng/mL)的情形，相較於雙盲階段任何時候的開放階段基礎值。在雙盲階段，INVEGA SUSTENNA®組有4位女性病人(4.2%)發生可能與泌乳激素相關的不良反應(閉經N=2；溢乳N=1；月經不規則N=1)，在安慰劑組中則有2位女性病人(2.2%)發生可能與泌乳激素相關的不良反應(閉經N=1；乳房疼痛N=1)。在INVEGA SUSTENNA®組中有1位男性病人(0.9%)發生勃起功能障礙，在安慰劑組中有1位男性病人(0.9%)發生男性女乳症。
在進入雙盲階段之前(在這項長期維持治療試驗的33週開放階段期間)，男性病人(N=490)的基礎期平均(SD)血清泌乳激素值為14.9 (22.3) ng/mL，女性病人(N=358)則為35.2 (39.6) ng/mL。在開放階段結束時，男性病人(N=470)的平均(SD)泌乳激素值為24.7 (22.5) ng/mL，女性病人(N=333)則為59.5 (38.1) ng/mL。在開放階段，有49.2%的女性病人與47.7%的男性病人出現泌乳激素較基礎期升高且超過參考範圍的現象，且女性發生可能與泌乳激素相關之不良反應的比例要高於男性(5.3% vs. 1.8%)。可能與泌乳激素相關的不良反應且發生率高於2%，在女性為閉經(發生率2.5%)，在男性則無。
分裂情感障礙症
在一項針對分裂情感障礙症病人所進行的INVEGA SUSTENNA®長期維持治療試驗中(研究SCA-3004)*【參見臨床研究(14.2)】*，相較於安慰劑組，INVEGA SUSTENNA®組在男性(55.6% vs 23.2%)及女性(44.3% vs 25.0%)皆發現較高比例的病人有泌乳激素上升且超過參考範圍(男性>13.13 ng/mL，女性>26.72 ng/mL)的情形，相較於15個月雙盲階段任何時候的開放階段基礎值。在15個月的雙盲階段，INVEGA SUSTENNA®組有11位女性病人(13.9%)發生14例可能與泌乳激素相關的不良反應(高泌乳激素血症N=3；血中泌乳激素升高N=4；性慾降低N=1；閉經N=3；溢乳N=3)，在安慰劑組中則有5位女性病人(5.8%)發生6例可能與泌乳激素相關的不良反應(高泌乳激素血症N=2；血中泌乳激素升高N=1；閉經N=2；溢乳N=1)。在INVEGA SUSTENNA®組中有6位男性病人(7.1%)發生6例可能與泌乳激素相關的不良反應(高泌乳激素血症N=4；性慾降低N=1；勃起功能障礙N=1)，在安慰劑組中則有1位男性病人(1.2%)發生血中泌乳激素升高的不良反應。
在進入15個月的雙盲階段之前(在這項長期維持治療試驗的25週開放治療期間)，男性病人(N=352)的基礎期平均(SD)血清泌乳激素值為14.6 (14.0) ng/mL，女性病人(N=302)則為39.1 (44.6) ng/mL。在開放階段結束時，男性病人(N=275)的平均(SD)泌乳激素值為32.8 (17.2) ng/mL，女性病人(N=239)則為72.4 (46.5) ng/mL。在開放階段，有48.9%的女性病人與53.3%的男性病人出現泌乳激素較基礎期升高且超過參考範圍的現象，且女性發生可能與泌乳激素相關之不良反應的比例要高於男性(10.0% vs. 9.0%)。發生率高於2% 的不良反應，在女性為閉經(5.8%)及溢乳(2.9%)，在男性為性慾降低(2.8%)與勃起功能障礙(2.5%)。
5.11 發生認知與運動功能障礙的可能性
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、思考或行動的能力。應告誡病人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)發生痙攣不良事件，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。
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病人，應謹慎使用INVEGA SUSTENNA®。會降低癲癇發作閾值的狀況可能在65歲以上的病人中較為盛行。
5.13 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 SUSTENNA®與其它的抗精神病藥物。
5.14 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。
5.15 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)的病人，處方INVEGA SUSTENNA®時應告知適當的照護方式。

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：
- 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和注意事項(5.1)】*
- 發生於失智症相關精神病老年病人的腦血管不良事件，包括中風*【參見警語和注意事項(5.2)】*
- 抗精神病藥物惡性症候群*【參見警語和注意事項(5.3)】*
- QT間期延長*【參見警語和注意事項(5.4)】*
- 遲發性運動異常*【參見警語和注意事項(5.5)】*
- 代謝改變*【參見警語和注意事項(5.6)】*
- 直立性低血壓與暈厥*【參見警語和注意事項(5.7)】*
- 跌倒*【參見警語和注意事項(5.8)】*
- 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*【參見警語和注意事項(5.9)】*
- 高泌乳激素血症*【參見警語和注意事項(5.10)】*
- 發生認知與運動功能障礙的可能性*【參見警語和注意事項(5.11)】*
- 癲癇發作*【參見警語和注意事項(5.12)】*
- 吞嚥困難*【參見警語和注意事項(5.13)】*
- 陰莖異常勃起*【參見警語和注意事項(5.14)】*
- 干擾體溫調節*【參見警語和注意事項(5.15)】*

6.1 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。
病人曝藥情形
本節所陳述的資料係源自一個臨床試驗資料庫(第2期與第3期)，此資料庫一共涵蓋3817位(約1705個曝藥人年數)至少使用過一劑INVEGA SUSTENNA® (在39毫克至234毫克的建議劑量範圍內)的思覺失調症病人，以及510位使用安慰劑的思覺失調症病人。在3817位使用INVEGA SUSTENNA®治療的受試者中，有1293位是在四項固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗(一項9週研究與三項13週研究)中接受INVEGA SUSTENNA®的治療，有849位是在維持治療試驗中接受INVEGA SUSTENNA®的治療(在這項研究的33週開放階段的中位曝藥時間為229天，其中有205位受試者在這項研究的雙盲安慰劑對照階段仍繼續接受INVEGA SUSTENNA®的治療【中位曝藥時間為171天】)，另外1675位則是在五項非安慰劑對照試驗(三項不劣性活性藥物對照試驗，一項長期開放性藥動及安全性試驗和一項注射部位【三角肌-臀部肌肉】交叉試驗)中接受INVEGA SUSTENNA®的治療。其中一項13週研究係先投予234毫克的INVEGA SUSTENNA®起始劑量，再以每四週投予39毫克、156毫克或234毫克的方式進行治療。
有一項針對患有思覺失調症之成人受試者比較INVEGA SUSTENNA®與特定口服抗精神病藥物之治療結果的15個月長期研究也曾評估使用INVEGA SUSTENNA®的安全性。共有226位受試者在這項研究的15個月開放階段接受INVEGA SUSTENNA®的治療；有218位受試者接受特定口服抗精神病藥物的治療。INVEGA SUSTENNA®的安全性表現和在先前針對思覺失調症成人病人所進行之雙盲安慰劑對照性臨床試驗中所見的結果大致相當。
有一項針對分裂情感障礙症所進行的長期研究也曾評估使用INVEGA SUSTENNA®的安全性。共有667位受試者在這項研究的25週開放階段接受INVEGA SUSTENNA®的治療(中位曝藥時間為147天)；其中有164位受試者在這項研究的15個月雙盲安慰劑對照階段繼續接受INVEGA SUSTENNA®的治療(中位曝藥時間為446天)。在INVEGA SUSTENNA®組中，發生頻率高於安慰劑組(兩組間之差異達2% (含)以上)的不良反應為體重增加、鼻咽炎、頭痛、高泌乳激素血症、以及發燒。
雙盲安慰劑對照臨床試驗中的不良反應
常見的不良反應：在針對思覺失調症病人所進行的雙盲安慰劑對照試驗中，最為常見(在任一INVEGA SUSTENNA®治療組中的發生率至少為5%)且可能和藥物有關(在藥物治療組中之發生率至少為安慰劑組之兩倍的不良事件)的不良反應為注射部位反應、嗜睡/鎮靜、暈眩、靜坐不能、以及錐體外疾患。在針對分裂情感障礙症病人所進行的長期、雙盲、安慰劑對照試驗中，並無任何不良事件的發生率達到這個界限。
因發生不良事件而停止治療：在這四項固定劑量、雙盲、安慰劑對照性思覺失調症試驗中，INVEGA SUSTENNA®治療組與安慰劑治療組中因發生不良事件而停藥的受試者比例大致相當。
在針對分裂情感障礙症病人所進行之長期研究的開放階段中，因發生不良事件而停藥的受試者比例為7.5%。在這項研究的雙盲安慰劑對照階段中，INVEGA SUSTENNA®治療組與安慰劑治療組中因發生不良事件而停藥的受試者比例分別為5.5%與1.8%。
劑量相關不良反應：根據這四項針對思覺失調症病人所進行之固定劑量、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。
在使用INVEGA SUSTENNA®治療之病人中的發生率為2% (含)以上的不良反應：在四項固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗中接受INVEGA SUSTENNA®治療的思覺失調症病人中，通報率達2% (含)以上且高於安慰劑組的不良反應如表10所示。

表10. 在四項固定劑量、雙盲、安慰劑對照試驗中接受INVEGA SUSTENNA®治療的思覺失調症病人中，發生率為2% (含)以上(且高於安慰劑組)之不良事件的發生率

系統/器官類別 不良反應	安慰劑[a] (N=510)	39毫克 (N=130)	78毫克 (N=302)	156毫克 (N=312)	234/39毫克[b] (N=160)	234/156毫克[b] (N=165)	234/234毫克[b] (N=163)
發生不良反應的整體受試者比例	70	75	68	69	63	60	63
胃腸道疾患							
腹部不適/上腹痛	2	2	4	4	1	2	4
腹瀉	2	0	3	2	1	2	2
口乾	1	3	1	0	1	1	1
噁心	3	4	4	3	2	2	2
牙痛	1	1	1	3	1	2	3
嘔吐	4	5	4	2	3	2	2
全身性疾患與投藥部位症狀							
無力	0	2	1	<1	0	1	1
疲倦	1	1	2	2	1	2	1
注射部位反應	2	0	4	6	9	7	10
感染與寄生蟲侵染							
鼻咽炎	2	0	2	2	4	2	2
上呼吸道感染	2	2	2	2	1	2	4
尿道感染	1	0	1	<1	1	1	2
檢查							
體重增加	1	4	4	1	1	1	2
肌肉骨骼與結締組織疾患							
背痛	2	2	1	3	1	1	1
肌肉骨骼僵硬	1	1	<1	<1	1	1	2
肌痛	1	2	1	<1	1	0	2
四肢疼痛	1	0	2	2	2	3	0
神經系統疾患							
靜坐不能	3	2	2	3	1	5	6
暈眩	1	6	2	4	1	4	2
錐體外疾患	1	5	2	3	1	0	0
頭痛	12	11	11	15	11	7	6
嗜睡/鎮靜	3	5	7	4	1	5	5
精神疾患							
激動不安	7	10	5	9	8	5	4
焦慮	7	8	5	3	5	6	6
夢魘	<1	2	0	0	0	0	0
呼吸道、胸腔與縱膈疾患							
咳嗽	1	2	3	1	0	1	1
血管疾患							
高血壓	1	2	1	1	1	1	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反應。
[a] 安慰劑組的數據為所有研究的整合結果，且涵蓋三角肌注射或臀部肌肉注射(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(14.1)】*
此表並未列出paliperidone palmitate組中之發生率和安慰劑組相當或更低的不良反應，這些事件包括：消化不良、精神疾患、思覺失調症、以及顫抖。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/竇性心跳過速/心跳速率升高。所有的注射部位反應相關不良反應都歸併於「注射部位反應」的項目之下。

在INVEGA SUSTENNA®的臨床試驗評估期間曾經發現的其它不良反應
下列不良反應並未包含：1)已列於上文表格中或本仿單其他段落的反應，2)藥物相關性極小的反應，3)太過普通以至無參考價值的反應，或4)未被認定為具有重要臨床意義的反應。
心臟疾患：第一級房室傳導阻滯、心搏徐緩、束支傳導阻滯、心悸、姿勢性直立性心跳過速症候群、心搏過速
耳朵及內耳疾患：眩暈
眼睛疾患：眼動作障礙、眼睛轉動不停、眼球上吊(Oculogyric crisis)、視覺模糊
胃腸道疾患：便秘、消化不良、脹氣、唾液分泌過多
免疫系統疾患：過敏
檢查：丙胺酸轉胺酶升高、天冬胺酸轉胺酶升高、心電圖異常
代謝與營養疾患：食慾降低、高胰島素血症、食慾增加
骨骼肌肉及結締組織疾患：關節痛、關節僵硬、肌肉僵硬、肌肉痙攣、肌肉緊繃、肌肉抽搐、頸部僵硬
神經系統疾患：動作遲緩、腦中風、齒輪狀僵硬、痙攣、姿勢性暈眩、流口水、發音困難、異動症、肌張力不全、肌張力亢進、嗜睡、口頷部肌張力障礙、帕金森氏症、精神運動過度活躍、暈厥
精神疾患：失眠、性慾降低、坐立不安
生殖系統及乳房疾患：閉經、乳房分泌物、乳房腫大/乳房腫脹、乳房觸痛/乳房疼痛、射精障礙、勃起功能障礙、溢乳、男性女乳症、月經失調、初經延遲、月經不規則、性功能障礙
呼吸道、胸腔及縱膈疾患：鼻充血
皮膚與皮下組織疾患：藥疹、搔癢、全身性搔癢、皮疹、蕁麻疹
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安全性會單純因為年齡、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為65歲(含)以上。
錐體外症狀(EPS)
獲自兩項針對思覺失調症成人病人所進行之雙盲、安慰劑對照、13週、固定劑量試驗的整合數據可提供EPS方面的資訊。有數種方法曾被應用於評估EPS：(1) Simpson-Angus總分，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，用於評估靜坐不能，(3)異常不自主運動量表的評分，用於評估運動異常，(4)使用抗膽鹼激性藥物治療EPS (表11)，以及(5)自發通報EPS的發生率(表12)。

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 100mg/ml
衛署藥輸字第 025394 號

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 100mg/ml
衛署藥輸字第 025394 號

表11. 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的錐體外症狀(EPS)-成人思覺失調症研究

量表	受試者比例			
		INVEGA SUSTENNA®		
	安慰劑 (N=262)	39毫克 (N=130)	78毫克 (N=223)	156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(總分的定義為各評估項目之評分總和除以評估項目數目的結果)
[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，在異常不自主運動量表的前7個評估項目中有任一項目的評分≥3，或在前7個評估項目中有任兩個(含)以上之項目的評分≥2的病人比例
[d] 接受抗膽鹼激性藥物治療突發之EPS的受試者比例

表12. 錐體外症狀(EPS)相關事件，依MedDRA的代表術語分列-成人思覺失調症研究

EPS類別	受試者比例			
		INVEGA SUSTENNA®		
	安慰劑 (N=262)	39毫克 (N=130)	78毫克 (N=223)	156毫克 (N=228)
發生EPS相關不良事件的整體受試者比例	10	12	11	11
帕金森氏症	5	6	6	4
運動機能亢進	2	2	2	4
顫抖	3	2	2	3
異動症	1	2	3	1
肌張力不全	0	1	1	2

帕金森氏症類的事件包括：錐體外疾患、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
肌張力不全類的事件包括：肌張力不全、肌肉痙攣

在針對思覺失調症病人所進行之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人比例(分別為18%與11%)要高於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。

在針對思覺失調症病人所進行的以234毫克做為起始劑量的13週研究中，雖然任何EPS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。

在針對分裂情感障礙症病人所進行的長期研究中，於25週INVEGA SUSTENNA®開放治療階段所通報的EPS包括運動機能亢進(12.3%)、帕金森氏症(8.7%)、顫抖(3.4%)、異動症(2.5%)、以及肌張力不全(2.1%)。在15個月雙盲治療期間，任何EPS的發生率和安慰劑組大致相當(分別為8.5%和7.1%)。在這項研究之雙盲階段的任一治療組中(INVEGA SUSTENNA®組與安慰劑組)，最常通報的於治療期間出現的EPS相關不良事件(>2%)為運動機能亢進(3.7% vs. 2.9%)、帕金森氏症(3.0% vs. 1.8%)、以及顫抖(1.2% vs. 2.4%)。

肌張力不全

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不全的症狀，亦即出現持續較長時間的肌肉群異常收縮現象。肌張力不全的症狀包括：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，發生急性肌張力不全的風險有升高的現象。

疼痛評估與局部注射部位反應

根據兩項針對思覺失調症病人所進行的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。

在針對思覺失調症病人所進行以234毫克做為起始劑量的13週研究中，由盲性狀態之研究人員進行評估的結果顯示，硬塊、發紅或腫脹等反應都不常發生、通常為輕度反應、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%的受試者被評定為無此類反應。在第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。

使用口服用Paliperidone者於臨床試驗中所通報的其它不良反應

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、竇性心律不整
胃腸道疾患：腹痛、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：肌肉骨骼痛、斜頸、牙關緊閉
神經系統疾患：大發作痙攣、帕金森氏症步態、暫時性缺血
精神系統疾患：睡眠疾患
生殖系統及乳房疾患：乳房腫脹
呼吸、胸腔及縱膈腔疾患：咽喉痛、吸入性肺炎
皮膚及皮下組織疾患：丘疹
血管疾患：低血壓、局部缺血

6.2 上市後使用經驗

以下是在paliperidone核准後的使用期間所發現的不良反應，由於這些反應乃是由不特定大小的族群主動通報而得，因此無法確切估算其發生頻率或確立其與使用藥物之因果關係：血管性水腫、肌肉僵直/緊張、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，在先前可耐受口服用risperidone或口服用paliperidone的病人中，曾有於注射INVEGA SUSTENNA®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(6)」*段落。

7 藥物交互作用

7.1 會與INVEGA SUSTENNA®發生臨床重要交互作用的藥物

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。

表13. 與INVEGA SUSTENNA®相關具臨床重要性的藥物交互作用

併用藥物的名稱或類別	臨床原理	臨床建議
中樞性藥物和酒精	考量到paliperidone對中樞神經系統的主要作用，併用中樞性藥物和酒精可能會調節INVEGA SUSTENNA®對中樞神經系統的影響。	併用INVEGA SUSTENNA®與其他中樞性藥物和酒精須謹慎 *【參見不良反應(6.1, 6.2)】*。
可能會引發直立性低血壓的藥物	由於INVEGA SUSTENNA®可能會引發直立性低血壓，因此，將本品與其它具此作用的治療藥物併用時，可能會出現加成作用 *【參見警語和注意事項(5.7)】*。	對容易發生低血壓的病人，應監測其姿勢性生命徵象 *【參見警語和注意事項(5.7)】*。
強效的CYP3A4與P-gp誘導劑(如carbamazepine、rifampin或聖約翰草)	將paliperidone與強效的CYP3A4及P-gp誘導劑併用可能會降低paliperidone的曝藥量 *【參見臨床藥理學(12.3)】*。	在INVEGA SUSTENNA®的1個月投藥間隔期間，如果可能的話，應避免使用CYP3A4及/或P-gp誘導劑。如果必須投予強效的誘導劑，應考慮使用paliperidone持續性藥效錠來治療病人 *【參見劑量與用法(2.5)】*。
Levodopa和其他多巴胺作用劑	Paliperidone可能會拮抗levodopa及其它多巴胺作用劑的作用。	視臨床需要對病人進行監視與治療。

7.2 與INVEGA SUSTENNA®不會發生具臨床重要性之交互作用的藥物

INVEGA SUSTENNA®與valproate (包括valproic acid與divalproex sodium)預期並不會發生具臨床意義的藥物動力學交互作用。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 SUSTENNA®的劑量 *【參見臨床藥理學(12.3)】*。此外，與INVEGA SUSTENNA®合併投予時，也不須調整valproate的劑量 *【參見臨床藥理學(12.3)】*。

鋰鹽與INVEGA SUSTENNA®之間產生藥物動力學交互作用的機會不大。

Paliperidone預期並不會和透過細胞酵素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。體外研究顯示，CYP2D6與CYP3A4可能涉及paliperidone的代謝；不過，在活體試驗中，並無任何證據顯示這些酵素的抑制劑會對paliperidone的代謝造成明顯的影響。Paliperidone並非CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9及CYP2C19的作用受質；因此，不太可能會與這些酵素的抑制劑或誘導劑發生交互作用 *【參見臨床藥理學(12.3)】*。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

孕婦曝藥登錄中心

目前美國已設立了一個孕婦曝藥登錄中心，藉以監視於懷孕期間暴露於非典型抗精神病藥物(包括INVEGA SUSTENNA®)之婦女的懷孕結果。歡迎健康照護人員透過電話1-866-961-2388或網站*http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/*聯繫非典型抗精神病藥物國家孕婦登錄中心。

風險總結

新生兒在懷孕第三期間接觸到抗精神病用藥，可能會在出生後產生錐體外症狀和/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*(參見數據)*。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 SUSTENNA®)都會使母親面臨風險*(參見臨床考量)*。曾在投予單劑INVEGA SUSTENNA® 126天後之成人受試者的血漿中檢出paliperidone *【參見臨床藥理學(12.3)】*，但於懷孕前或懷孕期間之任何時間點投予INVEGA SUSTENNA®的臨床意義仍然不明。

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2-4%與15-20%。

在動物生殖研究中，對懷孕大鼠於器官發生期間肌肉注射劑量最高達人類最高建議劑量(MRHD) (234毫克paliperidone)之10倍(以mg/m^{2}體表面積為比較基礎)的paliperidone palmitate之後，並未在仔鼠身上發現任何治療相關影響。對懷孕的大鼠及兔子於器官發生期間口服投予劑量最高達MRHD (12毫克paliperidone)之8倍(以mg/m^{2}體表面積為比較基礎)的paliperidone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*(參見動物數據)*。

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、住院及自殺的風險增加。思覺失調症與第I型雙極性疾患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

在曾於第3孕期暴露於抗精神病藥物(包括INVEGA SUSTENNA®)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。需監控已經產生錐體外症狀及/或戒斷症狀之新生兒，並針對症狀採取適當的處置措施。有些新生兒無須特別治療在幾小時或幾天內即可復原，有些則需要較長的住院時間。

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

對懷孕大鼠於器官發生期間肌肉注射劑量最高達250毫克/公斤的paliperidone palmitate持續性藥效注射懸浮劑(以mg/m^{2}體表面積為比較基礎，相當於MRHD (234毫克paliperidone)的10倍)之後，並未在仔鼠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生期間口服投予劑量最高達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鼠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，所生下的仔鼠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，子代胎兒的大腦有神經細胞死亡增加的現象；仔鼠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)曾發生仔鼠死亡；目前並不確知這些死亡是對胎兒或仔鼠直接造成影響所致，或是對母鼠造成影響所致(參見RISPERDAL®的包裝說明書)。

8.2 授乳

風險總結

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(顫抖及肌肉運動異常)的報告*(參見臨床考量)*。曾在投予單劑INVEGA SUSTENNA® 126天後之成人受試者的血漿中檢出paliperidone *【參見臨床藥理學(12.3)】*，但目前並不確知此項發現對餵哺母乳之嬰兒的臨床意義。應將餵哺母乳對發育與健康的效益和母親對INVEGA SUSTENNA®的臨床需求及餵哺母乳之嬰兒因暴露於INVEGA SUSTENNA®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 SUSTENNA®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)。

8.3 具生育能力的女性與男性

生育力

女性

根據paliperidone的藥理作用(D$_2$受體拮抗作用)，使用INVEGA SUSTENNA®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 *【參見警語和注意事項(5.10)】*。

8.4 兒童之使用

對<18歲之病人使用INVEGA SUSTENNA®的安全性及有效性尚未確立。

幼年動物研究

在一項針對幼鼠於出生後24至73天期間投予口服paliperidone的試驗中，學習與記憶的測驗結果有減弱現象(僅見於雌鼠)但此現象為可逆轉的，無影響劑量為0.63 mg/kg/day，此劑量所達到的血中濃度(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 mg/kg/day)下，在神經行為或生殖發展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血中濃度為人類青少年的2-3倍。

在年幼狗類上持續四十週給予口服risperidone (其在動物及人體均大量代謝為paliperidone)，劑量分別為0.31、1.25或5 mg/kg/day。結果發現骨長及骨密度有減少的現象，無影響劑量為0.31 mg/kg/day，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時相似。此外，無論是雄性或雌性，在所有劑量都觀察到性成熟延遲。上述影響在經過為期12週停藥恢復期後，仍在雌性上觀察到極少恢復或完全不可逆。

對於INVEGA SUSTENNA®在成長及性成熟的長期影響，尚未在兒童及青少年上完全評估。

8.5 老年人之使用

由於INVEGA SUSTENNA®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。其它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。

本品已知主要都是經由腎臟排出體外，因此在腎功能缺損的病人中會出現廓清率降低的現象 *【參見臨床藥理學(12.3)】*，對此類病人應降低劑量。由於老年病人較容易併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

INVEGA SUSTENNA®並不建議用於中度或重度腎功能缺損(肌酸酐廓清率<50毫升/分鐘)的病人。對輕度腎功能缺損(肌酸酐廓清率≥50毫升/分鐘至<80毫升/分鐘)的病人，INVEGA SUSTENNA®的劑量需要減少 *【參見劑量與用法(2.5)和臨床藥理學(12.3)】*。

8.7 肝功能缺損

目前尚未曾進行過對肝功能缺損病人使用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病人，並不須調整劑量。目前尚未曾進行過對嚴重肝功能缺損病人使用paliperidone的研究 *【參見臨床藥理學(12.3)】*。

8.8 罹患帕金森氏症或路易氏體型失智症之病人

罹患帕金森氏症或路易氏體型失智症之病人對於INVEGA SUSTENNA®的效果感受性會增強。症狀包含意識混亂、遲鈍、姿勢不穩並經常跌倒、錐體外症狀和與抗精神病藥物惡性症候群相符的臨床特徵。

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發生耐受性或生理依賴的可能性。

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，個別病人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錐體外症狀與步態不穩。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、心搏過速與低血壓、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

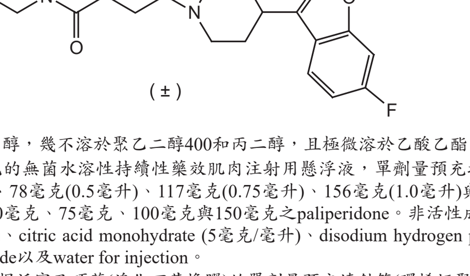
聯絡認證過的毒物管制中心尋求處理INVEGA SUSTENNA®過量的最新資訊。

提供支持性療法，包含密集的醫療監視及觀察。治療方式應由治療一般其他藥品過量時之方法所組成。應考慮涉及多種藥物的情形。確保暢通的氣道、氧氣供應與通氣量。進行心律監測和生命徵狀。使用支持性及症狀性的療法。Paliperidone並無特定的解毒劑。

在評估治療的必要性與病人是否恢復正常時，應考慮到INVEGA SUSTENNA®的延長釋出特性，以及paliperidone半衰期較長的狀況。

11 產品說明

INVEGA SUSTENNA®含有paliperidone palmitate成分。此活性成分paliperidone是一種化學分類屬於benzisoxazole衍生物的非典型抗精神病藥物。INVEGA SUSTENNA®含有由(+)-與(-)-paliperidone palmitate所構成的消旋混合物。其化學名為(9RS)-3-【2-【4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl】ethyl】-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido【1,2-*a*】 pyrimadin-9-yl hexadecanoate。其分子式為$C_{39}H_{57}FN_4O_4$，分子量為664.89。其結構式為：



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

INVEGA SUSTENNA®為白色至灰白色的無菌水溶性持續性藥效肌肉注射用懸浮液，單劑量預充填針筒的paliperidone palmitate的劑量規格(遞送藥量)如下：39毫克(0.25毫升)、78毫克(0.5毫升)、117毫克(0.75毫升)、156毫克(1.0毫升)與234毫克(1.5毫升)。本品會水解成活性成分paliperidone，分別形成25毫克、50毫克、75毫克、100毫克與150毫克之paliperidone。非活性成分包括polysorbate 20 (12毫克/毫升)、polyethylene glycol 4000 (30毫克/毫升)、citric acid monohydrate (5毫克/毫升)、disodium hydrogen phosphate anhydrous、sodium dihydrogen phosphate monohydrate、sodium hydroxide以及water for injection。

INVEGA SUSTENNA®係盛裝於附有推桿活塞及頂蓋(溴化丁基橡膠)的單劑量預充填針筒(環烯烴聚合物)中。包裝中還附有2支安全針頭(一支1½吋的22號安全針頭，以及一支1吋的23號安全針頭)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Paliperidone palmitate會水解成paliperidone *【參見臨床藥理學(12.3)】*。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，本藥對思覺失調症的治療作用可能是其對中樞的多巴胺第2型(D$_2$)受體與血清素第2型(5HT$_{2A}$)受體同時產生拮抗作用的結果。

12.2 藥效學

體外試驗顯示，paliperidone會對中樞的多巴胺第2型(D$_2$)受體及血清素第2型(5HT$_{2A}$)受體產生拮抗作用，其與D$_2$受體及5HT$_{2A}$受體的結合親和力(Ki值)分別為1.6-2.8 nM及0.8-1.2 nM。Paliperidone亦可對α$_1$與α$_2$腎上腺素受體及H$_1$組織胺受體產生拮抗的作用，這或可解釋本品的某些其它作用。Paliperidone對膽鹼激性毒蕈鹼受體或β$_1$與β$_2$腎上腺素受體皆不具親和力。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。

12.3 藥物動力學

吸收與分佈

由於paliperidone palmitate的水溶性極低，因此其1個月配方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。投予單劑的肌肉注射劑量之後，paliperidone的血中濃度會逐漸上升，並於13天(中位T_{max})後達到最高血中濃度。此藥物可及早於第1天便開始釋出，並可持續釋出達126天。

以肌肉注射的方式在三角肌位置單獨注射一劑(39毫克-234毫克)之後，所達到的C_{max}平均要比注射於臀部肌肉高出28%。在三角肌位置以肌肉注射的方式於第1天注射234毫克，並於第8天注射156毫克的起始療程可有助於快速達到治療濃度。INVEGA SUSTENNA®的釋出特性與投藥模式可使治療濃度維持穩定。在39毫克-234毫克的劑量範圍內，投予INVEGA SUSTENNA®後的paliperidone AUC會與劑量成正比，但其C_{max}在超過78毫克的劑量下會低於與劑量成正比的程度。在臀部肌肉注射156毫克的INVEGA SUSTENNA®之後，平均穩定狀態峰值：谷值濃度的比率為1.8，若是注射於三角肌則為2.2。

投予paliperidone palmitate之後，(+)與(-)-paliperidone鏡像異構物會出現互相轉換的現象，最後AUC (+)與(-)的比例會達到1.6-1.8左右。

族群分析的結果顯示，paliperidone的表面分佈體積為391公升。消旋paliperidone的血漿蛋白結合率為74%。

代謝與排除

在一項以口服用立即釋出型^{14}C-paliperidone所進行的研究中，口服投予單劑1毫克的立即釋出型^{14}C-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%：去烷化作用、羥化作用、脫氫作用、以及benzisoxazole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。

在39-234毫克的劑量範圍內投予單劑的INVEGA SUSTENNA®之後，paliperidone的半衰期中位值為25-49天。

長效型Paliperidone Palmitate注射劑與口服用持續性藥效型Paliperidone的比較

INVEGA SUSTENNA®的設計目的為以每月一次的週期投予paliperidone，而持續性藥效型口服用paliperidone則必須每天投藥。INVEGA SUSTENNA®之起始療程(於第1天/第8天在三角肌位置注射234毫克/156毫克)的設計目的為在未使用口服藥物輔助之情況下開始治療時可以快速達到穩定狀態paliperidone濃度。

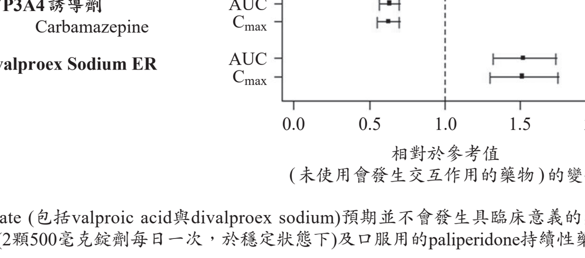
一般而言，使用INVEGA SUSTENNA®時的整體起始血中濃度都在使用6-12毫克持續性藥效型口服用paliperidone時所見的曝藥量範圍之內。採用INVEGA SUSTENNA®起始療程可使病人即使是在藥物濃度最低的準備投藥當天(第8天與第36天)，也能維持在這個6-12毫克持續性藥效型口服用paliperidone的曝藥量範圍之內。投予INVEGA SUSTENNA®後之paliperidone藥物動力學的個體間變異性要比投予持續性藥效型口服用paliperidone錠劑後的變異性小。鑑於這兩種產品之中位藥物動力學概況間的差異，欲直接比較其藥物動力學特性時應謹慎從事。

藥物交互作用研究

目前尚未針對INVEGA SUSTENNA®進行過任何特定的藥物交互作用研究。以下的資訊乃是源自口服用paliperidone的研究。

其它藥物對paliperidone之曝藥量的影響如圖1所示。口服投予20毫克/日的paroxetine (強效的CYP2D6抑制劑)之後，穩定狀態下的C_{max}與AUC平均值有升高的現象(參見圖1)。目前尚未針對更高劑量的paroxetine進行過研究。其臨床關聯性仍然不明。當病人使用carbamazepine (強效的CYP3A4與P-gp誘導劑)治療時，口服給藥之後，穩定狀態下的C_{max}與AUC平均值預期會降低*【參見藥物交互作用(7.1)】*。這種降低的現象在很大的程度上是因paliperidone的腎臟廓清率升高35%所致。

圖1：其它藥物對paliperidone之藥物動力學的影響



INVEGA SUSTENNA®與valproate (包括valproic acid與divalproex sodium)預期並不會發生具臨床意義的藥物動力學交互作用。口服投予divalproex sodium持續性藥效錠(2顆500毫克錠劑每日一次，於穩定狀態下)及口服用的paliperidone持續性藥效錠會導致paliperidone的C_{max}與AUC升高約50%。

在13位穩定使用divalproex sodium持續性藥效錠治療的病人中，口服投予paliperidone之後，divalproex sodium持續性藥效錠的穩定狀態C_{max}與AUC並未受到影響。在一項臨床研究中，針對使用穩定劑量之divalproex sodium持續性藥效錠治療的受試者，在其既有的divalproex sodium持續性藥效錠療程中加入口服用paliperidone持續性藥效錠3-15毫克/日之後，valproate的平均血中濃度仍大致相當*【參見藥物交互作用(7.2)】*。

體外研究顯示，CYP2D6與CYP3A4可能涉及paliperidone的代謝，不過，在活體試驗中，並無任何證據顯示這些酵素的抑制劑會對paliperidone的代謝造成明顯的影響；這些酵素的作用僅佔全身廓清率的一小部份。體外研究顯示，paliperidone乃是P醣蛋白(P-gp)的作用受質*【參見藥物交互作用(7.2)】*。

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，paliperidone預期並不會對經由這些代謝途徑代謝之藥物的廓清作用產生具臨床關聯性的抑制作用。Paliperidone預期也不具有酵素誘導作用。

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。

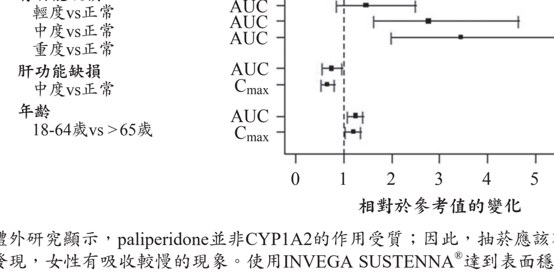
特殊族群的研究

目前尚未針對特殊族群進行過任何特定的INVEGA SUSTENNA®藥物動力學研究。所有的資訊都是源自口服用paliperidone的研究，或是以口服用paliperidone及INVEGA SUSTENNA®的族群藥物動力學模型研究為基礎。Paliperidone在特殊族群(腎功能缺損、肝功能缺損及老年人)中的曝藥量如圖2所示*【參見劑量與用法(2.5)及特殊族群之使用(8.6)】*。

對中度肝功能缺損之病人口服投予paliperidone之後，雖然paliperidone的總曝藥量因蛋白質結合率降低而出現下降的現象，但游離paliperidone的血中濃度和健康受試者大致相當。目前尚未針對嚴重肝功能缺損的病人進行過paliperidone的研究*【參見特殊族群之使用(8.7)】*。

對老年受試者口服投予paliperidone之後，和較年輕的受試者相比較，C_{max}與AUC會升高1.2倍。不過，可能會出現與年齡相關的肌酸酐廓清率降低的現象*【參見劑量與用法(2.5)及特殊族群之使用(8.5)】*。

圖2：內在因素對paliperidone之藥物動力學的影響



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。

有一項族群藥物動力學分析發現，女性有吸收較慢的現象。使用INVEGA SUSTENNA®達到表面穩定狀態之後，男性與女性中的低谷濃度大致相當。

在過重及肥胖的受試者中曾觀察到C_{max}較低的現象。使用INVEGA SUSTENNA®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低谷濃度大致相當。

13 非臨床毒物學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

曾針對大鼠評估肌肉注射paliperidone palmitate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INVEGA SUSTENNA®之MRHD劑量234毫克的0.6、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MRHD之2倍及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。目前尚未曾針對小鼠進行過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)以每日0.63、2.5及10毫克/公斤的劑量在飲食中投予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的包裝說明書)。曾經在對囓齒類動物長期投予其它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。囓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*【參見警語和注意事項(5.10)】*。

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內大鼠骨髓微核試驗皆顯示，paliperidone並不具基因毒性。

生育力損害

目前尚未曾針對paliperidone palmitate進行過生育力影響研究。

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MRHD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/公斤的劑量下，這些參數皆未受到影響，此劑量相當於MRHD的一半(以mg/m^{2}體表面積為比較基礎)。

雖然尚未針對paliperidone進行過精蟲計數與精蟲存活力的研究，但在最高達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。

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)的亞慢性試驗中，所有的試驗劑量(0.31毫克/公斤-5.0毫克/公斤)都會使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}體表面積為比較基礎，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的現象，但仍維持降低的狀態。

13.2 動物毒理學及/或藥理學

曾對迷你豬肌肉注射劑量最高達819毫克(與MRHD相當)的3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評估。

14 臨床研究

14.1 思覺失調症

短期單一藥物治療(研究1、2、3、4)

療效由成人的經過四個短期試驗及一個長期試驗於成人受試者的驗證。

有四項針對符合DSM-IV思覺失調症標準之急性復發成人住院病人所進行的短期(一項9週研究與三項13週研究)、雙盲、隨機、安慰劑對照性、固定劑量研究曾評估過INVEGA SUSTENNA®對思覺失調症的急性治療效果。在9週研究中係於第1、8及第36天投予固定劑量的INVEGA SUSTENNA®，在13週研究中則另外於第64天再投予一劑，亦即最初兩劑的間隔時間為一週，之後則每4週投予一次維持劑量。

療效的評估依據為活性與負性症狀量表(PANSS)的總分。PANSS是一種包含30個項目的量表，其評估項目包括思覺失調症的活性症狀(7項)、思覺失調症的負性症狀(7項)、以及一般精神病理學(16項)，各評估項目的評分皆為1分(無症狀)至7分(極嚴重)；PANSS總分的範圍為30至210分。

在研究1 (PSY-3007)，一項針對三種固定劑量之INVEGA SUSTENNA® (先於三角肌注射234毫克，然後連續3次每次間隔4週於三角肌或臀部肌肉注射39毫克、156毫克或234毫克)與安慰劑進行比較的13週研究中(n=636)，三種劑量的INVEGA SUSTENNA®在改善PANSS總分方面的表現都優於安慰劑。

在研究2 (PSY-3003)，一項針對三種固定劑量之INVEGA SUSTENNA® (78毫克/4週、156毫克/4週及234毫克/4週)與安慰劑進行比較的13週研究中(n=349)，就PANSS總分的改善效果而言，只有156毫克/4週之INVEGA SUSTENNA®的表現優於安慰劑，且似乎沒有顯著之療效-劑量相關性。

在研究3 (PSY-3004)，一項針對三種固定劑量之INVEGA SUSTENNA® (39毫克/4週、78毫克/4週及156毫克/4週)與安慰劑進行比較的13週研究中(n=513)，三種劑量的INVEGA SUSTENNA®在改善PANSS總分方面的表現都優於安慰劑。

在研究4 (SCH-201)，針對兩種固定劑量之INVEGA SUSTENNA® (78毫克/4週與156毫克/4週)與安慰劑進行比較的9週研究中(n=197)，兩種劑量的INVEGA SUSTENNA®在改善PANSS總分方面的表現都優於安慰劑。

這四個短期急性思覺失調症研究中，PANSS平均分數和與基線值相比的PANSS平均分數差均總結整理於表14。

表14. 思覺失調症短期研究

研究代號	治療組	主要療效評估依據：PANSS總分		
		平均基線分數 (SD)	與基線值相比較的LS平均值變化(SE)	減去安慰劑組數值後的差異[a] (95% CI)
研究1	INVEGA SUSTENNA® (39毫克/4週)*	86.9 (11.99)	-11.2 (1.69)	-5.1 (-9.01, -1.10)
	INVEGA SUSTENNA® (156毫克/4週)*	86.2 (10.77)	-14.8 (1.68)	-8.7 (-12.62, -4.78)
	INVEGA SUSTENNA® (234毫克/4週)*	88.4 (11.70)	-15.9 (1.70)	-9.8 (-13.71, -5.85)
	安慰劑	86.8 (10.31)	-6.1 (1.69)	--
研究2[b]	INVEGA SUSTENNA® (78毫克/4週)	89.9 (10.78)	-6.9 (2.50)	-3.5 (-8.73, 1.77)
	INVEGA SUSTENNA® (156毫克/4週)*	90.1 (11.66)	-10.4 (2.47)	-6.9 (-12.12, -1.68)
	安慰劑	92.4 (12.55)	-3.5 (2.15)	--
研究3	INVEGA SUSTENNA® (39毫克/4週)*	90.7 (12.25)	-19.8 (2.19)	-6.6 (-11.40, -1.73)
	INVEGA SUSTENNA® (78毫克/4週)*	91.2 (12.02)	-19.2 (2.19)	-5.9 (-10.76, -1.07)
	INVEGA SUSTENNA® (156毫克/4週)*	90.8 (11.70)	-22.5 (2.18)	-9.2 (-14.07, -4.43)
	安慰劑	90.7 (12.22)	-13.3 (2.21)	--
研究4	INVEGA SUSTENNA® (78毫克/4週)*	88.0 (12.39)	-4.6 (2.43)	-11.2 (-16.85, -5.57)
	INVEGA SUSTENNA® (156毫克/4週)*	85.2 (11.09)	-7.4 (2.45)	-14.0 (-19.51, -8.58)
	安慰劑	87.8 (13.90)	6.6 (2.45)	--

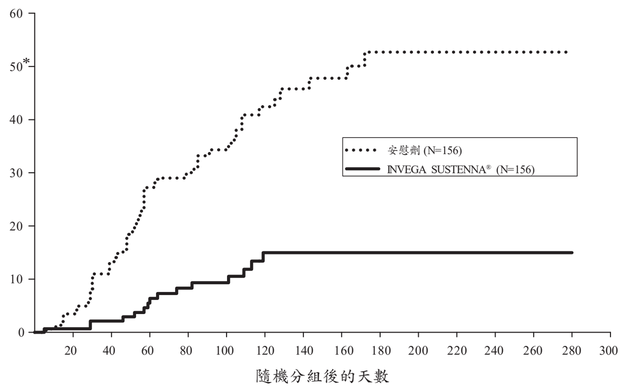
SD：標準偏差；SE：標準誤差；LS平均值：最小平方平均值；CI：未經修正的信賴區間。
[a] 與基線值相比較之最小平方平均值的差異(藥物組減去安慰劑組)。
[b] 由於接受234毫克/4週之劑量治療的受試者人數不足，因此並未納入這組的結果。
* p<0.05 (統計學上明顯優於安慰劑組的劑量)。

單一藥物維持治療(研究5：PSY-3001)

INVEGA SUSTENNA®對思覺失調症的持續症狀控制療效已在一項針對符合DSM-IV思覺失調症標準之成人受試者所進行的較長期的雙盲、安慰劑對照性、固定劑量研究中獲得確立。這項研究包括一個至少12週的固定劑量穩定治療期，以及一個用以觀察復發情形的隨機分組、安慰劑對照期。在雙盲階段中，病人經隨機分組後分別投予劑量和他們在穩定治療期間所使用之劑量相同的INVEGA SUSTENNA® (亦即每4週投予39毫克、78毫克或156毫克)，或是投予安慰劑。共有410位病情穩定的病人經隨機分組後分別接受INVEGA SUSTENNA®或安慰劑的治療，直到出現思覺失調症狀復發的現象。復發的預設定義為首次出現一種(含)以上之下列現象的時間：因精神疾病而住院治療；在連續兩次的評估中，PANSS總分升高≥25% (若基礎分數>40)或升高10分(若基礎分數≤40)；故意自殘；暴力行為；出現自殺/殺人的念頭；或是在連續兩次的評估中，特定PANSS評估項目的評分≥5 (若最高基礎分數≤3)或≥6 (若最高基礎分數為4)。主要的療效評估變數為出現復發現象的時間。依預設計劃進行的中間分析顯示，和安慰劑相比較，使用INVEGA SUSTENNA®治療之病人出現復發現象的時間明顯較晚，而此項研究也因療效的持續性獲得證實而提早終止。安慰劑組中有34%的受試者及INVEGA SUSTENNA®組中10%的受試者經歷過復發事件。

試驗中兩組有統計學上明顯的差異，顯示支持INVEGA SUSTENNA®組。用Kaplan-Meier圖顯示復發時間於圖3。安慰劑組中的受試者的復發時間在統計學上明顯短於INVEGA SUSTENNA®組。針對子群受試者進行評估的結果並未發現治療反應有任何具臨床意義的性別、年齡或種族差異。

圖3. 隨時間之累計復發受試者比例的Kaplan-Meier圖(思覺失調症研究5)



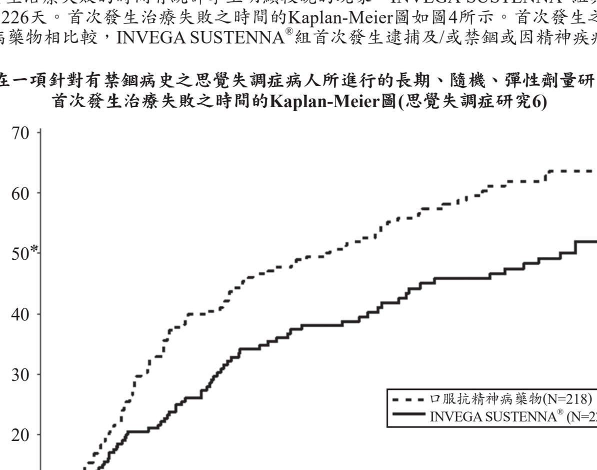
* 安慰劑組之復發中位時間為163天

使用單一藥物治療與使用口服抗精神病藥物治療的長期比較(研究6：SCH-3006)

INVEGA SUSTENNA®在延後治療失敗時間方面的療效，以及和特定口服抗精神藥物相比較的結果，已在一項針對有禁錮病史之思覺失調症病人所進行的長期、隨機、彈性劑量研究中獲得確立。受試者先接受最長達14天的篩選，然後進入為期15個月的治療期，在這段時間會觀察他們是否發生治療失敗。

主要的終點指標為首次發生治療失敗的時間。治療失敗的定義為發生下列任一現象：逮捕及/或禁錮；因精神疾病而住院治療；因安全性或耐受性問題而停止使用抗精神病藥物治療；因療效不足而添加另一種抗精神病藥物輔助治療；必須提高精神病醫療服務的層級，以避免因精神疾病而緊急住院治療；因療效不足而停止使用抗精神病藥物治療；或自殺。治療失敗的判定是由一個不知治療分組情形的事件監測委員會(EMB)來進行。共有444位受試者於隨機分組後分別接受INVEGA SUSTENNA®治療(N=226；中位劑量156毫克)，或是接受1種至最多7種預先指定、彈性劑量、經常處方之口服抗精神病藥物的治療(N=218；aripiprazole、haloperidol、olanzapine、paliperidone、perphenazine、quetiapine或risperidone)。口服抗精神病藥物的選擇是由研究人員依據病人的情形來決定的。和口服抗精神病藥物相比較，INVEGA SUSTENNA®組首次發生治療失敗的時間有統計學上明顯較晚的現象。INVEGA SUSTENNA®組與抗精神病藥物治療組發生治療失敗的中位時間分別為416天與226天。首次發生治療失敗之時間的Kaplan-Meier圖如圖4所示。首次發生之治療失敗事件的發生頻率依類型分列於表15。和口服抗精神病藥物相比較，INVEGA SUSTENNA®組首次發生逮捕及/或禁錮或因精神疾病而住院治療的時間在統計學上也明顯較晚。

圖4：在一項針對有禁錮病史之思覺失調症病人所進行的長期、隨機、彈性劑量研究中，首次發生治療失敗之時間的Kaplan-Meier圖(思覺失調症研究6)



* 首次發生治療失敗的中位時間：INVEGA SUSTENNA®組416天；口服抗精神病藥物組226天

表15：針對有禁錮病史之思覺失調症病人所進行之長期、隨機、彈性劑量研究的綜合終點指標的各項組成(思覺失調症研究6)

事件類型	INVEGA SUSTENNA® N=226 發生頻率(%)	口服抗精神病藥物 N=218 發生頻率(%)	風險比率[a] [95% CI]
首次發生的治療失敗	90 (39.8%)	117 (53.7%)	0.70 [0.53, 0.92]
各項首次治療失敗事件			
逮捕及/或禁錮	48 (21.2%)	64 (29.4%)	
因精神疾病而住院治療	18 (8.0%)	26 (11.9%)	
因安全性或耐受性問題而停止使用抗精神病藥物治療	15 (6.6%)	8 (3.7%)	
因療效不足而添加另一種抗精神病藥物輔助治療	5 (2.2%)	6 (2.8%)	
必須提高精神病醫療服務的層級，以避免因精神疾病而緊急住院治療	3 (1.3%)	4 (1.8%)	
因療效不足而停止使用抗精神病藥物治療	1 (0.4%)	9 (4.1%)	
自殺	0	0	
逮捕及/或禁錮或因精神疾病而住院治療事件，不論是否為首次發生的事件[b]	76 (33.6%)	98 (45.0%)	0.70 [0.52, 0.94]

[a] INVEGA SUSTENNA®相較於口服抗精神病藥物的風險比率乃是以時間-事件分析的Cox回歸模型為依據。請注意，風險比率在整個試驗過程中並非固定不變。
[b] 將停藥病人停藥後所收集到的相關事件納入分析的結果和此項預設次要終點指標分析的結果大致相當。

14.2 分裂情感障礙症

維持治療–使用本品做為單一治療藥物或做為情緒穩定劑或抗鬱劑的輔助用藥(SAff 研究1：SCA-3004)

對分裂情感障礙症病人使用INVEGA SUSTENNA®維持症狀控制效果的療效已在一項長期、雙盲、安慰劑對照性、彈性劑量、隨機分組停藥研究中獲得確立，這項研究的設計目的為延遲符合DSM-IV思覺失調症標準(透過DSM-IV疾病結構性臨床訪談確診)之成人受試者的復發時間。研究對象包括患有雙極性及憂鬱型分裂情感障礙症的受試者。受試者皆使用INVEGA SUSTENNA®做為單一治療藥物或做為穩定劑量之抗鬱劑或情緒穩定劑的輔助用藥。

這項研究有一個為期13週的開放性彈性劑量(INVEGA SUSTENNA® 78毫克、117毫克、156毫克或234毫克)導入階段，此階段共收錄667位有下列現象的受試者：1)精神病症狀急性惡化；2)在妄想、思考欠組織、幻覺行為、興奮、多疑/被害感、敵意、不合作、緊張及衝動控制不良等PANSS評估項目中有≥3項的評分≥4；以及3)在楊氏躁症量表(YMRS)及/或Hamilton憂鬱量表-21項目版(HAM-D-21)中的明顯情緒症狀評分≥16。受試者的年齡為19至66歲(平均39.5歲)，並有53.5%為男性。開放性納入階段的各項評估的平均分數為PANSS總分85.8 (範圍：42至128)、HAM-D-21評分20.4 (範圍：3至43)、YMRS評分18.6 (範圍：0至50)、CGI-S-SCA評分4.4 (範圍：2至6)。

經過為期13週的開放性彈性劑量INVEGA SUSTENNA®治療階段之後，有432位受試者符合病情穩定的標準(PANSS總分≤70、YMRS評分≤12、且HAM-D-21評分≤12)，並繼續進入為期12週的開放性固定劑量穩定治療階段。

共有334位連續12週符合病情穩定標準的受試者於隨機分組後(1:1)在為期15個月的雙盲維持治療階段中繼續接受相同劑量之INVEGA SUSTENNA®的治療或接受安慰劑治療。在164位隨機分配進入INVEGA SUSTENNA®組的受試者中，使用劑量的分佈情形為78毫克(4.9%)、117毫克(9.8%)、156毫克(47.0%)及234毫克(38.4%)。主要的療效評估變數為出現復發現象的時間。復發的定義為首次出現一種(含)以上之下列現象的時間：1) 因精神疾病而住院治療；2)為避免住院而施行介入治療；3)具臨床意義的自殘行為、自殺或殺人念頭或暴力行為；4)以下任一個別PANSS評估項目的評分≥6 (若隨機分組時的評分≤4)：妄想、思考欠組織、幻覺行為、興奮、多疑/被害感、敵意、不合作或衝動控制不良；5)在7天內的連續兩次評估中：PANSS總分升高≥25% (若隨機分組時的評分>45)或升高≥10分(若隨機分組時的評分≤45)；以下任一個別PANSS評估項目的評分≥5 (若隨機分組時的評分≤3)：妄想、思考欠組織、幻覺行為、興奮、多疑/被害感、敵意、不合作或衝動控制不良；CGI-S-SCA整體評分增加≥2分(若隨機分組時的評分為1 [無症狀]至3 [輕度症狀])或增加≥1分(若隨機分組時的評分≥4 [中度症狀或更嚴重])。

治療組之間在出現復發現象的時間方面有統計學上明顯的差異，且較有利於INVEGA SUSTENNA®組。各治療組之復發時間的Kaplan-Meier圖如圖5所示。

圖5：隨時間之累計復發受試者比例的Kaplan-Meier圖(SAff研究1)

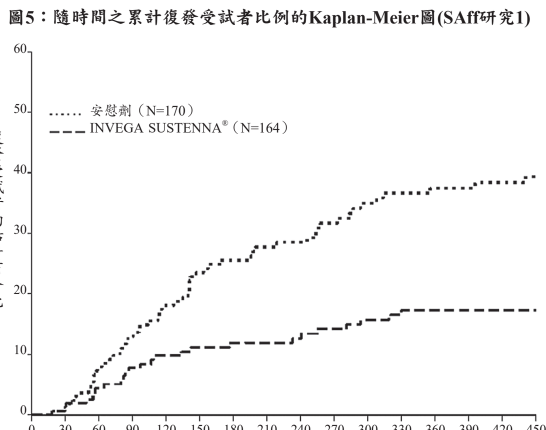


表16依子試驗群(單一藥物治療與輔助治療)及首次出現復發現象時的症狀類型列出整體受試族群中出現復發現象的受試者人數。

表16. 復發率摘要(SAff研究1)

	出現復發現象的受試者人數(百分比)	
	安慰劑 N=170	INVEGA SUSTENNA® N=164
所有受試者	57 (33.5%)	25 (15.2%)
單一藥物治療子群	N=73 24 (32.9%)	N=78 9 (11.5%)
抗鬱劑或情緒穩定劑之輔助治療子群	N=97 33 (34.0%)	N=86 16 (18.6%)
精神病症狀[a]	53 (31.2%)	21 (12.8%)
情緒症狀[b]		
任何情緒症狀	48 (28.2%)	18 (11.0%)
躁症	16 (9.4%)	5 (3.0%)
憂鬱	23 (13.5%)	8 (4.9%)
混合	9 (5.3%)	5 (3.0%)

[a] 有8位受試者出現復發現象但未出現精神病症狀。
[b] 有16位受試者出現復發現象但未出現任何情緒症狀。

16 包裝規格/貯存與操作

INVEGA SUSTENNA®為白色至灰白色的無菌水溶性持續性藥效型肌肉注射用懸浮液，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的單劑量預充填針筒注射劑。單次用包裝的內容包括一支預充針筒、止回器(Backstop) 及2支安全針頭(一支1½吋的22號安全針頭，以及一支1吋的23號安全針頭)。

39毫克paliperidone palmitate (paliperidone 25毫克 e.q.)注射包(NDC 50458-560-01)
78毫克paliperidone palmitate (paliperidone 50毫克 e.q.)注射包(NDC 50458-561-01)
117毫克paliperidone palmitate (paliperidone 75毫克 e.q.)注射包(NDC 50458-562-01)
156毫克paliperidone palmitate (paliperidone 100毫克 e.q.)注射包(NDC 50458-563-01)
234毫克paliperidone palmitate (paliperidone 150毫克 e.q.)注射包(NDC 50458-564-01)

貯存與操作

請貯存於30°C以下。切勿與任何其它產品或稀釋劑混合使用。

17 病人諮詢須知

抗精神病藥物惡性症候群(NMS)

告知病人，曾有報告指出在使用抗精神病藥物期間伴隨發生一種可能致命的不良反應：抗精神病藥物惡性症候群(NMS)。囑咐病人、家庭成員、照護者如果出現NMS的徵兆及症狀，應和他們的健康照護人員聯絡或向急診室通報：高燒、肌肉僵硬、心智狀態改變包含譫妄、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)*【參見警語和注意事項(5.3)】*。

遲發性運動異常

告知病人遲發性運動異常的徵兆與症狀，如果發生這些異常運動的現象，應和他們的健康照護人員聯絡*【參見警語和注意事項(5.5)】*。

代謝改變

指導病人關於代謝改變的風險、如何辨識高血糖與糖尿病的症狀以及進行特定監測(包括血糖、血脂及體重)的必要性*【參見警語和注意事項(5.6)】*。

直立性低血壓

告知病人有發生直立性低血壓和暈厥的風險，特別是在剛開始治療、重新開始治療、或是提高劑量的時候*【參見警語和注意事項(5.7)】*。

白血球減少症/嗜中性白血球減少症

囑咐原先即有WBC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病史的病人，在使用INVEGA SUSTENNA®治療期間應監測其CBC【參見警語和注意事項(5.9)】。

高泌乳激素血症

告知病人長期使用INVEGA SUSTENNA®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，如果他們出現下列任何症狀，應就醫診治：閉經或溢乳(女性)、勃起功能障礙或男性女乳症(男性)*【參見警語和注意事項(5.10)】*。

干擾認知與行動的能力

告誡病人避免進行需要精神警覺的活動，像是操作危險機械，或是操作汽車，直到他們相當確信INVEGA SUSTENNA®的治療不會對他們造成不良影響為止*【參見警語和注意事項(5.11)】*。

陰莖異常勃起

告知病人發生疼痛性陰莖勃起或長時間陰莖勃起(陰莖異常勃起)的可能性。如果發生陰莖異常勃起，應指示病人立即就醫*【參見警語和注意事項(5.14)】*。

接觸高溫與脫水

告知病人有關避免過熱及脫水的適當護理*【參見警語和注意事項(5.15)】*。

併用藥物

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，因為可能會發生臨床顯著之交互作用*【參見藥物交互作用(7.1、7.2)】*。

酒精

囑咐病人在用INVEGA SUSTENNA®治療期間避免飲酒*【參見藥物交互作用(7.1)】*。

懷孕

囑咐病人，如果他們在使用INVEGA SUSTENNA®治療期間懷孕或準備懷孕，一定要告知他們的健康照護人員。應告知病人，INVEGA SUSTENNA®可能會導致新生兒發生錐體外症狀及/或戒斷症狀。應告知病人，目前美國已設立了一個孕婦登錄中心，藉以監視於懷孕期間暴露於INVEGA SUSTENNA®之婦女的懷孕結果*【參見特殊族群之使用(8.1)】*。

授乳

囑咐使用INVEGA SUSTENNA®治療的授乳婦女監測嬰兒是否發生嗜睡、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*【參見特殊族群之使用(8.2)】*。

生育力

告知具生育能力的女性，INVEGA SUSTENNA®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*【參見特殊族群之使用(8.3)】*。

製造廠：JANSSEN PHARMACEUTICA N.V
廠　址：TURNHOUTSEWEG 30, B-2340, BEERSE, BELGIUM
藥　商：嬌生股份有限公司
地　址：台北市中山區民生東路三段2號10樓及11樓
電　話：0800-211-688

版　本：USPI Feb2021_v2101