



善妥達持續性藥效肌肉注射懸浮劑 Invega Trinza Prolonged-Release Suspension for Injection

衛部藥輸字 第 026942 號

限由醫師使用

版本日期 2026-01-07

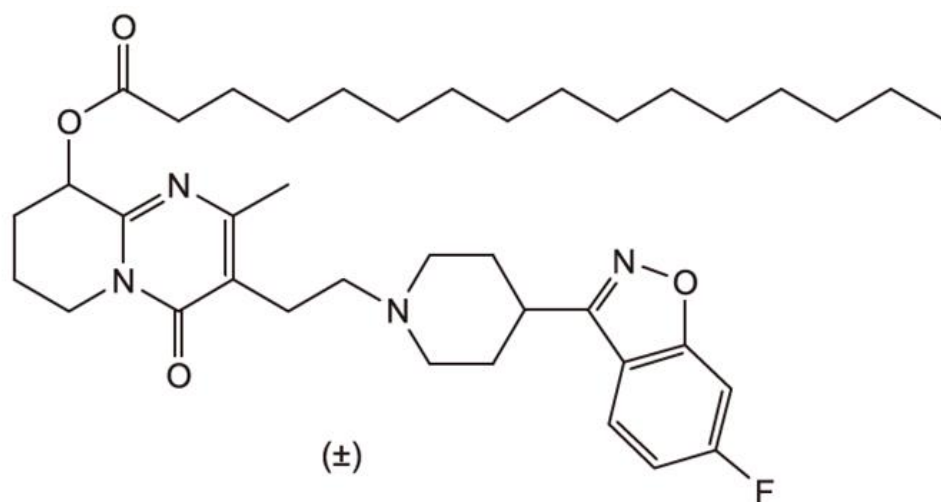
警語：會升高失智症相關精神病老年病人的死亡率

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

1 性狀

1.1 有效成分及含量

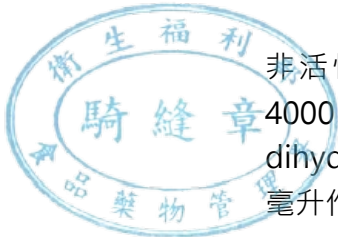
INVEGA TRINZA[®]含有paliperidone palmitate成分。此活性成分paliperidone 是一種化學分類屬於benzisoxazole衍生物的非典型抗精神病藥物。INVEGA TRINZA[®]為同時含有(+)-與(-)-paliperidone palmitate的消旋混合物。化學名稱為(9*RS*)-3-[2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-ethyl]-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl 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 TRINZA[®]為白色至灰白色無菌溶液，劑型為持續性藥效肌肉注射用懸浮液，其劑量規格包括273毫克、410毫克、546毫克與819毫克paliperidone palmitate的單劑量預充填針筒注射劑。本品會水解生成175毫克、263毫克、350毫克與525毫克的活性成分paliperidone。

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)作為一個鹼化劑以調整pH值至7)及water for Injection。

1.3 劑型

INVEGA TRINZA[®]為單劑量預充填針筒包裝(包裝材質為cyclic-olefin-copolymer)，針筒內含有175毫克(0.875毫升)、263毫克(1.315毫升)、350毫克(1.75毫升)或525毫克(2.625毫升)單位劑量之活性成分paliperidone(相當於273毫克、410毫克、546毫克或819毫克的paliperidone palmitate)的懸浮溶液，並附有推桿活塞及頂蓋(溴化丁基橡膠)、托架、以及2種市面有售的針頭：一支1½吋的22號薄壁安全針頭與一支1吋的22號薄壁安全針頭。

	預先充填有效成分 (paliperidone palmitate)	水解後活性成分 (paliperidone)	注射體積
1	273毫克	175毫克	0.875毫升
2	410毫克	263毫克	1.315毫升
3	546毫克	350毫克	1.750毫升
4	819毫克	525毫克	2.625毫升

1.4 藥品外觀

INVEGA TRINZA[®]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273毫克/0.88毫升、410毫克/1.32毫升、546毫克/1.75毫升與819毫克/2.63毫升paliperidone palmitate的單劑量預充填針筒注射劑。

2 適應症

INVEGA TRINZA[®] (paliperidone palmitate)是一種3個月型注射劑，用於已使用INVEGA SUSTENNA[®] (1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液)充分治療至少4個月後之思覺失調症病人。[參見用法用量(3.1.2)及臨床試驗資料(12)]

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 投藥須知

INVEGA TRINZA[®]應每3個月注射一次。

每次注射都必須由健康照護專業人員施行。

注射用藥給藥之前，均應先肉眼觀察是否有異物及變色的現象。一定要用力振搖至少15秒，以確保形成均勻的懸浮液。應於用力振搖後的5分鐘內注射INVEGA TRINZA[®] [參見用法用量(3.1.7)]。

INVEGA TRINZA[®]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。應緩慢注入手臂三角肌或臀部肌肉深部。

投予INVEGA TRINZA[®]時僅可使用INVEGA TRINZA[®]注射套組中所提供的薄壁針頭。切勿使用1個月一次paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮劑注射套組中的針頭或其他市售針頭，以降低發生阻塞的風險。



手臂三角肌注射

將INVEGA TRINZA[®]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22號薄壁針頭。
- 對體重達90公斤(含)以上的病人，建議使用1½吋的22號薄壁針頭。

應注入手臂三角肌的中心位置。進行手臂三角肌注射時應交替使用兩側的手臂三角肌。

臀部肌肉注射

不論病人的體重為何，將INVEGA TRINZA[®]注入臀部肌肉時的建議針頭型號皆為1½吋的22號薄壁針頭。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。

給藥不完全 (Incomplete Administration)

為避免投予INVEGA TRINZA[®]時給藥不完全，應於給藥前的5分鐘內用力振搖預充針筒至少15秒，以確保形成均勻的懸浮液，並確保針頭在注射過程中不會阻塞[參見用法用量(3.1.7)]。

不過，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 TRINZA[®]。應密切監測病人的狀況，並在臨床適合的情況下口服投予補充劑量，直到下一個預定的3個月一次的INVEGA TRINZA[®]注射時間。

3.1.2 思覺失調症

成人

只有在已確定使用INVEGA SUSTENNA[®] (1個月型paliperidone palmitate 持續性藥效注射用懸浮液)充分治療至少4個月之後才可使用INVEGA TRINZA[®]。為確定維持劑量具有一致性，建議開始使用INVEGA TRINZA[®]之前的最後兩劑INVEGA SUSTENNA[®]使用相同的劑量規格 (dosage strength)。

應於預定投予下一劑1個月型paliperidone palmitate的時間開始使用INVEGA TRINZA[®]，並依據先前的1個月型paliperidone palmitate注射劑量來決定INVEGA TRINZA[®]的劑量，應使用相當於高出3.5倍的劑量，如表1所示。可於預定投予下一劑1個月型paliperidone palmitate之時間點的前後7天內投予INVEGA TRINZA[®]。



表1. 對已使用INVEGA SUSTENNA®充分治療之成人病人改用INVEGA TRINZA®的劑量

如果最後一劑 INVEGA SUSTENNA®的劑量為：	以下劑量開始使用 INVEGA TRINZA®：
78毫克	273毫克
117毫克	410毫克
156毫克	546毫克
234毫克	819毫克

目前尚未研究過從INVEGA SUSTENNA® 39毫克改成使用INVEGA TRINZA®的轉換方式。

開始投予INVEGA TRINZA®後即應每3個月注射一次INVEGA TRINZA®。如果有需要，可依據個別病人的耐受性及/或療效，每3個月進行劑量調整，在273毫克至819毫克的範圍內調增劑量。由於INVEGA TRINZA®的長效特性，調整劑量後的反應可能要到數月之後才會顯現出來[參見藥物動力學特性(11)]。

3.1.3 遺漏劑量

投藥時間範圍

應避免錯過投予INVEGA TRINZA®的時間。如果有需要，可於3個月時間點的前後2週內為病人進行注射。

遺漏劑量的時間距離上次注射3½個月至4個月

如果距離上次注射INVEGA TRINZA®的時間已超過3½個月(但不到4個月)，應儘快投予先前所使用的INVEGA TRINZA®劑量，然後在這次投藥後繼續每3個月注射一次。

遺漏劑量的時間距離上次注射4個月至9個月

如果距離上次注射INVEGA TRINZA®的時間已達4個月至9個月(含)，切勿投予下一劑INVEGA TRINZA®。應改為採用表2所示重新開始療程。

表2. 錯過投予INVEGA TRINZA®之時間4個月至9個月後的重新開始療程

如果最後一劑 INVEGA TRINZA®的劑量為：	間隔一週投予兩劑 INVEGA SUSTENNA® (注入手臂三角肌)		然後再投予INVEGA TRINZA® (注 入手臂三角肌或臀部肌肉) (注 入第8天的1個月後)
	第1天	第8天	
273毫克	78毫克	78毫克	273毫克
410毫克	117毫克	117毫克	410毫克
546毫克	156毫克	156毫克	546毫克
819毫克	156毫克	156毫克	819毫克

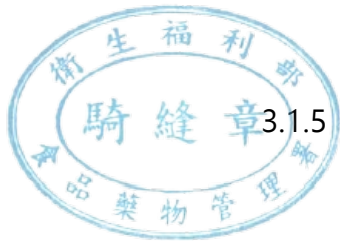
* 參見使用指示中關於依體重選擇手臂三角肌注射針頭的說明。

遺漏劑量的時間距離上次注射超過9個月

如果距離上次注射INVEGA TRINZA®的時間已超過9個月，應使用1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液重新開始治療，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個月後重新開始使用INVEGA TRINZA®。

3.1.4 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 TRINZA®與risperidone或口服用paliperidone長期併用時應謹慎。INVEGA



TRINZA[®]與其他抗精神病藥物併用的安全性資料相當有限。

3.1.5 自INVEGA TRINZA[®]轉換成1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液

要從INVEGA TRINZA[®]轉換成INVEGA SUSTENNA[®] (1個月型paliperidone palmitate 持續性藥效注射用懸浮液)時，應於施打最後一劑INVEGA TRINZA[®]的3個月後開始投予1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液，並應使用相當於低3.5倍的劑量，如表3所示。然後應以每隔1個月注射一次的方式繼續投予1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液。

表3. 自INVEGA TRINZA[®]轉換成INVEGA SUSTENNA[®]

如果最後一劑 INVEGA TRINZA [®] 的劑量為：	於3個月後以下列劑量開始使用 ^a INVEGA SUSTENNA [®] ：
273毫克	78毫克
410毫克	117毫克
546毫克	156毫克
819毫克	234毫克

^a 不須進行INVEGA SUSTENNA[®]仿單中的起始劑量。

3.1.6 自INVEGA TRINZA[®]轉換成口服Paliperidone持續性藥效錠

要從INVEGA TRINZA[®]轉換成口服paliperidone持續性藥效錠時，應於施打最後一劑INVEGA TRINZA[®]的3個月後開始每天投予paliperidone持續性藥效錠，並依表4的說明於施打最後一劑INVEGA TRINZA[®]後的接續數月期間變換劑量。表4提供了可使先前於不同劑量之INVEGA TRINZA[®]的治療下達到穩定狀態的病人在改用每日一次paliperidone持續性藥效錠後能夠達到相近paliperidone暴露量的劑量轉換療程。

表4. INVEGA TRINZA[®]的劑量與達到相近Paliperidone暴露量所需要的每日一次Paliperidone持續性藥效錠轉換療程

最後一劑INVEGA TRINZA [®] 的劑量	投予最後一劑INVEGA TRINZA [®] 後所經過的週數		
	3個月至18週	超過18週至24週	超過24週
	口服paliperidone持續性藥效錠的劑量		
273毫克	3毫克	3毫克	3毫克
410毫克	3毫克	3毫克	6毫克
546毫克	3毫克	6毫克	9毫克
819毫克	6毫克	9毫克	12毫克

3.1.7 準備與投藥指示



每3個月注射一次

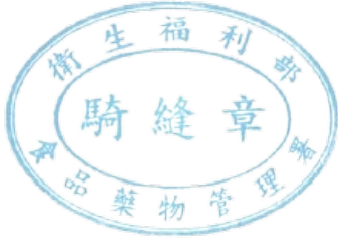


用力振搖針筒至少15秒

僅供肌肉注射使用。切勿透過任何其他途徑給藥。

重要須知

INVEGA TRINZA[®]應由醫療照護專業人員注射給藥，並應一次注射全部劑量。切勿將一劑分成數次施打。



INVEGA TRINZA[®] 僅供肌肉注射使用。應緩慢注入肌肉深部，並應小心避免注入血管。

使用前請詳閱完整的使用指示。

給藥

本藥應每3個月注射一次。

事前準備

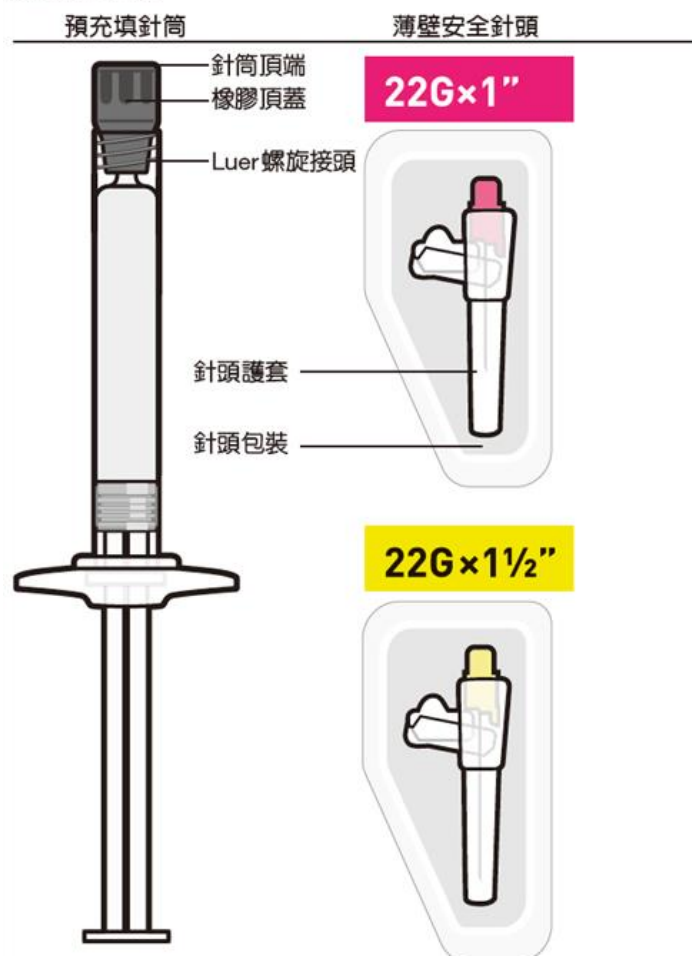
撕下針筒上的標籤，並貼到病人的病歷上。

和INVEGA SUSTENNA[®] (1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液)相比較，INVEGA TRINZA[®] 必須經過更長時間及更用力的振搖。應於給藥前的5分鐘內以針筒頂端朝上的方式用力振搖針筒至少15秒(參見步驟2)。

選擇薄壁安全針頭

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

注射包內容物





1 選擇針頭

針頭的選擇係以注射區域及病人的體重為依據。

如果是採用手臂三角肌注射給藥 如果是採用臀部肌肉注射給藥

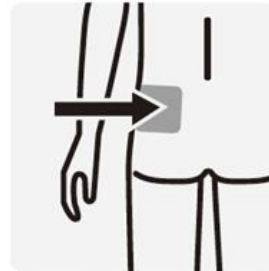


如果病人的體重：
未達 90 公斤
粉紅色針座

22G×1"

達 90 公斤 (含) 以上
黃色針座

22G×1½"



如果病人的體重：
未達 90 公斤
黃色針座

22G×1½"

達 90 公斤 (含) 以上
黃色針座

22G×1½"



未使用的針頭應立即棄入經過認證的尖銳廢棄物收集容器中。切勿保留以供日後使用。



2 注射前的準備工作

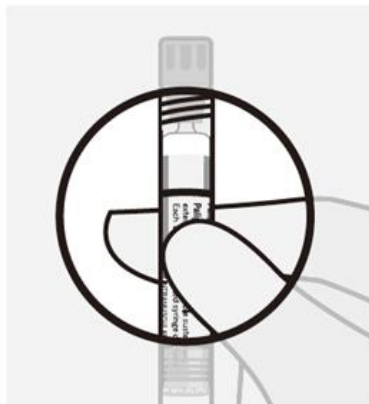


用力振搖至少15秒

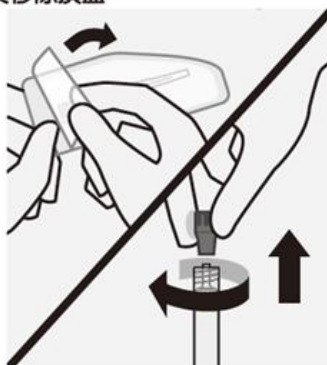
針筒頂端朝上，放鬆手腕，用力振搖至少15秒，以確保形成均勻的懸浮液。

註：和1個月型 paliperidone palmitate 持續性藥效注射用懸浮液相比較，本藥必須經過更長時間及更用力的振搖。

! 振搖後應立即進行下一步驟。如果注射前已經過5分鐘以上，應再度以針筒頂端朝上的方式用力振搖至少15秒，使形成均勻的懸浮液。

**檢查懸浮液**

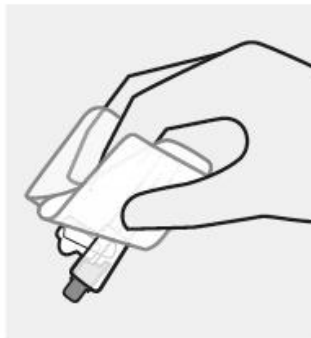
振搖針筒至少 15 秒後，請透過檢視窗口檢查注射液。
懸浮液應呈現均勻的乳白色。
如果看到小氣泡，也屬於正常現象。

打開針頭包裝及移除頂蓋

先將針頭包裝的背封撕開一半。將其放在一個乾淨的平面上。
然後垂直握住針筒，以扭轉並拉出的方式移除橡膠頂蓋。



抓住針頭外包裝



將針頭背封與塑膠殼向後摺。然後，如圖所示，透過外包裝緊緊抓住針頭護套。

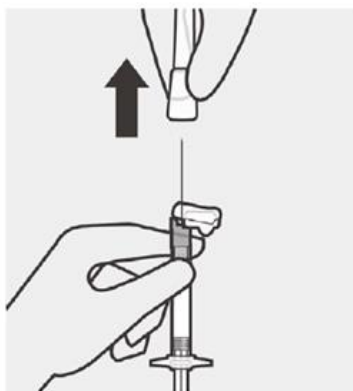
安裝針頭



以針筒朝上的方式握住針筒。以輕輕旋轉的方式將安全針頭連接到針筒上，以避免針座破裂或受損。給藥前務必檢查是否有受損或洩漏的跡象。

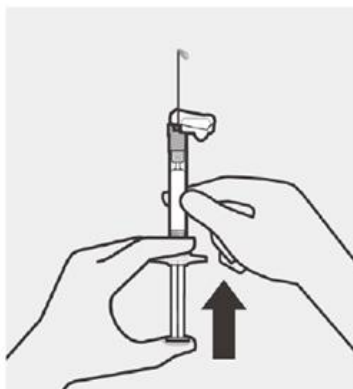


移除針頭護套



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。

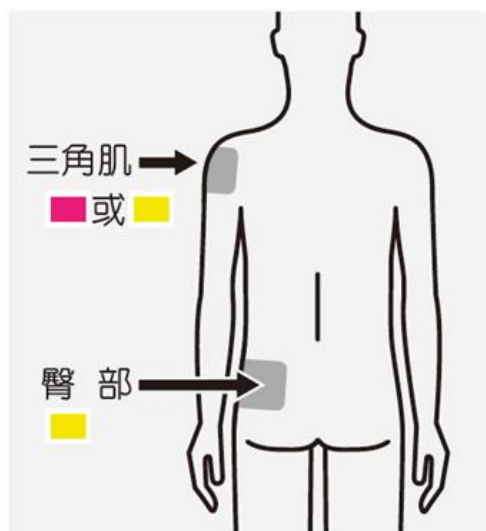
移除氣泡



垂直握住針筒並輕輕敲打，使氣泡上升至頂端。
小心向上推動推桿排除空氣，直到針頭頂端流出一滴液體。

3 注射

注射藥物



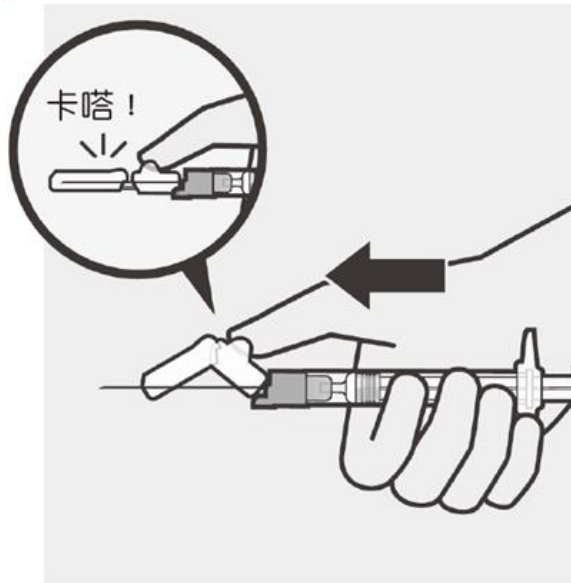
以肌肉注射的方式將針筒中的全部內容物緩慢注入手臂三角肌或臀部肌肉深部。
切勿透過任何其他途徑給藥。



4

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



請將針筒及未使用的針頭棄入經過認證的尖銳廢棄物收集容器中。



薄壁安全針頭乃是專為 INVEGA TRINZA® 所設計的針頭。未使用的針頭應予以丟棄，切勿保留以供日後使用。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 腎功能不全病人的劑量調整方式



目前尚未曾系統性地進行過對腎功能不全病人使用INVEGA TRINZA[®]的研究[參見藥物動力學特性(11)]。對輕度腎功能不全(肌酸酐清除率 ≥ 50 毫升/分鐘至 < 80 毫升/分鐘[Cockcroft-Gault公式])的病人，應使用1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液，並調整劑量使病人達到穩定狀態，然後再轉換成INVEGA TRINZA[®][參見用法用量(3.1.2)的表1]。[亦請參見特殊族群注意事項(6.7)與藥物動力學特性(11)]。輕度腎功能不全病人的1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液建議劑量，請參閱該藥品的處方資訊。

INVEGA TRINZA[®]並不建議用於中度或重度腎功能不全(肌酸酐清除率 < 50 毫升/分鐘)的病人[參見特殊族群注意事項(6.7)及藥物動力學特性(11)]。

4 禁忌

INVEGA TRINZA[®]禁用於已知對paliperidone或risperidone過敏，或是對INVEGA TRINZA[®]配方中之任一賦形劑過敏的病人。曾經在使用risperidone及paliperidone治療的病人中發生過敏反應的通報案例，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

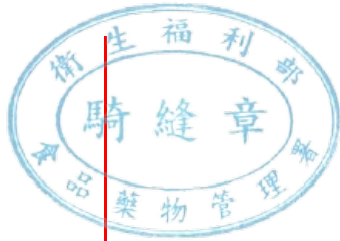
5.1.1 會升高失智症相關精神病老年病人的死亡率

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 TRINZA[®]並未被核准用於治療失智症相關精神病[參見加框警語和警語及注意事項(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，包括死亡病例)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或INVEGA TRINZA[®]的研究。這些藥物也未被核准用於治療失智症相關精神病人[參見加框警語和警語及注意事項(5.1.1)]。

5.1.3 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，應立即停用INVEGA TRINZA[®]並提供系統性的療法和監測。

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 ng/mL)約為在手臂三角肌注射最大建議劑量819毫克之INVEGA TRINZA[®]所達到之暴露量(預測中位 $C_{max ss}$ =56 ng/mL)的兩倍。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毫克立即釋出型口服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。

在使用INVEGA TRINZA[®]治療思覺失調症病人的長期維持治療試驗中，在開放標示階段有1位受試者(<1%)的QTcLD增加超過60毫秒，在雙盲階段則無受試者於使用INVEGA TRINZA[®]治療後出現QTcLD增加超過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)



遲發性運動異常是一種結合了潛在不可逆的、不自主的異常運動現象，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 TRINZA[®]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 TRINZA[®]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 TRINZA[®]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 TRINZA[®]治療。

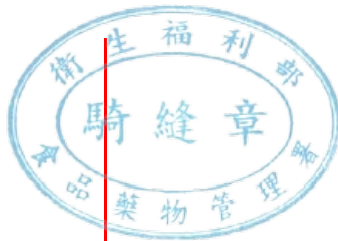
5.1.6 代謝改變

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 TRINZA[®]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 TRINZA[®]治療思覺失調症病人的長期維持治療試驗中所獲得的資料如表5。

表5. 使用INVEGA TRINZA[®]治療思覺失調症病人之長期維持治療試驗中的空腹血糖變化

	開放標示階段 (相對於開放標示階段基線值)	雙盲階段 (相對於雙盲階段基線值)	
	Paliperidone Palmitate ^a	安慰劑組	INVEGA TRINZA [®]
從基線值的平均變化(mg/dL)			
	n=397	n=120	n=138
從基線值的血糖值變化	1.2	-1.6	-1.2
血糖改變的病人比例			
	n=397	n=128	n=148
血糖值從正常變成偏高 (從<100 mg/dL至≥126 mg/dL)	2.3% (9/397)	2.3% (3/128)	4.1% (6/148)

^a 在開放標示階段，受試者先接受數個劑量1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液的治療，然後施打單劑量INVEGA TRINZA[®]【參見臨床試驗資料(12)】。

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 TRINZA[®]治療思覺失調症病人的長期維持治療試驗中所獲得的資料如表6。

表6. 使用INVEGA TRINZA[®]治療思覺失調症病人之長期維持治療試驗中的空腹血脂變化

	開放標示階段 (相對於開放標示階段基線值)	雙盲階段 (相對於雙盲階段基線值)	
	Paliperidone Palmitate ^a	安慰劑組	INVEGA TRINZA [®]
從基線值的平均變化(mg/dL)			
從基線值的膽固醇變化	n=400	n=120	n=138
	0.5	-0.4	0.9
從基線值的LDL變化	n=396	n=119	n=138
	1.1	-0.4	1.1
從基線值的HDL變化	n=397	n=119	n=138
	-0.2	-0.5	-1.3
從基線值的三酸甘油酯變化	n=400	n=120	n=138
	0.1	-2.0	5.1

血脂改變的病人比例			
膽固醇從正常變成偏高 (從<200 mg/dL至≥240 mg/dL)	2.0% (8/400)	3.9% (5/128)	1.4% (2/148)
LDL從正常變成偏高 (從<100 mg/dL至≥160 mg/dL)	0.3% (1/396)	0.8% (1/127)	0% (0/148)
HDL從正常變成偏低 (從≥40 mg/dL至<40 mg/dL)	8.6% (34/397)	9.4% (12/127)	13.5% (20/148)
三酸甘油酯從正常變成偏高 (從<150 mg/dL至≥200 mg/dL)	4.5% (18/400)	1.6% (2/128)	8.1% (12/148)

^a 在開放標示階段，受試者先接受數個劑量1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液的治療，然後施打單劑量INVEGA TRINZA[®]【參見臨床試驗資料(12)】。

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。

從使用INVEGA TRINZA[®]治療思覺失調症病人的長期維持治療試驗中所獲得的平均體重變化及符合體重增加標準(增加≥7%)之受試者比例的資料如表7。

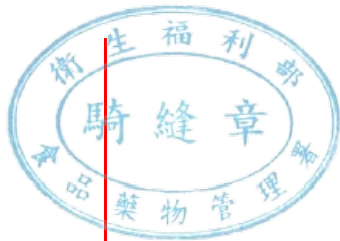


表7. 使用INVEGA TRINZA®治療思覺失調症病人之長期維持治療試驗中的體重(公斤)變化及體重增加≥7%的比例

	開放標示階段 (相對於開放標示階段基線值)	雙盲階段 (相對於雙盲階段基線值)	
	Paliperidone Palmitate ^a	安慰劑組	INVEGA TRINZA®
	n=466	n=142	n=157
從基線值的體重(公斤)變化	1.42	-1.28	0.94
從基線值的體重增加≥7%	15.2%	0.7%	9.6%

^a在開放標示階段，受試者先接受數個劑量1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液的治療，然後施打單劑量INVEGA TRINZA®。【參見臨床試驗資料(12)】。

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。在長期維持治療試驗中，在開放標示階段有<1% (1/506)使用1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液治療的受試者通報發生暈厥反應；在雙盲階段中，各治療組皆無任何通報病例。在長期維持治療試驗中，在開放標示階段有<1% (1/506)使用1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液治療的受試者通報發生直立性低血壓不良事件，在投予單劑量INVEGA TRINZA®後也有<1% (1/379)的受試者通報發生直立性低血壓不良事件；在雙盲階段中，各治療組皆無任何通報病例。

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 TRINZA®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

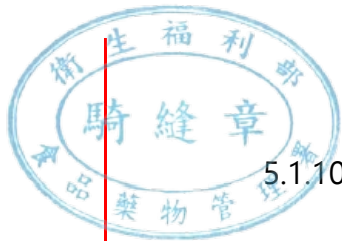
使用抗精神病藥物(包含INVEGA TRINZA®)曾發生嗜睡、姿勢性低血壓、運動及感覺失調的報告，此類藥物可能會導致跌倒及因此骨折或其他跌倒相關的傷害。對於患有疾病、健康狀況或使用的藥物可能會加劇這些影響的病人(尤其是年長者)，於開始抗精神病藥物治療時應評估跌倒的風險，長期接受抗精神病藥物治療的病人也應定期重複評估。

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，曾有發生與抗精神病藥物(包括INVEGA TRINZA®)短暫相關的白血球減少症及嗜中性白血球減少症的報告。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密切檢測全血球計數(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 TRINZA®。

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 TRINZA[®]，並追蹤其WBC，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。

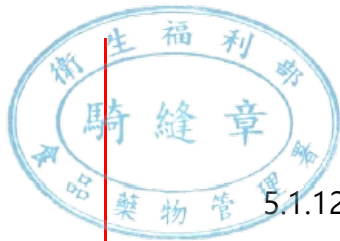
體外組織培養實驗顯示，約有1/3的人類乳癌和泌乳激素有關，當準備對先前曾檢出乳癌的病人處方這些藥物時，這是一個可能相當重要的考量因素。在針對小鼠和大鼠所進行的risperidone致癌性研究中發現，腦下垂體、乳腺與胰島細胞腫瘤(乳腺腺癌、腦下垂體腺瘤與胰臟腺瘤)的發生率有升高的現象[參見非臨床毒理學(10.3.1.1)]。數篇已發表的流行病學研究在探討高泌乳激素血症與乳癌之間的潛在關聯性，其結論並不一致。

一項以INVEGA TRINZA[®]所進行的長期維持治療試驗發現，在INVEGA TRINZA[®]組的男性當中，於雙盲階段之任何時間點出現泌乳激素濃度較開放標示階段基線值升高超過參考範圍(男性 $>13.13 \text{ ng/mL}$ ，女性 $>26.72 \text{ ng/mL}$)的受試者比例高於安慰劑組(46% vs. 25%)，在INVEGA TRINZA[®]組的女性當中，此比例也高於安慰劑組(32% vs. 15%)。在雙盲階段中，INVEGA TRINZA[®]組有1位女性(2.4%)發生閉經(amenorrhea)不良反應，在安慰劑組的女性中則未發現任何潛在的泌乳激素相關的不良反應。在各治療組的男性中皆未發現任何潛在的泌乳激素相關的不良反應。

在雙盲階段之前(長期維持治療試驗的29週開放標示階段期間)，男性(N=368)的基礎血清泌乳激素平均值(標準差)為17.1 (13.55) ng/mL，女性(N=122)則為51.6 (40.85) ng/mL。於開放標示階段結束時注射單劑量INVEGA TRINZA[®]的12週之後，男性(N=322)的血清泌乳激素平均值(標準差)為25.8 (13.49) ng/mL，女性(N=107)則為70.6 (40.23) ng/mL。在開放標示階段中，有27%的女性和42%的男性出現泌乳激素較基線值升高超過參考範圍，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(7.9% vs. 3.7%)。在女性當中，閉經(4.7%)與溢乳(3.1%)是最為常見($\geq 3\%$)的潛在的泌乳激素相關的不良反應。就男性而言，在開放標示階段並未發現任何發生率高於3%的潛在的泌乳激素相關的不良反應。

5.1.11 發生認知與運動功能障礙的可能性

在使用INVEGA TRINZA[®]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(8.2)]。抗精神病藥物(包括INVEGA TRINZA[®])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。

5.1.12 癲癇發作

在長期維持治療試驗中，並無任何發生癲癇發作或痙攣反應的報告。在以1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液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1個月型注射劑治療的受試者有<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 TRINZA[®]。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。

5.1.13 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 TRINZA[®]與其他的抗精神病藥物。

5.1.14 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 TRINZA[®]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治療。

5.1.15 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，處方INVEGA TRINZA[®]時應告知適當的照護方式。

5.2 藥物濫用及依賴性

5.2.1 管制物質

INVEGA TRINZA[®] (paliperidone)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發生耐藥性或精神依賴性的可能性。

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 TRINZA[®])都會使母親面臨風險(參見臨床考量)。曾在投予單劑INVEGA TRINZA[®] 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)]，但於懷孕前或懷孕期間之任何時間點投予INVEGA TRINZA[®]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**

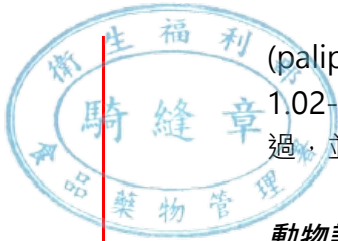
未加治療的思覺失調症會使母親面臨風險，包括復發、住院及自殺的風險增加。思覺失調症會伴隨不良生產結果增加，包括早產。目前並不確知這是否是此疾病或其他合併因素的直接結果。

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 TRINZA[®])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。有些新生兒不須特別治療於數小時或數天內復原，有些則可能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

目前尚未針對3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3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液之MRHD (819毫克)的3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育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。

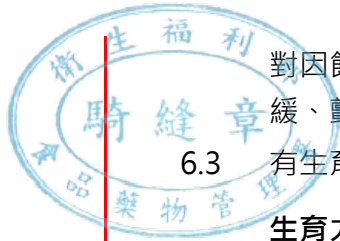
以risperidone所進行的大鼠生殖研究顯示，在較risperidone之MRHD低的口服劑量下(以 mg/m^2 體表面積為比較基礎)曾發生仔鼠死亡；目前並不確知這些死亡是對胎兒或仔鼠直接造成影響所致，或是對母鼠造成影響所致(參見RISPERDAL[®]的包裝說明書)。

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(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 TRINZA[®] 18個月後之成人受試者的血漿中檢出paliperidone，但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 TRINZA[®]的臨床需求及餵哺母乳之嬰兒因暴露於INVEGA TRINZA[®]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 TRINZA[®]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 TRINZA[®]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[參見警語及注意事項(5.1.10)]。

6.4 小兒

對18歲以下之病人使用INVEGA TRINZA[®]的安全性及有效性尚未確立。INVEGA TRINZA[®]並不建議用於兒童病人，因為其不良事件的持續時間可能要比短效型產品長。在口服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3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及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。

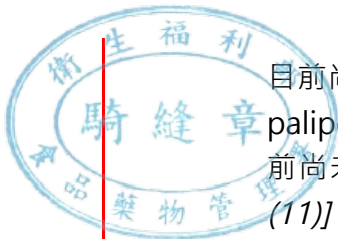
目前尚未充分評估過INVEGA TRINZA[®]對兒童及青少年之成長與性成熟的長期影響。

6.5 老年人

由於INVEGA TRINZA[®]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。

本品已知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清除率降低的現象[參見藥物動力學特性(11)]，因此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，因此應監測腎功能並據以調整劑量[參見特殊族群用法用量(3.3.1)]。

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 TRINZA®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 TRINZA®並不建議用於中度或重度腎功能不全(肌酸酐清除率<50毫升/分鐘)的病人。對輕度腎功能不全(肌酸酐清除率≥50毫升/分鐘至<80毫升/分鐘)的病人使用INVEGA TRINZA®時，應以病人在開始使用INVEGA TRINZA®前用以使病情維持穩定狀態之1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液的劑量為依據[參見特殊族群用法用量(3.3.1)和藥物動力學特性(11)]。

6.8 其他族群

6.8.1 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 TRINZA®的效果感受性會增強。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 TRINZA®發生臨床重要交互作用的藥物

由於paliperidone palmitate會水解成paliperidone [參見藥物動力學特性(11)]，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 TRINZA®的3個月投藥間隔與半衰期較長的特性[參見用法用量(3.1.1)及藥物動力學特性(11)]。

表8. 與INVEGA TRINZA®相關具臨床重要性的藥物交互作用

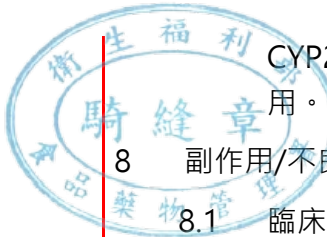
併用藥物的名稱或類別	臨床原理	臨床建議
中樞性藥物和酒精	考量到paliperidone對中樞神經系統的主要作用，併用中樞性藥物和酒精可能會調節INVEGA TRINZA®對中樞神經系統的影響。	併用INVEGA TRINZA®與其他中樞性藥物和酒精須謹慎【參見副作用/不良反應(8.2, 8.3)】。
可能會引發直立性低血壓的藥物	由於INVEGA TRINZA®可能會引發直立性低血壓，因此，將INVEGA TRINZA®與其他具此作用的治療藥物併用時，可能會出現加成作用【參見警語及注意事項(5.1.7)】。	對容易發生低血壓的病人，應監視身體直立時的生命徵象【參見警語及注意事項(5.1.7)】。
強效的CYP3A4及P-gp誘導劑(如carbamazepine、rifampin或聖約翰草)	將paliperidone與強效的CYP3A4及P-gp誘導劑合併使用可能會降低paliperidone的暴露量【參見藥物動力學特性(11)】。	在INVEGA TRINZA®的3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持續性藥效錠來控制病人的病情【參見用法用量(3.1.6)】。
Levodopa及其他多巴胺作用劑	Paliperidone可能會拮抗levodopa及其他多巴胺作用劑的作用。	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 TRINZA®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 TRINZA®的劑量[參見藥物動力學特性(11)]。此外，與INVEGA TRINZA®併用時，也不須調整valproate的劑量[參見藥物動力學特性(11)]。

銹鹽與INVEGA TRINZA®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[參見加框警語和警語及注意事項(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[參見警語及注意事項(5.1.2)]
- 抗精神病藥物惡性症候群[參見警語及注意事項(5.1.3)]
- QT間期延長[參見警語及注意事項(5.1.4)]
- 遲發性運動異常[參見警語及注意事項(5.1.5)]
- 代謝改變[參見警語及注意事項(5.1.6)]
- 直立性低血壓與暈厥[參見警語及注意事項(5.1.7)]
- 跌倒[參見警語及注意事項(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[參見警語及注意事項(5.1.9)]
- 高泌乳激素血症[參見警語及注意事項(5.1.10)]
- 發生認知與運動功能障礙的可能性 [參見警語及注意事項(5.1.11)]
- 癲癇發作[參見警語及注意事項(5.1.12)]
- 吞嚥困難[參見警語及注意事項(5.1.13)]
- 陰莖異常勃起[參見警語及注意事項(5.1.14)]
- 干擾體溫調節[參見警語及注意事項(5.1.15)]

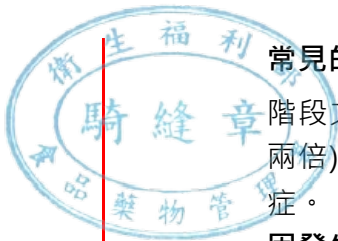
8.2 臨床試驗經驗

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。

受試者的暴藥情形

本節所陳述的資料包含源自兩項臨床試驗的資料。其中一項為長期維持治療試驗，在這項試驗中，有506位思覺失調症病人在開放標示階段接受數個劑量1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液的治療，其中有379位受試者在開放標示階段繼續接受單次注射INVEGA TRINZA[®]的治療，然後，在雙盲安慰劑對照階段，有160位受試者於隨機分組後接受至少一劑INVEGA TRINZA[®]的治療，並有145位受試者接受安慰劑的治療。在雙盲階段，安慰劑組的平均(標準差)暴藥時間為150(79)天，INVEGA TRINZA[®]組則為175(90)天。另一項為第一期臨床試驗(N=308)，所納入的思覺失調症病人係接受單次注射INVEGA TRINZA[®]的治療，並合併使用其他的口服抗精神病藥物。

雙盲、安慰劑對照(長期維持治療)臨床試驗中的不良反應



常見的不良反應：最常見的不良反應(在開放標示階段的發生率至少為5%，或在雙盲階段之INVEGA TRINZA[®]組中的發生率至少為5%，且至少為安慰劑組中之發生率的兩倍)為注射部位反應、體重增加、頭痛、上呼吸道感染、靜坐不能、以及帕金森氏症。

因發生不良事件而停止治療：在長期維持治療試驗的開放標示階段中，因發生不良事件而停藥的受試者比例為5.1%。在雙盲階段，INVEGA TRINZA[®]治療組並無任何受試者因發生不良事件而停藥，安慰劑組則有1位受試者因發生不良事件而停藥。

在接受INVEGA TRINZA[®]治療之病人中發生率達2% (含)以上的不良反應：INVEGA TRINZA[®]的安全性概況和在1個月型paliperidone持續性藥效注射用懸浮液中所見者大致相同。表9列出了在思覺失調症病人長期維持治療試驗中所通報的不良反應。

表9. 在針對思覺失調症病人所進行之長期維持治療試驗的開放標示階段與雙盲階段，在接受INVEGA TRINZA[®]治療之病人中的發生率達2% (含)以上(且高於安慰劑組)的不良反應

器官系統類別 不良反應 ^a	--- 開放標示階段 ---	----- 雙盲階段 -----	
	Paliperidone Palmitate ^a (N=506) % ^c	安慰劑 (N=145) % ^c	INVEGA TRINZA [®] (N=160) % ^c
全身性疾患與投藥部位症狀			
注射部位反應	12	0	3
感染與寄生蟲感染			
上呼吸道感染	5	4	10
泌尿道感染	<1	1	3
代謝與營養方面異常			
體重增加	10	3	9
神經系統異常			
靜坐不能	5	2	5
頭痛	7	4	9
帕金森氏症	5	0	4

表中所列為在雙盲階段的INVEGA TRINZA[®]組中有2% (含)以上之受試者通報且發生率高於安慰劑組的不良反應。

^a 在開放標示階段，受試者先接受數個劑量1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液的治療，然後施打單劑量INVEGA TRINZA[®]，再於後續的雙盲階段中隨機分配進入安慰劑組或INVEGA TRINZA[®]組【參見臨床試驗資料(12)】。

^b 下列術語皆為多種術語的統稱：

注射部位反應包括注射部位反應、注射部位紅斑、注射部位外滲、注射部位硬化、注射部位發炎、注射部位硬塊、注射部位結節、注射部位疼痛、注射部位腫脹。

體重增加包括體重增加、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。

靜坐不能包括靜坐不能、坐立不安。

帕金森氏症包括帕金森氏症、齒輪狀僵硬、流口水、錐體外疾患、運動機能減退、肌肉僵硬、肌肉緊繃、肌肉骨骼僵硬、唾液分泌過多。

^c 發生率係以至少發生一次不良事件的受試者人數為依據，而非事件的發生次數。

人口統計學差異

針對長期維持治療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≥65歲。

錐體外症狀(EPS)

獲自長期維持治療試驗的數據可提供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10)，以及(5)自發通報EPS的發生率(表11)。

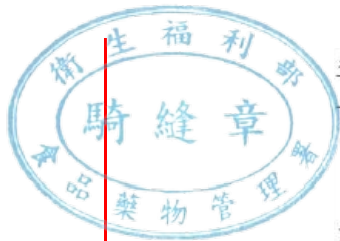


表 10. 依各評估量表之發生率及使用抗膽鹼激性藥物治療之情形進行評估的錐體外症狀(EPS)

量表	受試者比例		
	開放標示階段 Paliperidone Palmitate ^a (N=506) %	安慰劑 (N=145) %	雙盲階段 INVEGA TRINZA® (N=160) %
帕金森氏症 ^b	6	3	6
靜坐不能 ^c	3	1	4
異動症 ^d	1	3	3
使用抗膽鹼激性藥物 ^e	11	9	11

^a 在開放標示階段，受試者先接受數個劑量1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液的治療，然後施打單劑量INVEGA TRINZA® [參見臨床試驗資料(12)]。

^b 帕金森氏症的發生率係指任何時間之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)

^c 靜坐不能的發生率係指任何時間之Barnes靜坐不能量表總分≥2的受試者比例

^d 異動症的發生率係指任何時間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的受試者比例

^e 接受抗膽鹼激性藥物治療EPS的受試者比例

表 11. 錐體外症狀(EPS)相關事件，依 MedDRA 的代表術語分列

EPS 類別	受試者比例		
	開放標示階段 Paliperidone Palmitate ^a (N=506) %	安慰劑 (N=145) %	雙盲階段 INVEGA TRINZA® (N=160) %
發生 EPS 相關不良事件的 整體受試者比例	10	3	8
帕金森氏症	4	0	4
運動機能亢進	5	2	5
顫抖	2	0	1
異動症	<1	1	1
肌張力異常	1	0	1

^a 在開放標示階段，受試者先接受數個劑量1個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液的治療，然後施打單劑量INVEGA TRINZA® [參見臨床試驗資料(12)]。

帕金森氏症類的事件包括：齒輪狀僵硬、流口水、錐體外疾患、運動機能減退、肌肉僵硬、肌肉緊繃、肌肉骨骼僵硬、帕金森氏症

運動機能亢進類的事件包括：靜坐不能、坐立不安

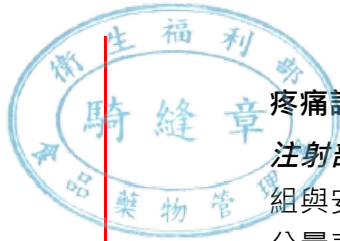
肌張力異常類的事件包括：眼瞼痙攣、肌張力異常、肌肉痙攣

在開放標示階段，有12位(3.2%)受試者於注射INVEGA TRINZA®之後發生新的EPS或既有EPS更加惡化的現象，其中以運動機能亢進(1.6%)及帕金森氏症(1.3%)分類下的事件最為常見。在開放標示階段或雙盲階段注射INVEGA TRINZA®之後，有1位受試者因出現坐立不安的反應而退出開放標示階段。

針對在雙盲階段發生EPS之時間進行評估的結果顯示，在隨機分配進入INVEGA TRINZA®組的受試者中，回診時所見的這些事件並無群集出現的現象，一般認為可能和paliperidone的最高血中濃度的中位數有關。

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。在長期維持治療研究的雙盲階段，INVEGA TRINZA[®]組與安慰劑組只有2% (含)以下的受試者出現發紅和腫脹的現象，且皆被研究人員依4分量表(0=無症狀；1=輕度；2=中度；3=重度)評定為輕度的反應。在雙盲階段，兩組皆無任何出現硬化現象的報告，也無任何受試者因注射INVEGA TRINZA[®]而停止治療。

注射部位疼痛的受試者評估結果。在雙盲階段，安慰劑組與INVEGA TRINZA[®]組的注射疼痛受試者評估結果也大致相同。

單一劑量第一期研究中的注射部位疼痛受試者評估乃是針對短暫的注射部位疼痛過程進行評估。殘餘的注射疼痛反應會在注射後1或6小時達到峰值，並會在注射3天後逐漸消退。手臂三角肌注射的疼痛程度在數值上要高於臀部肌肉注射，但在100 mm量表中，大部份的疼痛評估結果都低於10 mm。

在INVEGA TRINZA[®]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長期維持治療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)太過普通以至無參考價值的反應，4)未被認定為具有重要臨床意義的反應，或5)發生率低於安慰劑組中之發生率的反應。

心臟方面異常：心跳過速

胃腸消化系統異常：噁心、嘔吐

代謝與營養方面異常：高胰島素血症

精神方面異常：焦慮

在1個月型Paliperidone Palmitate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paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液之臨床試驗中曾通報的其他不良反應：

心臟方面異常：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

耳朵及內耳方面異常：眩暈

眼睛視力方面異常：眼動作障礙、眼睛轉動不停、眼動危象(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

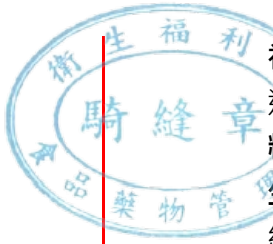
全身性疾患與投藥部位症狀：虛弱、疲倦

免疫系統異常：過敏

檢查：心電圖異常

代謝與營養方面異常：食慾降低、食慾增加

肌肉骨骼與結締組織方面異常：背痛、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、月經失調、初經延遲、月經不規則、性功能障礙

呼吸道、胸腔及縱膈發生異常：咳嗽

皮膚與皮下組織發生異常：藥疹、搔癢、全身性搔癢、皮疹、蕁麻疹

血管異常：高血壓

在口服用Paliperidone之臨床試驗中所通報的其他不良反應

下列為在口服用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、肌肉骨骼痛、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/乳房疼痛、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：低血壓、局部缺血

8.3 上市後經驗

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的因果關係：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。使用口服用 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副作用/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。由於INVEGA TRINZA[®]必須由健康照護專業人員給藥，因此，病人自行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。Risperidone使用過量的經驗可參見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 TRINZA[®]的延長釋出特性，以及paliperidone的半衰期較長的特性。

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(D₂)受體與血清素第2型(5HT_{2A})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會對中樞的多巴胺第2型(D₂)受體及血清素第2型(5HT_{2A})受體產生拮抗作用，其與D₂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亦可對組織胺H₁及α₁與α₂腎上腺素受體產生拮抗作用，其結合親和力分別為32 nM、4 nM及17 nM。Paliperidone對膽鹼激性毒蕈鹼受體或β₁與β₂腎上腺素受體皆不具親和力。(+)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

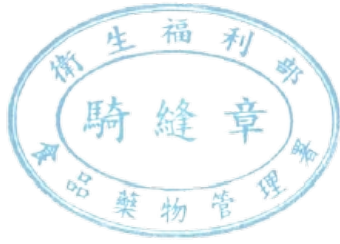
10.3.1 非臨床毒理學

10.3.1.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

目前尚未針對3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/m²體表面積為比較基礎，分別相當於INVEGA TRINZA[®]之MRHD劑量819毫克的0.2、0.6及1.0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0.6及1.0倍MRHD的劑量下(以mg/m²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)。曾經在對啮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。啮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[參見警語及注意事項(5.1.7)]。

致突變性

目前尚未針對3個月型paliperidone palmitate持續性藥效注射用懸浮液進行過任何致突變性研究。

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。

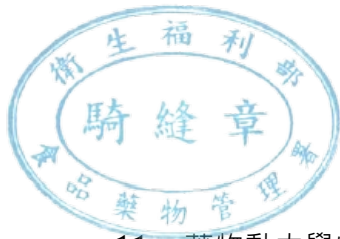
生育力損害

目前尚未針對3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)。

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。

10.3.1.2 動物毒理學及/或藥理學



11 藥物動力學特性

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進行評估。

吸收與分佈

由於3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，並可持續釋出達18個月。

肌肉注射單劑 INVEGA TRINZA[®] 之後，paliperidone 的血中濃度會逐漸升高，並於30-33天(中位 T_{max}) 後達到最高血中濃度。在手臂三角肌位置肌肉注射273-819毫克之劑量的 INVEGA TRINZA[®] 之後，所達到的 C_{max} 平均要比注射於臀部肌肉高出11-12%。INVEGA TRINZA[®] 的釋出特性與投藥模式可使治療濃度維持穩定3個月。在273-819毫克的劑量範圍內，投予 INVEGA TRINZA[®] 後的 paliperidone 總暴露量與峰值暴露量會與劑量成正比。在臀部肌肉注射一劑 INVEGA TRINZA[®] 之後，平均穩定狀態峰值：谷值濃度的比率為1.6，若是注射於手臂三角肌則為1.7。投予 INVEGA TRINZA[®] 之後，paliperidone 的表面分佈體積為1960公升。消旋 paliperidone 的血漿蛋白結合率為74%。

投予 INVEGA TRINZA[®] 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1.7-1.8左右。

代謝與排除

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 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 清除率並無任何明顯差異。

在273-819毫克的劑量範圍內，以手臂三角肌注射的方式投予 INVEGA TRINZA[®] 之後，paliperidone 的中位表面半衰期為84-95天，而臀部肌肉注射時則為118-139天。在停止投予819毫克之 INVEGA TRINZA[®] 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3% (手臂三角肌注射之後)或7% (臀部肌肉注射之後)。

長效型3個月型 paliperidone palmitate 注射劑與其他 paliperidone 配方的比較

INVEGA TRINZA[®] 的設計目的為以每3月一次的週期投予 paliperidone，而1個月型 paliperidone palmitate 注射劑則是以每月一次的方式給藥。投予劑量較對應劑量之1個月型 paliperidone palmitate 注射劑高出3.5倍的 INVEGA TRINZA[®] 之後，所達到的暴露量和1個月型 paliperidone palmitate 注射劑(對應的每月一次劑量)及 paliperidone 持續性藥效錠(對應的

每日一次劑量)所達到的暴藥量相當。INVEGA TRINZA[®]的暴藥量範圍都在paliperidone持續性藥效錠之核准劑量規格的暴藥量範圍內。

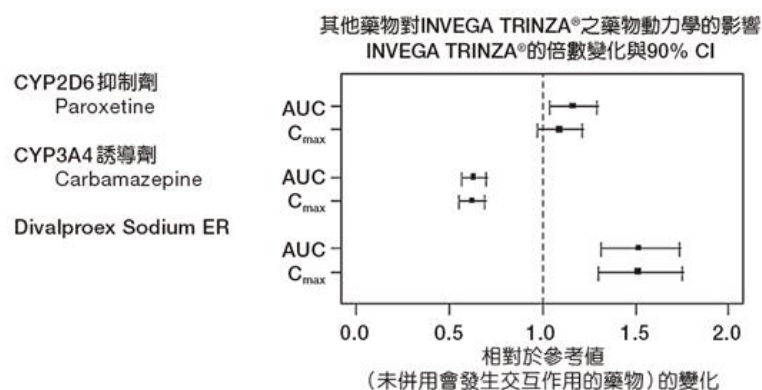
投予INVEGA TRINZA[®]後之paliperidone藥物動力學的個體間變異性和投予paliperidone持續性藥效錠後的變異性類似。鑒於這三種產品之中位藥物動力學概況間的差異，欲直接比較其藥物動力學特性時應謹慎操作。

藥物交互作用研究

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

其他藥物對INVEGA TRINZA[®]之暴藥量的影響如圖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)治療的病人口服給藥之後，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的腎臟清除率提高了35%。

圖1：其他藥物對INVEGA TRINZA[®]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清除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)]。

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清除作用。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。

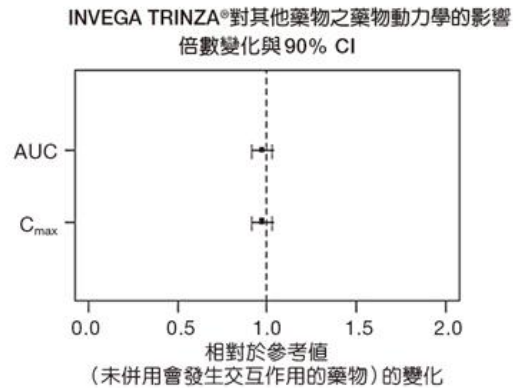
INVEGA TRINZA[®]對其他藥物之暴藥量的影響如圖2所示。

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/日的口服用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 TRINZA®對其他藥物之藥物動力學的影響

Divalproex Sodium ER



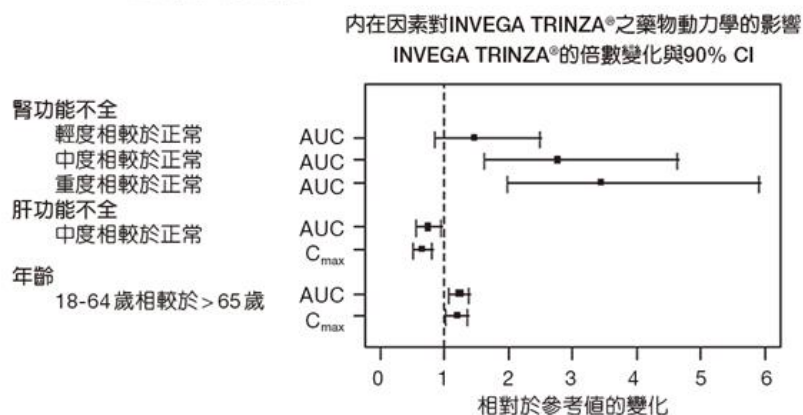
特殊族群的研究

目前尚未特別針對特殊族群進行過任何INVEGA TRINZA®藥物動力學研究。所有的相關資訊都是獲自口服用paliperidone的研究，或是以口服用paliperidone及INVEGA TRINZA®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[參見特殊族群用法用量(3.3.1)及特殊族群注意事項(6.7)]。

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)]。

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。不過，肌酸酐清除率可能會出現和年齡相關的降低現象[參見特殊族群用法用量(3.3.1)及特殊族群注意事項(6.5)]。

圖3：內在因素對INVEGA TRINZA®之藥物動力學的影響



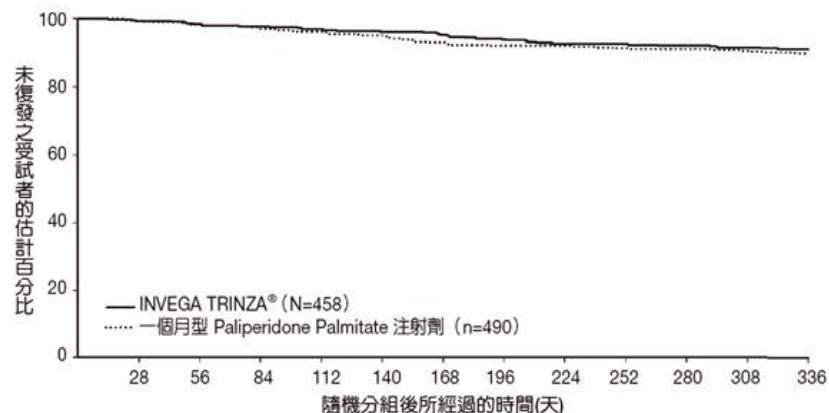
利用人類肝臟酵素所進行的體外研究顯示，paliperidone並非CYP1A2的作用受質；因此，抽菸應該不會影響paliperidone的藥物動力學。有一項群體藥物動力學分析發現，女性有吸收較慢的現象。在投予INVEGA TRINZA®並達到表面穩定狀態之後，男性和女性的谷值濃度大致相同。

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 TRINZA®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。

有一項長期、雙盲、安慰劑對照、隨機分組停藥試驗及一項長期、雙盲、活性對照、非劣性試驗曾評估INVEGA TRINZA[®]對已使用1個月型paliperidone palmitate注射型藥品充分治療至少4個月且最後兩次給藥為相同劑量之思覺失調症病人的維持治療效果。這兩項試驗的主要觀察終點為受試者復發的時間。

在不劣性研究中，有1,429位符合DSM-IV思覺失調症標準的急症病人(基礎平均PANSS總分：85.7)被納入開放標示階段，並使用1個月型paliperidone palmitate注射劑治療17週。可於第5週及第9週調整注射劑量(亦即50毫克、75毫克、100毫克或150毫克)，且注射部位可為手臂三角肌或臀部肌肉。在第14週與第17週時符合隨機分組標準的受試者中，有1,016位依1:1的比例隨機分組，然後繼續每月注射一次1個月型paliperidone palmitate注射劑，或是轉換成INVEGA TRINZA[®] (劑量為第9週及第13週時之1個月型paliperidone palmitate注射劑的3.5倍)，並持續治療48週。受試者每3個月注射一次INVEGA TRINZA[®]，並於其他月份注射安慰劑，以維持盲性狀態。這項研究的主要療效終點指標為48週雙盲階段結束時未出現復發現象的受試者百分比(依據Kaplan-Meier 48週估計值，INVEGA TRINZA[®]組：91.2%，1個月型paliperidone palmitate注射劑組：90.0%)。兩組皆因出現復發現象的受試者百分比太低而無法估算復發時間中位數。治療組間的差異(95% CI)為1.2% (-2.7%，5.1%)，依據-10%的界限，符合不劣性的標準。因此，INVEGA TRINZA治療組的表現並不劣於1個月型paliperidone palmitate注射劑治療組。在兩個治療組中，於開放性穩定治療階段所觀察到的功能改善效果(利用個人與社會功能量表(PSP)進行評估)在雙盲階段仍可維持。

■4：INVEGA TRINZA[®]與1個月型paliperidone palmitate注射劑相比較的復發時間Kaplan-Meier圖

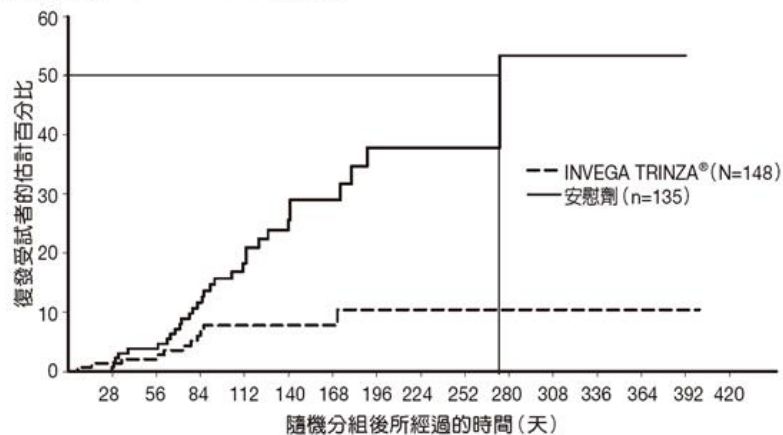


各子群(性別、年齡和種族)的療效相關結果都相當一致。

在長期隨機分組停藥試驗中，有506位符合DSM-IV思覺失調症標準的成人受試者被納入開放性過渡治療階段，並使用彈性劑量的1個月型paliperidone palmitate注射劑(注入手臂三角肌或臀部肌肉) (50-150毫克)治療17週(於第5週及第9週調整劑量)。之後，在開放性穩定治療階段共有379位病人接受單劑INVEGA TRINZA[®]的治療(注入手臂三角肌或臀部肌肉) (劑量為最後一劑1個月型paliperidone palmitate的3.5倍)。於12週穩定治療階段結束時被認定達到臨床穩定狀態的受試者依1:1的比例隨機分組，然後在持續時間不固定的雙盲階段中接受INVEGA TRINZA[®]或安慰劑的治療(INVEGA TRINZA[®]的劑量和在穩定治療階段所接受的最後劑量相同；此劑量在整個雙盲階段都維持固定)。在這個階段中，有305位症狀穩定的受試者於隨機分組後分別使用INVEGA TRINZA[®] (n=160)或安慰劑(n=145)持續治療，直到出現復發現象、提早退出研究或研究結束為止。主要的療效評估變數為首次出現復發現象的時間。當有283位受試者接受隨機分組並觀察到42例復發事件時，依預設計劃進行的期中分析顯示，和安慰劑相比

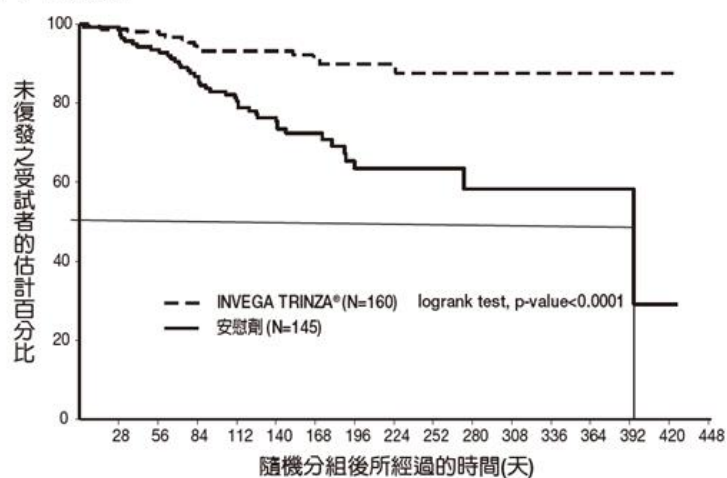
較，使用 INVEGA TRINZA[®] 治療之受試者出現復發現象的時間在統計學上顯著較晚 ($p < 0.001$)。在進行期中分析時，有23%的安慰劑組受試者及7.4%的INVEGA TRINZA[®]組受試者發生復發事件。由於期中分析獲得明確的療效相關結果，依照計劃書事先設定的標準，這項研究便提早停止了。此項期中分析被視為主要分析，各治療組的復發時間Kaplan-Meier圖，如圖5所示。最終分析結果與期中分析結果一致。

圖5：隨時間之累計復發病人比例的Kaplan-Meier圖^a-期中分析



根據最終分析(N=305)的結果，有42位安慰劑組受試者(29.0%)及14位INVEGA TRINZA[®]組受試者(8.8%)在雙盲階段發生復發事件。風險比率為3.81 (95% CI：2.08，6.99)，這表示使用 INVEGA TRINZA時出現復發現象的風險較安慰劑降低了74%。各個治療組的復發時間之Kaplan Meier圖，如圖6所示。兩個治療組在出現復發現象的時間方面有明顯的差異 ($p < 0.0001$)，且較有利於INVEGA TRINZA[®]。安慰劑組出現復發現象的時間(中位數395天)明顯早於INVEGA TRINZA[®]組(因出現復發現象的受試者百分比太低[8.8%]而無法估算中位數)。各子群(性別、年齡和種族)的療效相關結果都相當一致。

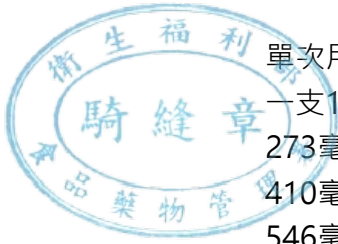
圖6：復發時間Kaplan-Meier圖 – 最終分析



13 包裝及儲存

13.1 包裝

INVEGA TRINZA[®] 為白色至灰白色無菌溶液，劑型為持續性藥效肌肉注射用懸浮液，其單位劑量規格包括273毫克/0.88毫升、410毫克/1.32毫升、546毫克/1.75毫升與819毫克/2.63毫升paliperidone palmitate的單劑量預充填針筒注射劑。



單次用注射套組包括一支預充針筒及2支安全針頭(一支1吋的22號薄壁安全針頭，以及一支1½吋的22號薄壁安全針頭)。

273毫克paliperidone palmitate (paliperidone 175毫克 e.q.)注射套組

410毫克paliperidone palmitate (paliperidone 263毫克 e.q.)注射套組

546毫克paliperidone palmitate (paliperidone 350毫克 e.q.)注射套組

819毫克paliperidone palmitate (paliperidone 525毫克 e.q.)注射套組

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請貯存於30°C以下。

13.4 儲存注意事項

切勿與任何其他產品或溶劑混合使用。

請將本品置於兒童不可及之處。

14 病人使用須知

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(包括paliperidone)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，應告知醫師或通報急診室：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) [參見警語及注意事項(5.1.3)]。

遲發性運動異常

告知病人遲發性運動異常的徵兆及症狀，並囑咐病人，如果發生這些異常運動的現象，應聯絡他們的健康照護人員[參見警語及注意事項(5.1.5)]。

代謝改變

教育病人發生代謝改變的風險、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[參見警語及注意事項(5.1.6)]。

直立性低血壓

教育病人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[參見警語及注意事項(5.1.7)]。

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 TRINZA[®]治療期間應監測其CBC [參見警語及注意事項(5.1.9)]。

高泌乳激素血症

告知病人長期使用INVEGA TRINZA[®]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)。[參見警語及注意事項(5.1.10)]



干擾認知與行動能力

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 TRINZA[®]的治療不會對他們造成不良影響為止 [參見警語及注意事項(5.1.11)]。

陰莖異常勃起

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。囑咐病人，如果發生陰莖勃起異常的現象，應立即就醫[參見警語及注意事項(5.1.14)]。

接觸高溫與脫水

告知病人有關避免過熱及脫水的適當照護方式[參見警語及注意事項(5.1.15)]。

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，一定要告知他們的健康照護人員，因為可能會發生臨床顯著之交互作用[參見交互作用(7)]。

酒精

囑咐病人在用INVEGA TRINZA[®]治療期間避免飲酒[參見交互作用(7.1)]。

懷孕

囑咐病人，如果他們在使用INVEGA TRINZA[®]治療期間懷孕或準備懷孕，一定要告知他們的醫療照護人員。INVEGA TRINZA[®]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)]。

哺乳

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

生育力

應告知具生育能力的女性，INVEGA TRINZA[®]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 Jan2025_v2601

製造廠

製造廠：JANSSEN
PHARMACEUTICA N.V.

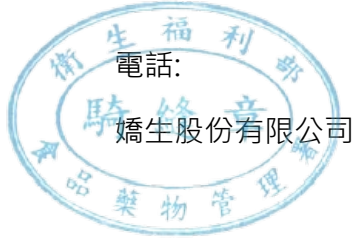
TURNHOUTSEWEG 30, B-2340, BEERSE, BELGIUM

二級包裝廠：裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里 1 鄰開和路91號

藥商

115.01.07



電話:

0800-211-688

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