



一個用來評估 RISPERDAL CONSTA® 有效性和安全性的為期 52 週、雙盲、安慰劑對照試驗中，接受 RISPERDAL CONSTA® 輔助治療雙極性疾患病人之通報率 ≥4% 的藥物不良反應列於表 3。

表 3：一個為期 52 週的雙盲、安慰劑對照試驗中，接受 RISPERDAL CONSTA® 輔助治療雙極性疾患病人之通報率 ≥4% 的藥物不良反應

系統/器官分級不良反應	RISPERDAL CONSTA® + 平時治療* (N=72)	Placebo+ 平時治療 (N=67)*
<b>感染和傳染</b>		
上呼吸道感染	6	3
食慾和營養異常		
食慾減少	6	1
食慾增加	4	0
<b>神經系統異常</b>		
顛抖	24	16
類帕金森氏症症狀*	15	6
運動困難*	6	3
鎮靜	6	0
注意力不集中	4	0
<b>呼吸、胸及中隔異常</b>		
咳嗽	4	1
<b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>		
關節痛	4	3
<b>生殖系統及乳房異常</b>		
無月經	4	1
<b>一般異常及施打部位狀況</b>		
步態異常	4	0
<b>檢查</b>		
體重增加	7	1

\*除了繼續接受平常使用之其他藥物治療（如情緒安定劑、抗抑鬱劑和/或鎮定劑，病人同時接受 RISPERDAL CONSTA® 或安慰劑的雙盲性治療。

\*類帕金森氏症症狀包括肌肉僵直、動作減少、齒輪狀僵直及動作遲緩；動作困難包括肌肉抽搐及動作困難。

**其它臨床試驗數據**

Paliperidone 是 risperidone 的活性代謝物，因此這些化合物的不良反應概況（包括口服和注射劑型）是互相關聯的。本部包含了 risperidone 和/或 paliperidone 在臨床試驗中的其他藥物不良反應報告。接受 RISPERDAL CONSTA® 治療思覺失調症病人之通報率 ≥2% 的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應列於表 4。

表 4：接受 RISPERDAL CONSTA® 治療思覺失調症病人之通報率 ≥2% 的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應

系統/器官分級不良反應	RISPERDAL CONSTA® 或 paliperidone 藥物不良反應
<b>精神異常</b>	激動、焦慮、憂鬱、失眠*
<b>神經系統異常</b>	靜坐不能*、類帕金森氏症症狀*
<b>心臟異常</b>	心悸
<b>呼吸、胸及中隔異常</b>	鼻充血
<b>胃腸道異常</b>	腹部不適、腹瀉、嘔吐
<b>皮膚及皮下組織異常</b>	疹
<b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>	背痛、肌肉痠痛、肌肉骨節痛
<b>腎臟及泌尿道異常</b>	一般性異常及施打部位狀況水腫
<b>失眠</b>	初期失眠、中期失眠；靜坐不能包含：運動機能亢進、腿部不安症候群、坐立不安*；類帕金森氏症症狀包含：運動不能、動作遲緩、齒輪狀僵直、流口水、錐體外症症狀、屈肌反射異常、肌肉僵直、肌肉緊縮、肌肉骨骼僵硬、水腫包含：全身水腫、周邊水腫、凹陷水腫。
<b>接受 RISPERDAL CONSTA® 治療思覺失調症病人之通報率 &lt;2% 的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應列於表 5。</b>	
<b>表 5：接受 RISPERDAL CONSTA® 治療思覺失調症病人之通報率 &lt;2% 的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應</b>	

系統/器官分級不良反應	RISPERDAL CONSTA® 或 paliperidone 藥物不良反應
<b>感染和傳染</b>	耳部感染、感染、流行性感冒、胃炎
<b>免疫系統異常</b>	過敏
<b>代謝和營養異常</b>	食慾降低、食慾增加
<b>精神異常</b>	困惑、性慾降低、惡夢
<b>神經系統異常</b>	姿勢性頭昏眼花、構音困難、運動困難*、皮膚感覺異常
<b>眼睛異常</b>	畏光
<b>耳及迷路異常</b>	耳鳴
<b>心臟異常</b>	心悸過慢、傳導異常、心臟圖異常、心臟 QT 延長、心悸
<b>呼吸、胸及中隔異常</b>	呼吸困難、喉痛、氣喘
<b>肝膽異常</b>	γ-glutamyltransferase 增加、肝膽酵素增加
<b>皮膚及皮下組織異常</b>	瘙癢、滲脂性皮炎、皮膚異常
<b>肌肉骨骼及結締組織異常</b>	關節僵硬、肌肉無力
<b>腎臟及泌尿道異常</b>	尿酸失禁
<b>生殖系統及乳房異常</b>	乳房不適、射精異常、勃起功能障礙、乳溢
<b>一般性異常及施打部位狀況</b>	胸骨不適、感覺異常

\*運動困難包含：指僵症、舞蹈症、舞蹈手足痙攣、運動困難、肌肉抽搐、肌痙攣。

除了接受 RISPERDAL CONSTA® (25mg 或 50mg) 治療思覺失調症的人外，其他臨床試驗所通報的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應列於表 6。

表 6：除了接受 RISPERDAL CONSTA® (25mg 或 50mg) 治療思覺失調症的病人外，其他臨床試驗所通報的 risperidone 和/或 paliperidone 藥物不良反應

系統/器官分級不良反應	RISPERDAL CONSTA® 或 paliperidone 藥物不良反應
<b>感染和傳染</b>	囊炎、支氣管炎、蜂窩性組織炎、膀胱炎、眼睛感染、局部感染、皮膚感染
<b>血液和淋巴系統異常</b>	貧血、中樞神經系統異常、一個以精神病病情穩定的住院及門診病人（符合 DSM-IV 對思覺失調症和精神情緒異常的準則）為試驗對象之開放標記臨床試驗曾評估過 RISPERDAL CONSTA® 長期（50 週）使用之安全性及有效性。
<b>免疫系統異常</b>	過敏反應
<b>內分泌異常</b>	尿中出現葡萄糖、高泌乳激素血症
<b>代謝和營養異常</b>	厭食、血中膽固醇增加、血中三酸甘油酯增加、高血糖、血中胰島素增加、口渴
<b>精神異常</b>	性冷感、表情平淡、睡眠異常
<b>神經系統異常</b>	平衡異常、腦血管意外、腦血管異常、抽搐、協調異常、意識降低、糖尿病昏迷、肌張力不全*、步態蹣跚、失去意識、抗精神病藥物急性症候群、精神運動性過度活化、遲發性運動不能、對刺激失去反應
<b>眼睛異常</b>	結膜炎、眼睛乾澀、眼球運動異常、眼睛蠕動、眼睛邊緣結膜充血、青光眼、眼淚增加、眼瞼充血
<b>耳及迷路異常</b>	耳鳴、眩暈
<b>心臟異常</b>	心房心室傳導阻斷、姿勢性心悸過速症候群、實性心律不整
<b>血管異常</b>	臉紅、低血壓、姿勢性低血壓
<b>呼吸、胸及中隔異常</b>	發冷發熱、鼻出血、過度換氣、吸入性肺炎、肺充血、鼻塞、呼吸異常、呼吸過速充血
<b>胃腸道異常</b>	吞炎、吞嚥困難、大便秘結、黃石、腸胃脹氣、腸胃炎、腸阻塞、舌頭腫脹
<b>肝膽異常</b>	轉氨酶增加

**皮膚及皮下組織異常**
藥疹、濕疹、紅斑、皮膚過度角化、皮膚變色、皮膚潰瘍、尋麻疹
**肌肉骨骼、結締組織及骨節異常**
血中 creatine phosphokinase 增加、關節腫脹、頸部疼痛、姿勢異常、橫紋肌溶解症
**腎臟及泌尿道異常**
排尿困難、頻尿
**生殖系統及乳房異常**
乳房有分泌物、乳房充血、乳房增大； 男性乳房症、月經異常\*、月經延遲、性無能、陰道分泌物
**一般性異常及施打部位狀況**
體重降低、體重增加、寒顫、不適、藥物戒斷症狀、臉部水腫、硬結、痙攣、四肢冰冷、口渴

**受傷、中毒及其他併發症**
跌倒、操作性疼痛

\*抽搐包含：癲癇大發作；肌張力不全包含：眼瞼痙攣、子宮頸痙攣、前弓痙攣、面部痙攣、張力亢進、喉頭痙攣、肌肉不自主抽搐、肌強直、眼球運動、角弓反張、口眼歪斜、四肢痙攣、斜視及癱瘓、手足抽搐、舌頭痙攣、舌頭痙攣、斜頸、牙關緊閉；月經異常包含：月經不規律、月經過少。

**上市後數據**

表 7 所列為 risperidone 和/或 paliperidone 上市後使用經驗期間首次被視為藥物不良反應的不良事件。在表中，係根據下列的習慣來定義頻率：

很常見	≥1/10
常見	≥1/100 至 <1/10
不常見	≥1/1,000 至 <1/100
罕見	≥1/10,000 至 <1/1,000
很罕見	<1/10,000，包括個案報告
未知	無法出現有數據預估

在表 7，藥物不良反應係依據主動通報比率依頻率分類來呈現。

表 7：Risperidone 和/或 Paliperidone 上市後使用經驗期間，藉由頻率分類從主動通報比率找出的藥物不良反應

<b>血液和淋巴異常</b>	很罕見	顆粒性白血球缺乏症、血小板減少症
<b>內分泌異常</b>	很罕見	抗利尿激素不正常分泌
<b>代謝和營養異常</b>	很罕見	糖尿病、糖尿病酮酸血症、低血糖、水中毒
<b>精神異常</b>	很罕見	懼症、狂躁、睡眠相關的飲食攝食症、夢遊症
<b>神經系統異常</b>	很罕見	味覺異常
<b>眼睛異常</b>	很罕見	視網膜動脈阻塞*、虹膜黏滯症候群（手術中）
<b>心臟異常</b>	很罕見	心臟纖維性震顫
<b>血管異常</b>	很罕見	深層靜脈血栓性、肺栓塞
<b>呼吸、胸及中隔異常</b>	很罕見	睡眠呼吸終止症候群
<b>胃腸道異常</b>	很罕見	胰臟炎、腸阻塞
<b>肝膽異常</b>	很罕見	黃疸
<b>皮膚及皮下組織異常</b>	很罕見	禿頭、血管水腫
<b>腎臟及泌尿道異常</b>	很罕見	尿酸滯留
<b>懷孕、產後和出生前後狀況</b>	很罕見	新生兒藥物戒斷症狀
<b>生殖系統及乳房異常</b>	很罕見	體型持續勃起
<b>一般性異常</b>	很罕見	體重降低、注射部位膿腫、注射部位蜂窩性組織炎、注射部位癢腫、注射部位血腫、注射部位壞死、注射部位潰瘍

\*僅發生於 RISPERDAL CONSTA® 劑型，是來自有心臟缺損而傾向於發生右至左分流（如卵圓孔未關閉）的通報。

由於使用過量的情形較少發生於注射劑型（相對於口服藥物），以下為口服劑型 risperidone 的相關資料。

**【過量】**

由於使用過量的情形較少發生於注射劑型（相對於口服藥物），以下為口服劑型 risperidone 的相關資料。

**症狀和徵兆**

一般而言，所通報的徵兆及症狀皆僅因於藥物已知之藥理作用增強，包括嗜睡、鎮靜、心跳過速、低血壓和體溫下降。其他有關過量的通報副作用包括 QT 間隔延長及虛癢。過量的口服 RISPERDAL® 及 paroxetine 合併使用曾有 torsade de pointes 的報告。

若發生急性過量，須考慮可能與多種藥物有關。

**治療**

應建立並維持呼吸道暢通，並確保有充分氧氣及換氣，須立刻監測心血管功能，應包括持續心電圖監測以偵測可能的心律不整。Risperidone 沒有特定的解毒劑，故須進行適當的支持療法。對於低血壓及循環衰竭應採取適當措施，如靜注注射液體和/或類交感神經藥物（但不可使用 epinephrine 和 dopamine，因為在 risperidone 所引發 α 阻斷之情況下，β 劑量可能會加重低血壓）。對於有嚴重的錐體外症症狀，須給與抗膽鹼藥物。密切的醫療監護須持續至病人恢復為止。

**【藥理特性】**

**【藥效學特性】**

藥物治療類別：抗精神病藥物，ATC code：N05AX08。Risperidone 是一種特殊的選擇性單胺拮抗劑，對於 serotonergic 5HT<sub>2</sub> 和 dopaminergic D<sub>2</sub> 受體有高度親合力。Risperidone 的會與 α<sub>1</sub>-adrenergic 受體結合，並對 H<sub>1</sub>-histaminergic 及 α<sub>2</sub>-adrenergic 受體有較低的親和力，但對於 cholinergic 受體則沒有親和力。雖然 risperidone 為強效的 D<sub>2</sub> 拮抗劑（被認為會改善思覺失調症之正性症狀），但相較於其它典型的抗精神病藥物，本品不易引起運動功能抑制及強直性昏厥。平衡中樞 serotonnin 及 dopamine 之拮抗作用可能會降低錐體外副作用之發生率，並延伸其對思覺失調症的異性與情緒症狀之療效。

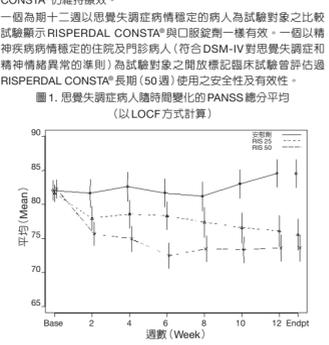
**臨床試驗資料**

**思覺失調症**

一個以符合思覺失調症 DSM-IV 準則之成年門診及住院病人進行的為期十二週、以安慰劑為對照組之臨床試驗已證明 RISPERDAL CONSTA® (25 mg 及 50 mg) 能有效治療精神疾病（思覺失調症/精神情緒異常）。圖 1 顯示，隨治療時間增長，RISPERDAL CONSTA® 仍維持療效。

一個為期十二週以思覺失調症病情穩定的病人為試驗對象之比較試驗顯示 RISPERDAL CONSTA® 與口服錠劑一樣有效。一個以精神病病情穩定的住院及門診病人（符合 DSM-IV 對思覺失調症和精神情緒異常的準則）為試驗對象之開放標記臨床試驗曾評估過 RISPERDAL CONSTA® 長期（50 週）使用之安全性及有效性。

圖 1. 思覺失調症病人隨時間變化的 PANSS 總分平均值（以 LOCF 方式計算）



**非快速循環型之第一型雙極性疾患的維持治療—單一療法**

RISPERDAL CONSTA® 做為第一型雙極性疾患的維持治療之單一療法有效性已在一個多中心、雙盲、安慰劑對照組研究中被證實，此研究中的成人患者符合 DSM-IV 對第一型雙極性疾患的標準並確認為藥物治療或曾經歷急性狂躁或混合型發作事件。

臨床試驗中，總共有 501 位病人接受了為期 26 週的開放性 RISPERDAL CONSTA® 治療（起始劑量為 25mg，並會視臨床需求緩慢調升至 37.5 或 50mg；若病人無法忍受 25mg 的劑量可降至 12.5mg）。在開放性時期達到穩定緩解的 303(60%) 位病人將繼續進入一個為期 24 個月、使用與開放性時期相同劑量 RISPERDAL CONSTA® 或安慰劑的雙盲治療，並監測其復發狀況。主要試驗指標為任何情緒事件（憂鬱、狂躁、輕度躁狂或混合型）復發所需時間。相較於安慰劑，接受 RISPERDAL CONSTA® 單一療法病人的復發所需時間較長 (p<0.001; log rank test)。出現 25% 受試者的復發事件的時間在安慰劑組為 82 天，而在 RISPERDAL CONSTA® 組為 173 天。在這個為期 24 個月、預防復發期間內有 30% 的 RISPERDAL CONSTA® 組病人和 56% 的安慰劑組病人復發。安慰劑組病人的復發率比 RISPERDAL CONSTA® 組病人高出 2.5 倍。大

多數復發是由於狂躁而非憂鬱的症狀。在此研究中有足夠的證據來確定 RISPERDAL CONSTA® 對於延後第一型雙極性病人憂鬱發生的有效性。根據這些病人的雙極性疾患病史看來，平均來說，受試者進入本試驗時即有較多狂躁事件（相較於憂鬱）。

**第一型雙極性疾患—輔助療法**

RISPERDAL CONSTA® 做為第一型雙極性疾患的輔助維持治療之有效性已在一個多中心、雙盲、安慰劑對照組研究中被證實，此研究中的成人患者符合 DSM-IV 對第一型雙極性疾患的標準並且在過去 12 個月內發生過至少 4 次需要精神/臨床治療的情緒異常（包括在開始試驗前 6 個月內至少發生 2 次）。病人至少必須在最初的 16 週開放性研究期間的最後 4 週達到穩定緩解，後續才能再進入一個為期 52 週、雙盲、以安慰劑為對照組的輔助療法研究，在此 16 週的研究中除了繼續平常使用的各種情緒安定劑（主要是锂鹽及 valproate）、抗憂鬱劑和/或抗焦慮劑治療，再增加使用 RISPERDAL CONSTA® 做為輔助治療。所有的口服抗精神病藥物均在初次注射 RISPERDAL CONSTA® 的三週後停止使用。主要試驗指標為一個新情緒事件（憂鬱、狂躁、輕度狂躁或混合型）復發所需的時間。相較於安慰劑，使用 RISPERDAL CONSTA® 做為輔助治療患者的新情緒事件復發所需時間較長。

**【藥物動力學特性】**

**吸收**

單次腎乳注射 RISPERDAL CONSTA® 後，藥物會先小量開始釋出（小於 1% 的劑量），接著是長達三週的遲滯時間。藥物的主要釋出是在肌肉注射三週後，第四至第六週持續釋放，然後在第七週開始消退，因此在 RISPERDAL CONSTA® 治療的前三週期間受補充口服抗精神病藥物，以維持足夠的療效濃度。直到 risperidone 從注射部位的主要釋放階段開始為止（見【用法用量】欄）。

RISPERDAL CONSTA® 單劑量給予後，risperidone、9-hydroxyrisperidone（主要代謝物）和 risperidone 加 9-hydroxyrisperidone 的藥物動力學在 12.5mg 至 50mg 劑量範圍內呈現線性關係。

RISPERDAL CONSTA® 的釋出模式及給藥方式（每兩週肌肉注射一次）造成持續的治療血藥濃度。血藥濃度的穩定狀態在連續四次注射後可達到，自可在最後一次注射後維持 4-6 週。RISPERDAL CONSTA® 多劑量給予 25 mg 和 50 mg 後，risperidone、9-hydroxyrisperidone 和 risperidone 加 9-hydroxyrisperidone 的血藥濃度亦與劑量呈線性關係。

三角肌和臀部注射相同劑量的結果具生物相等性，因此可互相交換。

**分布**

Risperidone 吸收後就會快速分布，其分布體積為 1-2 L/kg。Risperidone 在組織中會與白蛋白及 α<sub>1</sub> 酸糖蛋白結合。Risperidone 的血漿蛋白結合率為 90%，活性代謝物 9-hydroxyrisperidone 則為 77%。

Risperidone 和 9-hydroxyrisperidone 不會互相從蛋白質結合部位置換掉。高治療濃度的 sulfamethazine (100µg/mL)、warfarin (10µg/mL) 和 carbamazepine (10µg/mL) 只會使 risperidone (10ng/mL) 和 9-hydroxyrisperidone (50ng/mL) 的游離濃度微幅上升，這種變化的臨床意義未明。

**代謝**

Risperidone 會在肝臟內廣泛被代謝，主要代謝途徑是經由 CYP2D6 將 risperidone 脫甲基化為 9-hydroxyrisperidone，另一代謝途徑則為 N-dealkylation。

主要代謝物 9-hydroxyrisperidone 和 risperidone 具相同之藥理活性，因此藥物的臨床療效是來自 risperidone 和 9-hydroxyrisperidone 的濃度總和。

CYP2D6 也叫做 debrisoquinhydroxylase，是負責代謝很多精神藥物、抗抑鬱劑、抗心律不整藥物和其他藥物的酵素。CYP2D6 具遺傳多型性，約有 6-8% 白種人和比例極少的亞洲人表現出變少或沒有活性而被歸類為「代謝不良者」，會受到各種變質及一些非受質（如 quinidine）的抑制作用。CYP2D 代謝快速者（extensive metabolizers）會迅速將 risperidone 轉變成 9-hydroxyrisperidone，而 CYP2D 代謝不良者（poor metabolizers）代謝 risperidone 的速率相對較慢多。雖然代謝快速者比代謝不良者會有較低的 risperidone 濃度和較高的 9-hydroxyrisperidone 濃度，但單劑量和多劑量給予後，risperidone 和 9-hydroxyrisperidone 的合併藥物動力學在代謝快速者和代謝不良者是相似的。

RISPERDAL CONSTA® 與其他藥物併用的交互作用並未經過系統性評估，藥物交互作用主要是根據口服 RISPERDAL® 的經驗。Risperidone 的藥物交互作用有兩類，一類是 CYP2D6 抑制劑干擾 risperidone 轉變成 9-hydroxyrisperidone（見【藥物交互作用—抑制 CYP2D6 和其他 CYP 具構酶的藥物】欄），例如 dequidone 會抑制所有接受治療病人表現出如同代謝不良者的 risperidone 藥物動力學特性。RISPERDAL® 與使用 quinidine 病人的治療效益和副作用尚未經過評估，但是包括約 70 位使用口服 RISPERDAL® 之代謝不良者的試驗結果並未觀察到代謝不良者和代謝快速者之間有重大差異。另一種交互作用是 carbamazepine 或其他已知酵素誘導劑（如 phenytoin、rifampine 和 phenobarbital）與口服 RISPERDAL® 併用而導致 risperidone 和 9-hydroxyrisperidone 的血藥濃度降低（見【藥物交互作用—Carbamazepine 和其他 CYP3A4 酵素誘導劑】欄）。Risperidone 也可能干擾其他經由 CYP2D6 代謝的藥物，但 risperidone 對這些藥物的結合力相當高，顯示產生這種干擾的可能性極低（見【藥物交互作用—抑制 CYP2D6 和其他 CYP 具構酶的藥物】欄）。

**排泄**

Risperidone 和其代謝物主要經由尿液排除，少部份則經由糞便。三位健康男性受試者口服 1mg 單一劑量 <sup>14</sup>C-risperidone 溶液的血量平衡研究結果顯示，放射性的總回收率在服藥一週時為 84%，包括 74% 在尿液和 14% 在糞便中。

RISPERDAL CONSTA® 注射後 risperidone 加 9-hydroxyrisperidone 的殘留半衰期為 3-6 天，血藥濃度以一般指數方式下降（monoexponential decline），此 3-6 天的半衰期和微粒體體液裂後 risperidone 的吸收有關。

Risperidone 及活性成份（risperidone 加 9-hydroxyrisperidone）在 CYP2D6 快速代謝者的清除率分別為 13.7 L/h 及 5.0 L/h，在 CYP2D6 不良代謝者的清除率分別為 3.3L/h 及 3.2L/h。病人長期使用 RISPERDAL CONSTA®（每兩週注射 25mg 或 50mg）長達 12 個月並未觀察到 risperidone 有蓄積情況。其排除率在最後一次注射後 7-8 週內完成。

**腎功能不全**

Risperidone 及其活性代謝物在接受口服 RISPERDAL® 治療之中度到重度腎病病人的總清除率較年輕健康受試者降低 60%。雖然腎功能不全病人使用 RISPERDAL CONSTA® 尚未經研究，建議腎功能不全病人在接受 RISPERDAL CONSTA® 起始劑量 25mg 治療前應先小心調整口服 RISPERDAL® 劑量。若有腎功能不全等臨床因素需要調整劑量，可以改用 12.5mg 的較低起始劑量（見【用法用量】欄）。

**肝功能不全**

肝功能不全病人口服 RISPERDAL® 的藥物動力學雖然和在輕健康受試者相似，但血漿中 risperidone 平均游離體比例因白蛋白及 α<sub>1</sub> 酸糖蛋白量減少而增加約 35%。雖然肝功能不全病人使用 RISPERDAL CONSTA® 尚未經研究，建議肝功能不全病人在接受 RISPERDAL CONSTA® 治療前應先小心調整口服 RISPERDAL® 劑量。若有肝功能不全等臨床因素需要調整劑量，可以改用 12.5mg 的較低起始劑量（見【用法用量】欄）。

**老年人**

在開放性臨床試驗中，無其他疾病狀況之老年病人（≥ 65 歲）接受 RISPERDAL CONSTA® 治療長達 12 個月，所產生之 risperidone 加 9-hydroxyrisperidone 穩定狀態濃度，均落在無其他狀況之非老年病人所觀察到的濃度範圍內。因此，無其他疾病狀況之老年病人和非老年病人的用藥建議相同（見【用法用量】欄）。

**種族及性別**

尚無研究種族及性別作用的藥物動力學試驗資料，但族群藥物動力學分析並未發現 Risperidone 的藥物動力學會因性別（不論有無以體重修正過）或種族而有重大差異。

**藥物動力學—藥效學關係**

活性抗精神病成分之血中濃度與總 PANSS 變化（正性及負性症狀分數）及總 ESRs 分數（錐體外症症狀評分）未在任何評估療效及安全性的 Phase III 試驗過程發現具相關性。

**【臨床前數據】**

**動物毒性**

與大鼠和狗的口服 risperidone（亞）慢性毒性研究相同，RISPERDAL CONSTA® 治療（長達 12 個月的肌肉注射）的主要效果為泌乳激素導致的乳腺刺激、男性和女性生殖道改變和中樞神經系統作用（與 risperidone 的藥效活性有關）。在一個幼鼠的口服毒性研究中會觀察到胎死死亡率增加和身體發育延遲。在一個為期 40 週並以口服 risperidone 治療的幼犬研究會發現會遲延性成熟。使用與青少年相同的最大人類口服劑量（6mg/day）並不會影響男性的生長；但使用高於青少年最大人類口服劑量 4 倍（以 AUC 估算）或 7 倍（以 mg/m<sup>2</sup> 估算）時可觀察到。

給予雄性和雌性大鼠 40 mg/kg/2 週的 RISPERDAL CONSTA® 達 12 和 24 個月會造成骨節病變。造成大鼠骨節病變的有效劑量在以 mg/m<sup>2</sup> 估算的基礎下大於人類最大建議劑量的 8 倍，且與血中暴露量為人類最大建議劑量下的預期暴露量的 2 倍有關。給予約 20mg/kg/2 週 RISPERDAL CONSTA® 達 12 個月並未發現骨節病變。此劑量會使血中暴露量高達人類最大建議劑量的 14 倍。

**致癌性和致癌因素變性**

未有致基因突變可能性的證據。

如同對強效 dopamine D<sub>2</sub> 拮抗劑之預期，在一個以 Wistar (Hannover) 大鼠為試驗對象之肌肉注射（劑量為每兩週 5mg/kg 和 40mg/kg）致毒性試驗中，使用劑量為 5mg/kg 和 40mg/kg 時會出現乳腺瘤，而使用劑量 40mg/kg 時會使泌乳激素導致的脾臟腫大、睪丸腫脹和腎上腺髓質增生的發生機率增加。這兩種腫瘤量所觀察到的高血鈣可能與人類類固醇腫瘤發生率的增加有關。未有證據指出高血鈣可能會對人類造成癌細胞瘤。

對雄性大鼠給予 40 mg/kg/2 週會產生小腎囊腫，但在低劑量時未有腎臟腫瘤發生。未知雄性 Wistar (Hannover) 大鼠使用 RISPERDAL CONSTA® 發生腎臟腫瘤的機制為何。在 Wistar (Wiga) 大鼠的口服致癌性研究或 Swiss 小鼠的口服 risperidone 研究皆未出現與治療有關的腎臟腫瘤發生率增加。為瞭解腫瘤器

官概況的亞種差異所進行之研究發現，致癌性研究所用的 Wistar (Hannover) 亞種與口服致癌性研究所用的 Wistar (Wiga) 亞種在自發性與年齡有關的非腫瘤腎臟變化、血清泌乳激素增加及 risperidone 引起的腎臟變化有著實質的差異。未有證據顯示長期使用 RISPERDAL CONSTA® 治療的狗會出現與腎臟有關的變化。未知狗骨節病變、泌乳激素相關之腫瘤和所推測之大鼠亞種特定腎臟腫瘤形成與人類發生機率之相關性為何。

狗和大量使用高劑量 RISPERDAL CONSTA® 後曾發現注射部位有局部刺激的現象。在為期 24 個月、肌肉注射的大鼠致癌研究中，不論是在賦形劑組或活性藥物組，注射部位的癌症發生