



歐克蒂持續性藥效肌肉注射懸浮劑100毫克

OKEDI 100 mg Powder and solvent for prolonged-release suspension for injection

衛部藥輸字 第 028656 號

限由醫師使用

版本日期 2024-03-05

1 性狀

1.1 有效成分及含量

OKEDI 75 mg每 1 支預填充注射器含 75 mg risperidone。

OKEDI 100 mg每 1 支預填充注射器含 100 mg risperidone。

1.2 賦形劑

裝有粉末的預填充注射器

poly (D,L-lactide-co-glycolide)

裝有溶劑的預填充注射器

二甲基亞碸

1.3 劑型

粉末和溶劑，用於調製持續性藥效肌肉注射用懸浮液。

乾粉注射劑。

1.4 藥品外觀

裝有粉末的預填充注射器

白色至黃白色非凝集粉末。

裝有溶劑的預填充注射器

透明溶液。

2 適應症

用於已使用口服 risperidone確立耐受性和有效性之思覺失調症的成人病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 用法

OKEDI 僅用於肌肉內給藥，不得以靜脈或皮下途徑（參閱第 5.1 和 3.2 節）或任何其他途徑給藥。本藥應由專業醫護人員施用。

OKEDI 應使用適當的無菌針頭，透過三角肌或臀肌的深層肌內注射給藥。注射至三角肌時應使用 1 英吋的針頭，且交替使用兩邊的三角肌。注射至臀肌時應使用 2 英吋的針頭，且交替使用兩邊的臀肌。

應等到注射使用前一刻，才將裝有 OKEDI 粉末的預填充注射器與隨附裝有溶劑的預填充注射器進行配製。

配製過程應根據《使用說明》進行，見第 3.2 節。配製不正確可能影響粉末的正確溶解，且注射後最初數小時可能出現較高的 risperidone 峰值（劑量過量），同時該次用藥的整個治療期間曲線下面積 (AUC) 較低（劑量不足）。

3.1.2 用量

OKEDI 應每 28 天透過肌內 (IM) 注射施用。

OKEDI 應根據病人的臨床情況啟用：

曾對 Risperidone 產生療效反應，且目前以口服抗精神病藥物達到穩定（精神病症狀為輕度至中度）的病人

以口服 risperidone 達到穩定的病人，無需事先調整劑量即可轉用 OKEDI。

以其他口服抗精神病藥物（與 risperidone 不同者）達到穩定的病人，在開始使用 OKEDI 治療前，應先使用口服 risperidone 進行劑量調整。劑量調整期長度應充足（至少 6 天），以確認對 risperidone 的耐受性和反應性。

從未接受口服 risperidone 治療的病人

對於有機會接受 OKEDI 且之前未曾接受 risperidone 治療的病人，在開始 OKEDI 的治療前，必須先用一段口服 risperidone 治療期確認對 risperidone 的耐受性和反應性。建議劑量調整期長度應至少為 14 天。

從口服 risperidone 換成 OKEDI

維持相似活性部分穩定態暴藥量所需的口服 risperidone 和 OKEDI 建議劑量如下：

先前口服 risperidone 3 mg/日的劑量，換成 OKEDI 注射劑 75 mg 每 28 天一次

先前口服 risperidone 4 mg/日，換成 OKEDI 注射劑 100 mg 每 28 天一次

OKEDI 必須在最後一劑口服 risperidone 的約 24 小時後啟用。OKEDI 可每 28 天進行一次劑量調整。通常建議採用 OKEDI 75 mg 每 28 天一次的維持劑量。不過，視病人的臨床反應和耐受性而定，有些病人可從每 28 天 100 mg 的 OKEDI 劑量中獲益。使用 OKEDI 時不建議給予起始劑量，也不建議給予補充性口服 risperidone。

從 OKEDI 換成口服 risperidone

當病人從 OKEDI 注射劑換回口服 risperidone 療法時，必須考慮 OKEDI 製劑的緩釋特性。一般而言，建議在最後一劑 OKEDI 的 28 天後開始進行口服 risperidone 治療。

遺漏劑量

避免遺漏劑量

為了避免在 28 天後遺漏給藥，可在 28 天時間點的最多 3 天前先對病人進行注射。如果延後一週給藥，則當週的中位數波谷濃度下降約 50%。此現象的臨床重要性仍不明。如果延後

給藥，應根據最後一個注射日期安排之後的 28 天間隔的注射。

3.2 調製方式

(1) 檢查內容

在乾淨的表面上工作，打開小袋並丟棄乾燥劑包。

OKEDI的套件盒包含：

一個鋁箔袋，裝有一個帶有白色柱塞桿和白色防滑凸緣的OKEDI 預填充注射器。此注射器以 <R> 標記。

一個鋁箔袋，裝有用於 OKEDI預填充注射器的溶劑，帶有透明柱塞桿和紅色防滑凸緣。此注射器以 <S> 標記。

兩個給藥針頭(21G, 1英寸用於三角肌[綠色蓋子]和20G, 2英寸用於臀肌[黃色蓋子])。

若有任何組件損壞，請丟棄該套件。

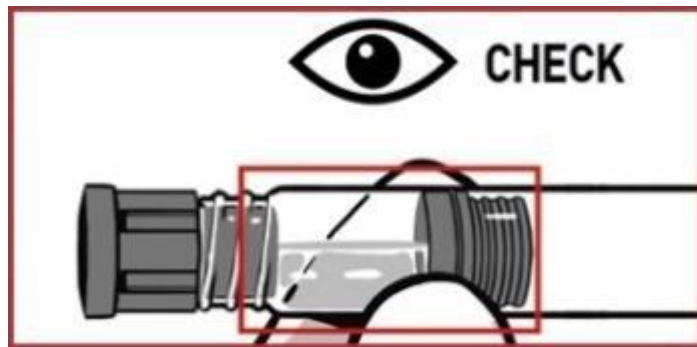
若觀察到任何外來顆粒物和/或物理方面的變化，請勿使用OKEDI。

(1.1) 檢查溶劑針筒

確保溶劑針筒內容物以液體形式正常流動。

溶劑在19°C以下會結凍。

如果它是結凍或是部分結凍，請用手接觸解凍或將其置於室溫下直到恢復液體流動再繼續操作。



(1.2) 振搖粉末針筒

輕敲OKEDI針筒以去除瓶蓋附近可能堆積的粉末



(2) 連接針筒

(2.1) 以直立位置打開針筒

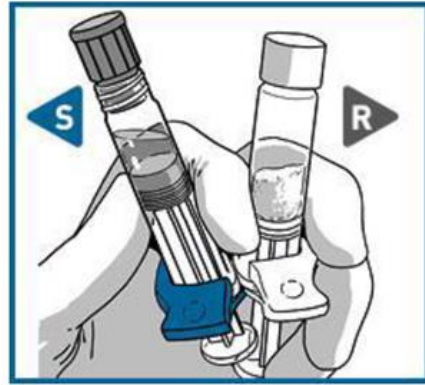
將兩個針筒保持直立位置以防止產品的損失



OKEDI 75 mg

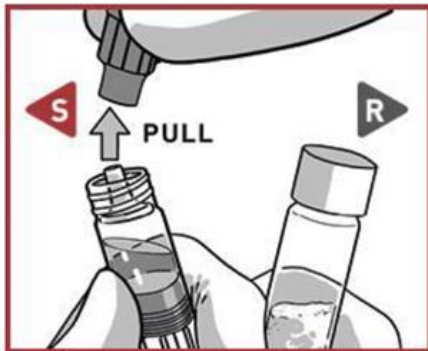


OKEDI 100 mg

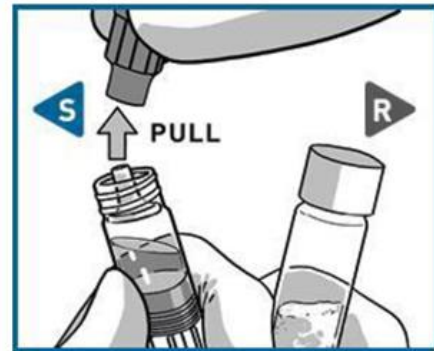


打開溶液針筒的蓋子

OKEDI 75 mg



OKEDI 100 mg

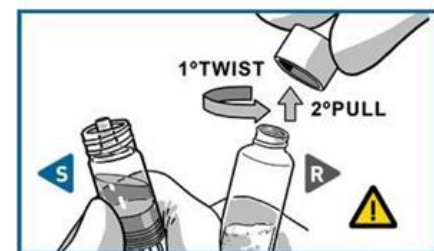


旋轉並打開粉末針筒的蓋子

OKEDI 75 mg



OKEDI 100 mg



(2.2) 連接針筒

拿起防滑凸緣有顏色的溶劑針筒S，將其放在粉末針筒R的頂部，或在連接時稍微傾斜。將兩個針筒扭轉在一起，直到感覺到輕微的阻力。

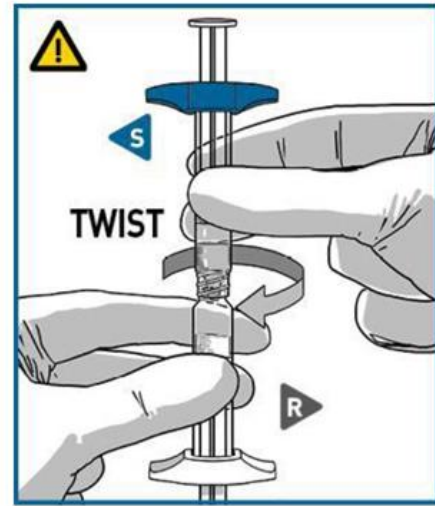
確保粉末針筒R處於直立位置以防止產品損失。



OKEDI 75 mg



OKEDI 100 mg



(3) 混合內容物

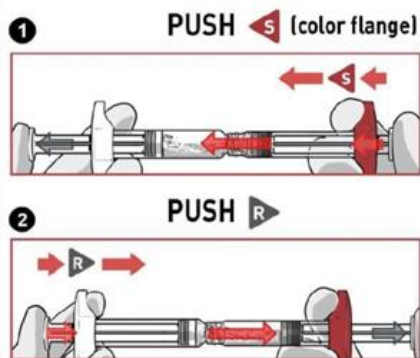
在開始前請停止動作並閱讀本章節，否則藥品可能無法正確地調製。

- 用力將溶劑內容物推向粉末針筒
- 不要等待粉末潤濕，藉由快速推動柱塞桿並交互推動100次(1秒內推動2次，大約一分鐘)來快速開始混合內容物。
- 確保藥品在兩個針筒之間通過以適當地混合：藥品是黏稠的，在按壓柱塞桿時需要用力。

藉由交互推動至少100次以進行混合

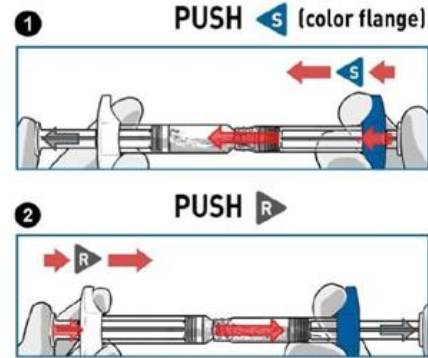
① 之後是 ②

OKEDI 75 mg



100 pushes
(2 pushes /second)  approx. 1 min

OKEDI 100 mg



100 pushes
(2 pushes /second)  approx. 1 min

確保藥品在兩個針筒之間通過

藥品經正確地混合後，外觀會呈白色至淡黃色且為稠狀的均勻懸浮液



當調製完成，應立即準備給藥的注射針筒，以避免失去均勻性。

(4) 準備注射針筒

(4.1) 轉移藥品

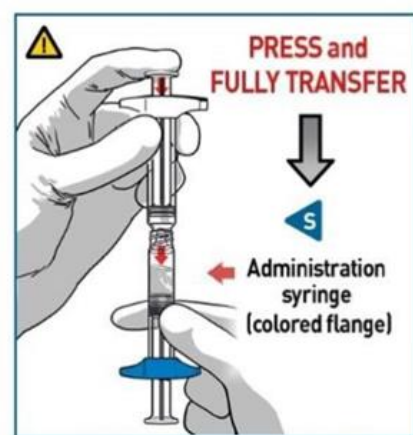
將R柱塞桿向下壓，並將所有內容物轉移到防滑凸緣有顏色的S針筒。

確保所有的內容物都轉移

OKEDI 75 mg



OKEDI 100 mg



(4.2) 分離針筒

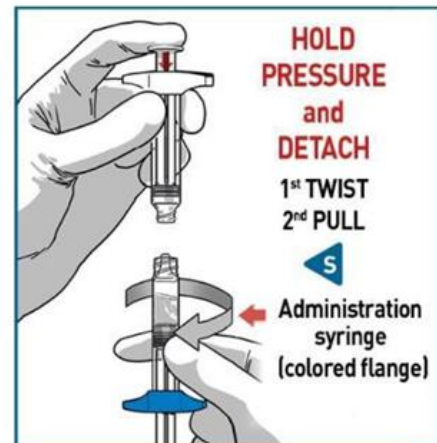
當藥品移轉完成，藉由反轉將兩個針筒分開。

應立即給予OKEDI以避免失去均勻性。

OKEDI 75 mg



OKEDI 100 mg



(4.3) 連接帶針頭護套的無菌針頭

選擇適用的針頭

- 三角肌：21G, 1英寸給予三角肌(綠色蓋子)。

- 臀肌：20G, 2英寸給予臀肌(黃色蓋子)。

以順時針扭轉動作將其連接。不要扭轉過緊。

(4.4) 排除多餘的空氣

取下針頭護套並將針頭內的多餘空氣推出(僅大氣泡)。

不可排除任何一滴藥品。

如果在針尖看到藥品，輕輕拉回柱塞桿以防止藥品溢出。

OKEDI 75 mg



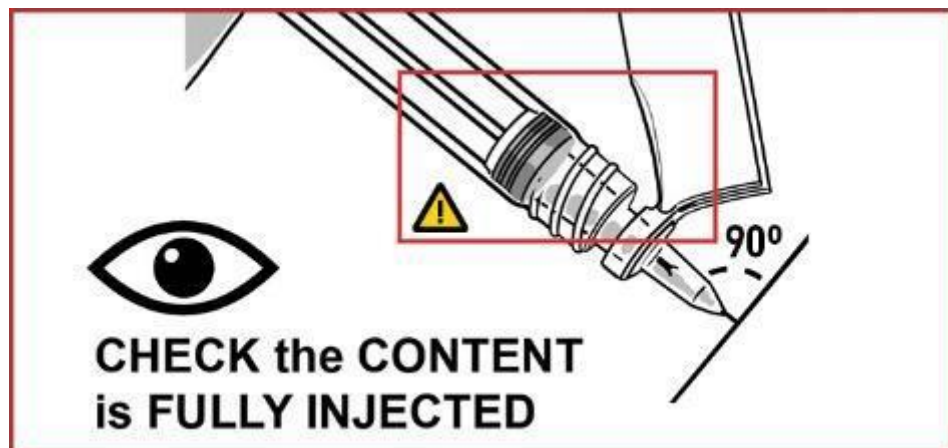
OKEDI 100 mg



(5) 給藥和丟棄

(5.1) 注射藥品

將針頭完全插入肌肉。不可藉由任何其他途徑注射。



稠狀藥品。確保完全注入。

- 由於藥品的黏稠度，注射時間會比平時長。
- 在取出針頭前等待幾秒鐘。
- 避免無意中注射到血管。

(5.2) 丟棄藥品

利用手指或平坦的表面將針頭壓入針筒護套以覆蓋，並立即將其丟棄在安全的尖銳廢棄物收集容器中。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

對於 OKEDI 注射用緩釋懸液劑，目前尚未確定 OKEDI 在 > 65 歲老年人中的療效和安全性。在老年人中應謹慎使用 OKEDI。施用 OKEDI 之前，應以可靠資料確定病人對 ≥ 3 mg/日口服 risperidone 的耐受性。

一般而言，腎功能正常的老年病人，其 risperidone 建議劑量與腎功能正常的成年病人相同。不過，如果臨床上認為合適，應考慮從 75 mg OKEDI 開始治療（關於腎功能不全病人的用藥建議，請參閱下方「腎功能不全」）。

腎功能不全

OKEDI 尚未在腎功能不全病人中進行有系統的研究。

對於有輕度腎功能不全（肌酸酐清除率為 60 至 89 mL/min）的病人，OKEDI 不需調整劑量。

對於中度至重度腎功能不全（肌酸酐清除率 < 60 mL/min）的病人，不建議使用 OKEDI。

肝功能不全

OKEDI 尚未在肝功能不全病人中進行有系統的研究。

肝功能不全的病人，其游離 risperidone 的血漿濃度升高。

在這些病人族群中應謹慎使用 OKEDI。建議在開始以 75 mg 的劑量使用 OKEDI 治療前，先仔細調整口服 risperidone 的劑量（減半起始劑量並減慢調整劑量的速度），確認可耐受至少 3 mg 的口服劑量。

兒童族群

尚未確立 OKEDI 於未滿 18 歲兒童和青少年中的安全性和療效。目前無數據可用。

4 禁忌

對活性物質或任何第 1.3 節列出的賦形劑過敏者。

5 警語及注意事項

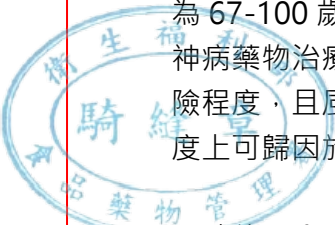
5.1 警語/注意事項

病人若未曾使用 risperidone，建議在開始使用 OKEDI 治療之前，先確定口服 risperidone 的耐受性（請參閱第 3.1 節）。在評估治療需求和能夠停止治療的潛在需求時，應考量到藥品的緩釋性質和 risperidone 較長的排除半衰期。

老年失智症病人

老年失智症病人死亡率增加

OKEDI 尚未在老年失智症病人中進行過研究，因此不應在此病人族群中使用。一項針對 17 項非典型抗精神病藥物（包括 risperidone）對照試驗的統合分析顯示，接受非典型抗精神病藥物治療的老年失智症病人，其死亡率比接受安慰劑者來得高。在此族群中使用口服 risperidone 的安慰劑對照試驗中，接受 risperidone 治療的病人的死亡率為 4%，而接受安慰劑治療者為 3.1%。勝算比（95% 精確信賴區間）為 1.21（0.7；2.1）。死亡病人的平均年齡（區間）為 86 歲（區間



為 67-100 歲)。來自兩項大型觀察性研究的資料顯示，與未接受治療的人相比，接受傳統抗精神病藥物治療的老年失智症病人的死亡風險也略有增加。尚未有足夠資料能可靠地估計確切的風險程度，且風險升高的成因仍屬未知。目前還不清楚觀察性研究中死亡率增加的結果，在多大程度上可歸因於抗精神病活性物質而非病人的一些特徵。

同時使用 furosemide

對老年失智症病人進行的 risperidone 安慰劑對照試驗中，在以 furosemide 併用 risperidone 的病人中觀察到的死亡率 (7.3%；平均年齡為 89 歲，區間為 75-97 歲) 高於只接受 risperidone 治療者 (3.1%；平均年齡為 84 歲，區間為 70-96 歲) 或只接受 furosemide 治療者 (4.1%；平均年齡為 80 歲；年齡為 67-90 歲)。在四項臨床試驗中，有兩項臨床試驗曾觀察到接受 furosemide 併用 risperidone 治療的病人死亡率上升。同時使用 risperidone 與其他利尿劑 (主要為低劑量使用的 thiazide 類利尿劑) 並未伴隨類似的發現。

尚未找到任何病理生理學機制可解釋此一發現，也沒有觀察到一致的死因模式。不過仍應謹慎行事，並在決定使用之前，考量到此併用或併用其他強效利尿劑治療的風險和效益。將其他利尿劑併用 risperidone 治療的病人，其死亡率未有增加。不論治療方式為何，脫水都是死亡的一項整體危險因子，因此老年失智症病人要小心避免脫水。

腦血管不良反應

在對失智症族群使用一些非典型抗精神病藥物的隨機分配安慰劑對照臨床試驗中，曾觀察到腦血管不良反應 (CVAE) 的風險上升約 3 倍。從六項主要針對老年失智症病人 (> 65 歲) 使用 risperidone 的安慰劑對照試驗的統合數據顯示，接受 risperidone 治療者有 3.3% (33/1009) 發生 CVAE (嚴重和非嚴重合計)，而接受安慰劑治療者則為 1.2% (8/712)。勝算比 (95% 精確信賴區間) 為 2.96 (1.34；7.50)。這種風險上升的機制尚不清楚。無法排除其他抗精神病藥物或其他病人族群風險也會上升的可能性。

有中風危險因子的病人，應謹慎使用 OKEDI。

姿勢性低血壓

由於 risperidone 的 alpha 阻斷作用，可能發生 (姿勢性) 低血壓。在 OKEDI 的臨床開發計畫期間，50 mg 到 100 mg 的劑量範圍下，曾通報一些低血壓或姿勢性低血壓病例。在上市後併用 risperidone 和抗高血壓治療時，曾觀察到具有臨床意義的低血壓。已知患有心血管疾病 (例如心臟衰竭、心肌梗塞、傳導異常、脫水、血液容積過低或腦血管疾病) 的病人中，應謹慎使用 OKEDI。如果有臨床意義的姿勢性低血壓持續存在，應評估繼續施行 OKEDI 治療的風險/效益。

白血球低下、嗜中性白血球低下和顆粒性白血球缺乏症

過去使用 risperidone 時，曾通報白血球低下、嗜中性白血球低下和顆粒性白血球缺乏症事件。在上市後監視期間曾通報顆粒性白血球缺乏症，但非常罕見 (<1/10,000 名病人)。

曾經發生有臨床意義之白血球 (WBC) 計數低下或藥物誘發白血球低下/嗜中性白血球低下的病人

· 應在治療的最初數個月內接受監測，而且若無其他引發因子，應在最早出現有臨床意義之 WBC 減少的徵象時，考慮停用 OKEDI。

對於發生有臨床意義之嗜中性白血球低下的病人，應小心監測其是否有發燒或其他感染症狀或徵象；一旦發生這類感染症狀或徵象，應立刻治療。病人若有嚴重的嗜中性白血球低下（絕對嗜中性白血球計數少於 $1 \times 10^9/L$ ）應停用 OKEDI，並接受白血球數量監測直到恢復正常為止。

遲發性運動困難/錐體外徑症狀 (TD/EPS)

具多巴胺受體拮抗作用的藥物，曾伴隨遲發性運動困難 (TD) 的發生，後者的特徵是節律性不自主動作（主要是舌頭和/或臉的動作）。錐體外徑症狀 (EPS) 的發生是 TD 的危險因子。如果出現 TD 的徵象和症狀，應考慮停用全部抗精神病藥物。

對於同時接受精神興奮劑（例如 methylphenidate）和 risperidone 的病人，有必要謹慎處理，因為 EPS 有可能在調整其中一種或兩種藥物時出現。建議逐漸停用興奮劑治療（請參閱第 4.5 節）。

抗精神病藥物惡性症候群 (NMS)

過去在使用抗精神病藥物時，曾通報抗精神病藥物惡性症候群 (NMS)，其特徵為體溫升高、肌肉僵直、自律神經不穩定、意識狀態改變，以及血清肌酸磷酸激酶濃度升高。其他徵象可能包括肌紅蛋白尿（橫紋肌溶解）及急性腎衰竭。若發生此病症，應停用 OKEDI。

巴金森氏症和 Lewy 體失智症

醫師開立 OKEDI 給巴金森氏症病人或 Lewy 體失智症 (DLB) 病人時，應衡量利弊。使用 risperidone 可能會使巴金森氏症惡化。這兩類病人發生抗精神病藥物惡性症候群的風險以及對抗精神病藥品的敏感性都較高；故這兩類病人被排除在臨床試驗之外。此種敏感性較高的表現除了錐體外徑症狀，還包括混亂、感覺遲鈍、姿勢不穩且經常跌倒。

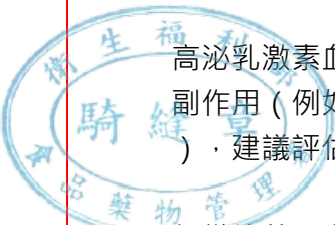
高血糖和糖尿病

使用 risperidone 治療期間曾有高血糖、糖尿病及既有糖尿病惡化的報告。在某些案例中曾通報事先有體重增加現象，這可能是一項誘發因子。曾通報併發酮酸中毒的案例但非常罕見，糖尿病昏迷也是罕見狀況。建議根據所用抗精神病藥物的相關指引，進行適當的臨床監測。應監測接受 OKEDI 治療的病人有無高血糖症狀（包括多喝、多尿、多吃及虛弱），並應定期監測糖尿病病人的血糖控制是否惡化。

體重增加

曾有報告指出使用 risperidone 時發生顯著的體重增加。應定期監測體重。

高泌乳激素血症



高泌乳激素血症是 risperidone 治療的常見副作用。病人若有證據顯示出現可能的泌乳激素相關副作用（例如：男性女乳症、月經失調、無排卵、生育力障礙、性慾下降、勃起障礙以及乳溢漏），建議評估泌乳激素血漿濃度。

組織培養研究顯示，泌乳激素可能刺激人類乳房腫瘤中的細胞生長。儘管迄今為止並未在臨床和流行病學研究中證明與施用抗精神病藥物有明確關連性，但建議在有相關病史的病人中要小心。在原本即有高泌乳激素血症的病人，以及可能患有泌乳激素依賴性腫瘤的病人中，應謹慎使用 OKEDI。

QT 間期延長

過去曾通報 QT 間期延長的案例但非常罕見。開立 risperidone 給已知有心血管疾病、QT 間期延長之家族病史、心搏過緩或電解質紊亂（低鉀血症、低鎂血症）的病人時應謹慎，因為 risperidone 可能增加致心律不整作用的風險；risperidone 併用已知會延長 QT 間期的藥物時，也應謹慎。

癲癇發作

OKEDI 用於有癲癇發作病史或有其他可能會降低癲癇閾值之狀況的病人要特別小心。

陰莖持續勃起

由於具有 alpha 腎上腺素受體阻斷作用，使用 OKEDI 治療時可能發生陰莖持續勃起。

體溫調節

使用抗精神病藥物曾導致干擾人體降低核心體溫的能力。當開立 OKEDI 給可能會經歷某些狀況（如激烈運動、暴露於高熱、同時接受具抗膽鹼活性的治療，或發生脫水）而致使核心體溫升高的患者時，建議應給予適當照顧。


止吐作用

在 risperidone 的臨床前試驗中曾觀察到止吐作用。此作用若發生於人體，可能會掩蓋某些藥物使用過量或腸阻塞、雷氏症候群和腦瘤等病況的徵象和症狀。

靜脈血栓栓塞

曾有使用抗精神病藥品時，發生靜脈血栓栓塞 (VTE) 的案例報告。由於接受抗精神病藥物治療的病人往往帶有 VTE 的後天危險因子，因此在 OKEDI 治療之前和治療期間，應找出所有可能的 VTE 危險因子並採取預防措施。

手術中虹膜鬆弛症候群



過去在接受 risperidone 治療的病人接受白內障手術時，曾觀察到手術中虹膜鬆弛症候群 (IFIS) (請參閱第 8 節)。

IFIS 可能會提高手術期間或手術後發生眼睛併發症的風險。若現在或過去曾使用具 alpha 1a 腎上腺素受體拮抗作用的藥物，應在手術前事先告知眼科醫師。尚未確定在白內障手術前先停用 alpha 1 腎上腺素受體阻斷療法的可能益處，因此務必與停用抗精神病療法的風險權衡輕重。

過敏

雖然在未曾接受 risperidone 治療的病人中開始治療前，應先確定對口服 risperidone 的耐受性，但是在先前耐受口服 risperidone 的病人中以胃腸外途徑使用 risperidone 的上市後經驗中，很少通報全身性過敏反應。如果發生過敏反應，應停用 OKEDI，並根據臨床情況啟動一般支持措施，並監測病人直到徵象和症狀緩解。

配製和給藥

如果配製不正確，可能導致缺乏療效 (請參閱第 3.1 節和第 3.2 節)。

必須小心避免將 OKEDI 意外注射到血管或皮下組織中。如以靜脈途徑給藥，由於 OKEDI 的特性，預計會立即形成固體而導致針頭堵塞。因此，注射部位可能會發生出血。在皮下注射的情況下，注射可能較為疼痛，且預計 risperidone 的釋出會更慢。

如果誤以靜脈或皮下途徑給藥，則不應重複給藥，因為難以估計由此產生的暴藥量。應根據臨床情況對病人進行密切監測和處置，直到 28 天間隔後的下一次排定 OKEDI 注射。

5.3 操作機械能力

由於可能對神經系統和視力造成影響，OKEDI 可對駕駛及操作機械的能力產生輕至中度的影響 (請參閱第 8 節)。因此，應建議病人在確定自身受影響的程度之前，不得駕駛或操作機器。

5.5 其他注意事項

重要資訊

- 僅供肌肉內使用。
- 配製後應立即對病人進行注射。
- 附上兩支附帶安全遮罩的給藥用無菌針頭，分別供三角肌或臀肌注射部位使用。您將在給藥前選用其中一支。
- 使用前請閱讀完整說明。仿單中提供使用和處理 OKEDI 的完整說明。

任何藥品如未用畢，或者廢料，均應根據當地要求作廢棄處理。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前尚無在孕婦中使用 risperidone 的資料，或數量有限。

在第三孕期暴露於抗精神病藥物 (包括 risperidone) 的新生兒有出生後發生不良反應的風險，包

括錐體外徑症狀和/或戒斷症狀，這些症狀的嚴重程度和持續時間可能各不相同。已有躁動、張力亢進、張力不足、顫抖、嗜睡、呼吸窘迫或進食異常的通報案例。

因此，應仔細監測新生兒狀況。

除非明確需要，否則不應在懷孕期間使用 OKEDI。

動物研究顯示有生殖毒性。

在動物試驗，大鼠子宮內受到 risperidone 暴露，曾伴隨成年期的認知缺陷。其他多巴胺拮抗劑在用於懷孕動物時，曾對子代的學習和運動發育造成負面影響。

6.2 哺乳

物理化學資料顯示 risperidone/代謝物會分泌到乳汁中。

無法排除對喝母乳嬰兒帶來的風險。

必須考慮到喝母乳對孩子的效益和治療對女性的效益，決定停止餵母乳還是停止/放棄 OKEDI 治療。

6.3 有生育能力的女性與男性

Risperidone 會提高泌乳激素濃度。高泌乳激素血症可能抑制下視丘促性腺激素釋放激素 (GnRH)，導致腦垂體促性腺激素分泌減少。這可能進一步干擾女性和男性病人的性腺類固醇生成作用，因而抑制生殖功能。

在非臨床試驗中未觀察到有意義的影響。

7 交互作用

OKEDI 與其他藥品併用時的交互作用並未經過系統性評估。本節提供的交互作用資料，是根據口服 risperidone 的研究結果。

藥效學相關交互作用

已知可延長 QT 間隔的藥品

建議 OKEDI 與下列藥物併用時應謹慎：會延長 QT 間隔的藥品，例如抗心律不整藥物（例如 quinidine、disopyramide、procainamide、propafenone、amiodarone、sotalol）、三環抗憂鬱劑（即 amitriptyline）、四環抗憂鬱劑（即 maprotiline）、部分抗組織胺、其他抗精神病藥物、部分抗瘧疾藥物（即 quinine 和 mefloquine），以及引起電解質失衡（低鉀血症、低鎂血症）、心搏過緩的藥物，或抑制 risperidone 肝臟代謝的藥物。此清單屬於列示性質，並非詳盡無遺。

影響中樞系統的藥品及酒精

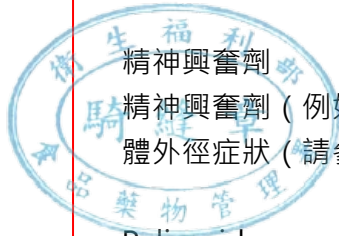
由於鎮靜風險上升，OKEDI 與其他作用於中樞系統的藥物，特別是酒精、鴉片類藥物、抗組織胺和苯二氮平類併用時應謹慎。

Levodopa 及多巴胺促效劑

OKEDI 可能拮抗 levodopa 及其他多巴胺促效劑的效果。如果認定此併用有必要，特別是在晚期巴金森氏症中，則應開立每種治療的最低有效劑量。

有降血壓效果的藥品

曾在併用 risperidone 和降血壓治療的上市後使用經驗中，觀察到有臨床意義的低血壓。



精神興奮劑

精神興奮劑（例如 methylphenidate）併用 OKEDI 時，會在更換其中一種或兩種治療方法後引起錐體外徑症狀（請參閱第 5.1 節）。

Paliperidone

不建議將 OKEDI 併用 paliperidone，因為 paliperidone 是 risperidone 的活性代謝物，兩者的結合可能引起加成的活性部分暴藥量。

藥物動力學相關交互作用

OKEDI 主要透過細胞色素 P (CYP) 2D6 代謝，較少比例則透過 CYP3A4 代謝。Risperidone 及其活性代謝物 9-hydroxy-risperidone 都是 P-醣蛋白 (P-gp) 的受質。會改變 CYP2D6 活性的物質，或強力抑制或誘導 CYP3A4 及/或 P-gp 活性的物質，都可能影響 risperidone 活性部分的藥物動力學。

強效 CYP2D6 抑制劑

OKEDI 與強效 CYP2D6 抑制劑併用可能提高 risperidone 血漿濃度，但活性部分增加幅度較低。較高劑量的強效 CYP2D6 抑制劑可能提高 risperidone 活性部分的濃度（如 paroxetine，參見下文）。預期其他 CYP2D6 抑制劑，例如 quinidine，可能以相似方式影響 risperidone 的血漿濃度。開始或停止併用 paroxetine、quinidine 或其他強效 CYP2D6 抑制劑時，尤其是較高劑量下，醫師應重新評估 OKEDI 的劑量。

CYP3A4 和/或 P-gp 抑制劑

OKEDI 與強效 CYP3A4 和/或 P-gp 抑制劑併用，可能大幅提高 risperidone 活性部分的血漿濃度。開始或停止併用 itraconazole 或其他強效 CYP3A4 和/或 P-gp 抑制劑時，醫師應重新評估 OKEDI 的劑量。

CYP3A4 和/或 P-gp 誘導劑

OKEDI 與強效 CYP3A4 和/或 P-gp 誘導劑併用，可能降低 risperidone 活性部分的血漿濃度。開始或停止併用 carbamazepine 或其他強效 CYP3A4 和/或 P-gp 誘導劑時，醫師應重新評估 OKEDI 的劑量。CYP3A4 誘導劑以時間依賴性方式發揮其作用，而且在啟用後可能需要至少 2 週才達到最大作用。相反的，在停藥後，CYP3A4 誘導作用可能需要至少 2 週才下降。

高蛋白結合率藥品

當 risperidone 與高蛋白結合率藥品併用時，兩者均無具臨床意義的與血漿蛋白分離的現象。

同時使用其他藥品時，應查閱對應之仿單，了解代謝途徑及調整劑量之可能必要性的相關資訊。

範例

針對有可能與 risperidone 產生交互作用或已證實不與 risperidone 產生交互作用的藥品，以下列出相關範例：

其他藥品對 risperidone 藥物動力學的影響

抗細菌藥物：

- Erythromycin (一種中度 CYP3A4 抑制劑和 P-gp 抑制劑) 不會改變 risperidone 及其活性部分的藥物動力學。
- Rifampicin (一種強效 CYP3A4 誘導劑和 P-gp 誘導劑) 降低活性部分的血漿濃度。

膽鹼酯酶抑制劑：

- Donepezil 和 galantamine (皆為 CYP2D6 和 CYP3A4 的受質) 未對 risperidone 和活性部分的藥物動力學，表現出具有臨床意義的影響。

抗癲癇藥物：

- 研究已顯示 carbamazepine (一種強效 CYP3A4 誘導劑和 P-gp 誘導劑) 會降低活性部分的血漿濃度。使用 phenytoin 和 phenobarbital 等藥物 (亦可誘導 CYP3A4 肝臟酵素及 P-醣蛋白) 也可觀察到類似作用。
- Topiramate 小幅降低 risperidone 的生體可用率，但未降低活性部分的生體可用率。故此交互作用不太可能具臨床意義。

抗真菌藥物：

- Itraconazole (一種強效 CYP3A4 抑制劑和 P-gp 抑制劑) 在每日 200 mg 的劑量下，且在投予 risperidone 每日 2 至 8 mg 的劑量時，曾使活性部分的血漿濃度提高約 70%。
- Ketoconazole (一種強效 CYP3A4 抑制劑和 P-gp 抑制劑) 在每日 200 mg 的劑量下，曾提高 risperidone 的血漿濃度並且降低 9-hydroxy-risperidone 的血漿濃度。

抗精神病藥物：

- Phenothiazine 類藥物可提高 risperidone 的血漿濃度，但不提高活性部分的血漿濃度。

抗病毒藥物：

- 蛋白酶抑制劑：無正式研究資料；不過，由於 ritonavir 是強效 CYP3A4 抑制劑及弱效 CYP2D6 抑制劑，ritonavir 及以 ritonavir 強化的蛋白酶抑制劑有可能提高 risperidone 活性部分的濃度。

 β -阻斷劑：

- 有些 β -阻斷劑可提高 risperidone 的血漿濃度，但不提高活性部分的血漿濃度。

鈣離子通道阻斷劑：

- Verapamil (一種中度 CYP3A4 抑制劑和 P-gp 抑制劑) 會提高 risperidone 及其活性部分的血漿濃度。

腸胃藥物：

- H2 受體拮抗劑：Cimetidine 和 ranitidine (皆為弱效 CYP2D6 及 CYP3A4 抑制劑) 曾提高 risperidone 的生體可用率，但對於活性部分僅為微幅提高。

選擇性血清素再吸收抑制劑 (SSRI) 及三環抗憂鬱劑：

- Fluoxetine (一種強效 CYP2D6 抑制劑) 會提高 risperidone 的血漿濃度，但對於活性部分的影響較少。
- Paroxetine (一種強效 CYP2D6 抑制劑) 會提高 risperidone 的血漿濃度，但是在最高每日 20 mg 的劑量下，對於活性部分的影響較少。不過，較高劑量的 paroxetine 可提高活性部分的濃度。
- 三環抗憂鬱劑可提高 risperidone 的血漿濃度，但不提高活性部分的血漿濃度。Amitriptyline 並不影響 risperidone 或其具抗精神病作用之活性部分的藥物動力學。
- Sertraline (一種弱效 CYP2D6 抑制劑) 和 fluvoxamine (一種弱效 CYP3A4 抑制劑) 在最高每日 100 mg 的劑量下，並未伴隨有臨床意義的 risperidone 活性部分濃度變化。不過，當 sertraline 或 fluvoxamine 劑量高於每日 100 mg 時，可提高 risperidone 活性部分的濃度。

Risperidone 對其他藥品之藥物動力學的影響

抗癲癇藥物：

- Risperidone 對 valproate 或 topiramate 的藥物動力學未展現有臨床意義的影響。

抗精神病藥物：

- Aripiprazole (一種 CYP2D6 和 CYP3A4 之受質) : risperidone 的錠劑或注射劑並未影響 aripiprazole 及其活性代謝物 (dehydroaripiprazole) 合計之藥物動力學。

毛地黃配糖體：

- Risperidone 對 digoxin 的藥物動力學並未展現有臨床意義的影響。

鋰鹽：

- Risperidone 對鋰鹽的藥物動力學並未展現有臨床意義的影響。

Risperidone 與 furosemide 併用

關於併用 furosemide 的老年失智症病人死亡率上升現象，請參閱第 5.1 節。

8 副作用/不良反應

安全性概況摘要

在一項第 3 期臨床試驗中最常通報的藥物不良反應 (ADR) 是：血中泌乳激素升高 (11.7%)、高泌乳激素血症 (7.2%)、靜坐不能 (5.5%)、頭痛 (4.8%)、嗜睡 (4.1%)、體重增加 (3.8%)、注射部位疼痛 (3.1%) 和頭暈 (3.1%)。

不良反應列表

以下是在臨床試驗和上市後經驗中通報的所有 ADR，按 risperidone 臨床試驗中估計的頻率類別區分。

採用以下用語和發生頻率：非常常見 ($\geq 1/10$)、常見 ($\geq 1/100$ 到 $< 1/10$)、不常見 ($\geq 1/1,000$ 到 $< 1/100$)、罕見 ($\geq 1/10,000$ 到 $< 1/1,000$) 以及非常罕見 ($< 1/10,000$)。

在每個頻率分組中，不良作用係按照嚴重性由高排到低。

系統器官 類別	藥物不良反應					
	頻率					
	非常常見	常見	不常見	罕見	非常罕見	未知
感染及寄生蟲感染		肺炎、支氣管炎、上呼吸道感染、鼻竇炎、泌尿道感染、耳部感染、流感	呼吸道感染、膀胱炎、眼睛感染、扁桃腺炎、甲癬、蜂窩性組織炎、局限性感染、病毒感染、肢端皮炎 (acarodermatitiss)	感染		

系統器官類別	藥物不良反應					
	頻率					
	非常常見	常見	不常見	罕見	非常罕見	未知
血液和淋巴系統疾病			嗜中性白血球低下、白血球計數減少、血小板低下、貧血、血容比降低、嗜酸性白血球計數升高	顆粒性白血球缺乏 ^c		
免疫系統疾病			過敏	全身性過敏反應 ^c		
內分泌疾病		高泌乳激素血症 ^a		抗利尿激素分泌不當、糖尿		
代謝和營養疾病		體重增加、食慾增加、食慾減退	糖尿病、高血糖、多渴、體重減少、厭食、血中膽固醇升高、血中三酸甘油酯升高	水中毒 ^c 、低血糖、高胰島素血症 ^c	糖尿病酮酸中毒	
精神疾病	失眠 ^d	睡眠疾患、躁動、憂鬱、焦慮	躁症、意識混亂狀態、性慾下降、神經緊張、惡夢	緊張症 (catatonia)、夢遊症、睡眠相關飲食疾患、情感遲鈍、無法高潮		
神經系統疾病	巴金森症候群 ^d 、頭痛	鎮靜/嗜睡、靜坐不能 ^d 、肌張力異常 ^d 、頭暈、運動困難 ^d 、顫抖	遲發性運動困難、大腦缺血、意識喪失、抽搐 ^d 、昏厥、精神運動性過動、平衡疾患、協調異常、姿態性頭暈、注意力不集中、構音障礙、味覺障礙、感覺遲鈍、感覺異常	抗精神病藥物惡性症候群、腦血管疾病、糖尿病昏迷、搖頭晃腦、對刺激無反應、意識水準低下		
眼睛疾病		視力模糊、結膜炎	畏光、乾眼症、流淚增多、眼睛充血	青光眼、眼球運動障礙、翻白眼、眼瞼邊緣結痂、虹膜鬆弛症候群 (手術中) ^c		

藥物不良反應

系統器官
類別

頻率

非常常見

常見

不常見

罕見

非常罕見

未知

耳部與迷
路疾病

眩暈、耳鳴、耳朵痛

心臟疾病

心搏過速

心房顫動、房室傳導阻滯、傳導障礙、心電圖、QT 間期延長、心搏過緩、心電圖異常、心悸

竇性心律不整

血管疾病

高血壓

低血壓、姿勢性低血壓、潮紅

肺栓塞、靜脈血栓形成

呼吸、胸腔與縱隔
疾病

呼吸困難、咽喉痛、咳嗽、鼻塞

呼吸道充血、喘鳴、鼻出血

睡眠呼吸中止症候群、換氣過度、囉音、吸入性肺炎、肺充血、發聲障礙、呼吸系統疾病

胃腸疾病

腹痛、腹部不適、嘔吐、噁心、便秘、腹瀉、消化不良、口乾、牙痛

大便失禁、糞瘤 (faec aloma)、腸胃炎、吞嚥困難、脹氣

胰臟炎、腸道阻塞、舌頭腫脹、唇炎

腸阻塞

肝膽疾病

轉胺酶升高、 γ -麩胺醯轉移酶升高、肝臟酵素升高

黃疸

皮膚及皮下組織
疾病

皮疹、紅斑

蕁麻疹、瘙癢、掉髮、角化過度、濕疹、皮膚乾燥、皮膚變色、痤瘡、脂漏性^C皮炎、皮膚疾病、皮膚病灶

藥物疹、頭皮屑

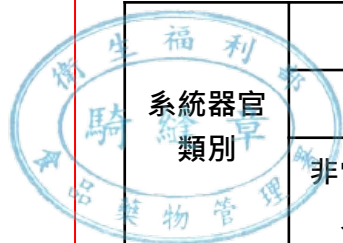
血管性水腫

史蒂芬強森症候群/毒性表皮溶解^C肌肉骨骼及結締組織
疾病

肌肉痙攣、肌肉骨骼疼痛、背痛、關節痛

血中肌酸磷酸激酶升高、姿勢異常、關節僵硬、關節腫脹、肌肉無力、頸部疼痛

橫紋肌溶解



系統器官類別	藥物不良反應					
	頻率					
	非常常見	常見	不常見	罕見	非常罕見	未知
腎臟和泌尿疾病		尿失禁	頻尿、尿液滯留、排尿困難			
懷孕、產褥期和圍產期狀況				新生兒藥物戒斷症候群 ^c		
生殖系統及乳房疾病			勃起功能障礙、射精障礙、無月經、月經失調 ^d 、男性女乳症、乳溢漏、性功能障礙、乳房疼痛、乳房不適、陰道分泌物	陰莖持續勃起 ^c 、經期延遲、乳房腫脹、乳房增大、乳房分泌物		
全身性疾病及給藥部位狀況		水腫 ^d 、發熱、胸痛、虛弱、疲倦、疼痛	臉部水腫、發冷、體溫升高、步態異常、口渴、胸部不適、全身不適、感覺異常、不舒服	體溫過低、體溫下降、周邊寒冷、藥物戒斷症候群、硬結 ^c		
受傷、中毒和程序併發症		跌倒、注射部位疼痛、注射部位腫脹	程序造成疼痛、注射部位不適、注射部位紅斑			

^a 高泌乳激素血症在某些案例中會導致男性女乳症、月經紊亂、無月經、無排卵、乳溢漏、生育障礙、性慾下降、勃起功能障礙。

^b 在安慰劑對照試驗中，risperidone 治療組受試者的糖尿病通報率為 0.18%，而安慰劑組為 0.11%。在所有接受 risperidone 治療的受試者中，全部臨床試驗合計的整體發生率為 0.43%。

^c 在 risperidone 臨床試驗中未觀察到，但在 risperidone 上市後環境中曾觀察到。

^d 可能發生錐體外症候群：**巴金森症候群**（唾液分泌過多、肌肉骨骼僵硬、巴金森症候群、流口水、齒輪性僵直、運動遲緩、運動功能低下、面具面容、肌肉緊繃、運動困難、頸背僵直、肌肉僵直、帕金森氏步態、眉間反射異常、帕金森氏靜止性顫抖）、**靜坐不能**（靜坐不能、不安寧、運動增強，和不寧腿症候群）、顫抖、**運動困難**（運動困難、肌肉抽搐、舞蹈手足徐動症、手足徐動症和肌躍症）、肌張力異常。**肌張力異常**包括肌張力異常、肌張力亢進、斜頸、不自主肌肉收縮、肌肉攣縮、眼瞼痙攣、眼球旋轉、舌麻痺、臉部痙攣、喉痙攣、肌強直、角弓反張、口咽痙攣、側弓反張、舌痙攣和牙關緊閉。應注意的是還包含更廣泛的症狀，這些症狀不一定起源於錐體外徑。**失眠**包括初期失眠、中期失眠。**抽搐**包括大抽搐 (grand mal convulsion)。**月經異常**包括月經不規律、月經過少。**水腫**包括全身水腫、周邊水腫、凹陷性水腫。

部分不良反應的說明

注射部位反應

最常通報的注射部位相關不良反應是疼痛。在第 3 期研究中，386 名病人中有 14 名 (3.6%) 在 2827 次 OKEDI 注射 (0.6%) 後通報 18 起注射疼痛反應事件。這些反應大多數據報為輕度至中度嚴重程度。受試者基於視覺類比量表對注射部位疼痛的評估結果，有隨著時間在頻率和強度上降低的趨勢。

心臟疾病

端坐性心搏過速症候群 (postural orthostatic tachycardia syndrome)

同類效應 (Class effects)

在 risperidone 上市後，曾通報非常罕見的 QT 間隔延長性室性心律不整 (心室顫動、心室性心搏過速)、猝死、心臟停跳和多型性心室性心搏過速案例。

靜脈血栓栓塞

過去在使用抗精神病藥物時，曾通報靜脈血栓栓塞案例，包括肺栓塞病例和深層靜脈血栓案例 (頻率未知)。

體重變化

來自一項 12 週雙盲 (DB)、安慰劑對照試驗的資料顯示，經過 OKEDI 75 mg、OKEDI 100 mg 和安慰劑治療後，體重相較於基準期的平均增加量分別為 1.4 (-8 至 18) kg、0.8 (-8 至 47) kg 和 0.2 (-12 至 18) kg。

其他關於特殊族群的資訊

兒童病人

OKEDI 在兒童中的療效和安全性，目前沒有相關資訊。

老年病人

OKEDI 在老年思覺失調症或失智症病人中的療效和安全性相關資訊有限。在口服 risperidone 的臨床試驗中，與其他成年人相比，短暫性腦缺血發作和腦血管意外的發生率在老年失智症病人中的發生率分別為 1.4% 和 1.5%。此外，下列藥物不良反應在老年失智症病人中的通報頻率 $\geq 5\%$ ，並且至少是其他成人族群的兩倍：泌尿道感染、周邊水腫、嗜睡和咳嗽。

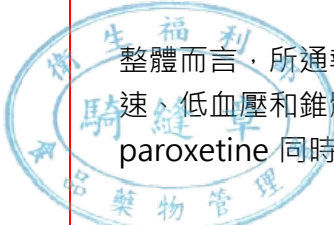
疑似不良反應的通報

在藥品上市後通報疑似不良反應相當重要，如此能夠持續監測藥品的效益/風險概況。專業醫護人員必須通報任何疑似的不良反應。

8.1 臨床重要副作用/不良反應

9 過量

症狀



整體而言，所通報的徵象和症狀皆肇因於 risperidone 已知藥理作用過強，包括想睡、鎮靜、心搏過速、低血壓和錐體外徑症狀。過去在用藥過量時，曾通報 QT 間隔延長及抽搐案例。Risperidone 及 paroxetine 同時用藥過量時，曾通報多型性心室心搏過速 (torsade de pointes) 案例。

若發生急性用藥過量，應考慮與多種藥物有關的可能性。

治療

應建立並維持呼吸道暢通，並確保有充分氧氣供應及換氣。應立刻開始監測心血管功能，而且應包括連續心電圖監測以偵測可能的心律不整。

OKEDI 沒有專用解毒劑，因此應採取適當的支持措施。低血壓及循環衰竭應以適當措施治療，如靜脈輸液和/或擬交感藥物。若有嚴重的錐體外徑症狀，應給予抗膽鹼藥品。應持續進行密切的醫療監護和監測，直到病人恢復為止。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

藥物治療類別：精神抑制劑、其他抗精神病藥物，ATC 編碼：N05AX08。

Risperidone 是具有獨特性質的選擇性單胺拮抗劑。此藥對血清素 5HT₂ 和多巴胺 D₂ 受體有高親和力。

Risperidone 也會與 α -1 腎上腺素受體結合，並以較低親和力與 H₁ 組織胺受體及 α 2 腎上腺素受體結合。

Risperidone 對於膽鹼受體則沒有親和力。

10.2 藥效藥理特性

Risperidone 是強效 D₂ 拮抗劑（一般認為會改善思覺失調症的正性症狀），但相較於典型抗精神病藥物，risperidone 抑制運動活性及誘導強直性昏厥 (catalepsy) 的效果較弱。均衡的中樞血清素及多巴胺拮抗作用可能降低錐體外徑副作用的發生率，並將治療效果延伸至思覺失調症的負性與情感症狀。

10.3 臨床前安全性資料

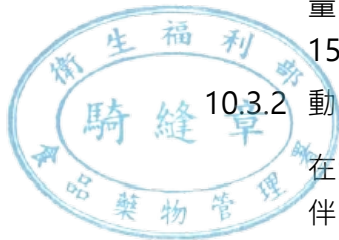
10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損傷

在大鼠和小鼠的 risperidone 口服致癌性研究中，曾觀察到腦垂體腺瘤（小鼠）、內分泌腺瘤（大鼠）和乳腺腺瘤（兩物種皆有）增加。這些腫瘤可能與長時間的多巴胺 D₂ 拮抗作用和高泌乳激素血症相關。就人類風險而言，這些嚙齒類動物腫瘤發現的相關性仍屬未知。

沒有證據顯示 risperidone 或 OKEDI 具有基因毒性。

Risperidone 在大鼠和兔子中均無致畸性。在使用 risperidone 進行的大鼠生殖研究中，曾觀察到對親代交配行為以及對子代出生體重和存活率的不利影響。

在一項幼鼠毒性研究中，曾觀察到幼鼠死亡率上升和身體發育延遲。在一項對幼犬進行的 40 週研究中，性成熟發生延遲現象。根據曲線下面積 (AUC)，在青少年人類最大暴藥



量 (1.5 mg/天) 的 3.6 倍下，犬的長骨生長未受到影響；而在青少年最大人體暴藥量的 15 倍下，則觀察到對長骨和性成熟的影響。

10.3.2 動物毒理及/或藥理

在體外和體內試驗，動物模型顯示高劑量 risperidone 可能導致 QT 間期延長，理論上伴隨增加病人多型性心室心搏過速(Torsade de Pointes)的風險。

在對未達性成熟的大鼠和犬(亞)慢性口服毒性研究中，在雄性和雌性生殖道和乳腺中曾出現劑量依賴性作用。這些作用與血清泌乳激素濃度升高有關，起因於 risperidone 的多巴胺 D₂ 受體阻斷作用。此外，組織培養研究顯示人類乳房腫瘤中的細胞生長可能受到泌乳激素的刺激。

在犬和兔子的慢性 (肌肉注射 12 個月) 毒性研究後所見的 OKEDI 主要治療效果，與在大鼠和犬中口服 risperidone 後的發現一致，並且與 risperidone 的藥理作用相關。

在對犬和兔子進行 12 週期毒性研究後，曾在肌肉內給予 OKEDI 後觀察到注射部位的局部變化、結節。這類變化是由肌肉異物肉芽腫性發炎組成，歸因於身體對異物存在所產生的自然反應。在 15 mg/kg (risperidone) 劑量下於兔子中觀察到的其他局部變化，係與二甲基亞砷 (DMSO) 成分有關。前述所有變化嚴格來說都是局部變化，並且存在可逆的證據。在犬中，曾在給藥後立即觀察到與 DMSO 成分有關的短暫疼痛。

11 藥物動力學特性

Risperidone 會被代謝成 9-hydroxy-risperidone，其藥理活性與 risperidone 相似 (請參閱「生物轉化和排除」)。

吸收

OKEDI 是在懸液劑給藥系統內含有 risperidone，此系統表現出複合吸收過程。在肌肉注射後，少量藥物在注射當下立即釋出，使血漿中立即有濃度。在達到第一個波峰濃度後，平均血漿濃度持續下降直到第 14 天，接著再次上升，於大約第 21 天和第 24 天之間達到第二個峰值。在達到第二個峰值後，血漿濃度隨時間逐漸下降。懸液劑構成藥物貯存空間，可在 28 天給藥間隔內維持持續落在治療區間內的血漿濃度。

單次肌肉注射 OKEDI 75 和 100 mg 後，在給藥後 2 小時分別達到 13 ± 9 和 29 ± 13 ng/mL 的平均活性部分濃度。給藥 1 個月後活性部分血漿濃度分別為 17 ± 8 和 21 ± 17 ng/mL，且多數病人在給藥 75 天後體內藥物已完全排除，活性部分數值低於 1 ng/ml。

表 2 顯示多次給予 OKEDI 肌肉注射後，活性部分的平均波谷血漿濃度 (C_{trough}) 和平均最大波峰血漿濃度 (C_{max})。

表 2：多次給予 OKEDI 肌肉注射後，活性部分的 C_{trough} 和 C_{max}

劑量	C_{trough} (SD) ng/mL	C_{max} (SD) ng/mL
75 mg ^(a)	17.6	35.9
100 mg ^(b)	28.9 (13.7)	69.7 (27.8)

- a 使用族群 (pop) PK 模型，在給予第三劑 OKEDI 75 mg 後的摘要模擬估計藥物動力學 (PK) 變項
 b 在多劑臨床試驗中給予第 4 劑 OKEDI 100 mg 後的摘要統計 PK 變項

SD：標準差

典型受試者在第一次給藥後達到穩定態濃度。三角肌和臀肌注射部位的穩定態平均暴藥量相似。

分布

Risperidone 經吸收後會快速分布。其分布體積為 1-2 L/kg。Risperidone 在血漿中會與白蛋白及 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白結合。Risperidone 的血漿蛋白質結合率為 90%，而 9-hydroxy-risperidone 則為 77%。

生物轉化和排除

Risperidone 會被 CYP2D6 代謝成 9-hydroxy-risperidone，其藥理活性與 risperidone 相似。Risperidone 加上 9-hydroxy-risperidone 即構成活性部分。CYP2D6 具有遺傳多型性。CYP2D6 高度代謝者會將 risperidone 迅速轉變成 9-hydroxy-risperidone，而 CYP2D6 低度代謝者轉換 risperidone 的速率則慢很多。雖然高度代謝者比起低度代謝者會有較低的 risperidone 濃度和較高的 9-hydroxy-risperidone 濃度，但給予單劑和多劑後，risperidone 和 9-hydroxyrisperidone 合計（即活性部分）的藥物動力學在 CYP2D6 高度代謝者與低度代謝者之間相近。

Risperidone 的另一個代謝途徑是 N-去烷基化。人類肝臟微粒體的體外研究顯示，在有臨床意義的濃度下 risperidone 不會大幅抑制由細胞色素 P450 異構酶（包括 CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9/19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 和 CYP3A5）代謝之藥物的代謝。給藥一週後，70% 的劑量從尿中排出，14% 從糞便中排出。在尿液中，risperidone 加上 9-hydroxy-risperidone 佔劑量的 35-45%。其餘為非活性代謝物。精神病病人口服給藥後，risperidone 的排除半衰期約為 3 小時。9-hydroxy-risperidone 和活性部分的排除半衰期為 24 小時。

活性部分在 OKEDI 給藥後 75 天內排除，且多數病人的活性部分數值低於 1 ng/mL。

OKEDI 注射與口服 risperidone 的比較

OKEDI 的初始血漿濃度，落在 3-4 mg 口服 risperidone 所觀察到的暴藥量範圍內。與 4 mg 口服 risperidone 相比，給予 OKEDI 100 mg 後的穩定態暴藥量在 AUC 方面高出 39%、在 C_{max} 方面高出 32%，而 C_{min} 則相似。根據族群藥物動力學模型建構的模擬顯示，OKEDI 75 mg 暴藥量在穩定態下與 3 mg 口服 risperidone 相似。

從口服 risperidone 換成 OKEDI 時，活性部分的預測暴藥量落在相似範圍內，包括波峰濃度。

線性/非線性

研究已發現 OKEDI 在 75 和 100 mg 劑量下表現出線性和具有劑量等比例性的藥物動力學特性。



老年人

OKEDI 尚未於老年病人中進行有系統的研究（請參閱第 4.2 節）。

腎功能不全

OKEDI 尚未於腎功能不全病人中進行有系統的研究。接受 OKEDI 給藥的輕度腎功能不全病人（肌酸酐清除率為 60 至 89 mL/min）表現出與腎功能正常病人相似的活性部分暴露量。

尚未有中度腎病或重度腎病的相關資料。

肝功能不全

OKEDI 尚未於肝功能不全病人中進行有系統的研究。

身體質量指數 (BMI)

族群藥物動力學模擬顯示，與體重正常的病人相比，肥胖或病態肥胖女性的 OKEDI 血漿濃度可能上升，但臨床上未帶來有意義的影響。

性別、種族和吸菸習慣

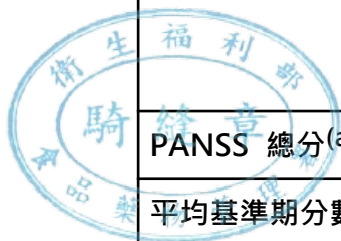
族群 PK 分析顯示，性別、種族或吸菸習慣未對 risperidone 或活性部分的藥物動力學造成明顯的影響。

12 臨床試驗資料

OKEDI (75 mg 和 100 mg) 治療成人思覺失調症的療效，是在一項第 3 期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、平行組研究中確立。此項研究納入發生思覺失調症急性發作或復發 (DSM-5 標準) 且基準期正性與負性症狀量表 (PANSS) 分數為 80-120 的病人。在篩選回診時，所有 risperidone 初治病人接受 2 mg/日的口服 risperidone 3 天，以確保試驗之前沒有發生過敏反應。有 risperidone 治療經驗的病人在篩選時未接受口服 risperidone，而是在隨機分配後直接開始使用 OKEDI (75 mg 或 100 mg) 或安慰劑。四百三十八 (438) 名病人被隨機分配至每 28 天接受 3 次 OKEDI (75 mg 或 100 mg) 或安慰劑肌肉注射。病人的平均年齡為 42.0 歲 (標準差 [SD]: 11.02) 歲。並未納入 <18 歲或 >65 歲的病人。每個治療組的人口統計學和其他基準期特徵相似。試驗期間不允許補充口服 risperidone。

主要指標是 PANSS 總分從基準期到試驗結束 (第 85 天) 的變化。根據主要指標，OKEDI 75 和 100 mg 這兩種劑量均相對於安慰劑表現出統計上有意義的改善 (表 1 和圖 1)。這些結果支持整個治療期間都有療效，並且早在第 4 天就觀察到 PANSS 的改善；10 mg 和 75 mg 組分別在第 8 天和第 15 天時與安慰劑顯著分離。與 PANSS 總分相似的是，PANSS 正性、負性和整體精神病理學此三項子量表分數，也隨著時間表現出相對於基準期改善 (下降)。

表 1：PANSS 和 CGI-S 總分從基準期到試驗結束 (第 85 天) 的平均變化 (修訂版意圖治療 [mITT] 族群)



	安慰劑 N=132	OKEDI 75 mg N=129	OKEDI 100 mg N=129
PANSS 總分(a)			
平均基準期分數 (SD)	96.4 (7.21)	96.3 (8.47)	96.1 (8.42)
最小平方 (LS) 平均變化 · 95% CI(a)	-11.0 · -14.1 至 -8.0	-24.6 · -27.5 至 -21.6	-24.7 · -27.7 至 -21.6
治療差異 · 95% CI(b)		-13.0 · -17.3 至 -8.8	-13.3 · -17.6 至 -8.9
P 值		<0.0001	<0.0001
CGI-S 總分(c)			
平均基準期分數 (SD)	4.9 (0.52)	5.0 (0.65)	4.9 (0.48)
LS 平均變化 · 95% CI(a)	-0.6 · -0.8 至 -0.4	1.3 · -1.5 到 -1.2	-1.3 · -1.5 到 -1.2
治療差異 · 95% CI(b)		-0.7 · -1.0 到 -0.5	-0.7 · -1.0 到 -0.5
P 值		<0.0001	<0.0001

a 使用混合模型重複測量 (MMRM) 方法分析資料。

b 差異 (OKEDI 減去安慰劑) 是以 Lawrence 和 Hung 的方法校正的、相較於基準期的最小平方平均變化。

c 臨床整體印象-嚴重度 (CGI-S) 分數向臨床醫師提出一個問題：

「考慮到您對此一特定族群的整體臨床經驗，此時病人的精神病況如何？」並根據以下七分量表評分：1 = 正常 · 毫無疾病；2 = 邊緣性精神病；3 = 輕症；4 = 中等病況；5 = 明顯生病；6 = 重症；7 = 屬於最嚴重的病情。

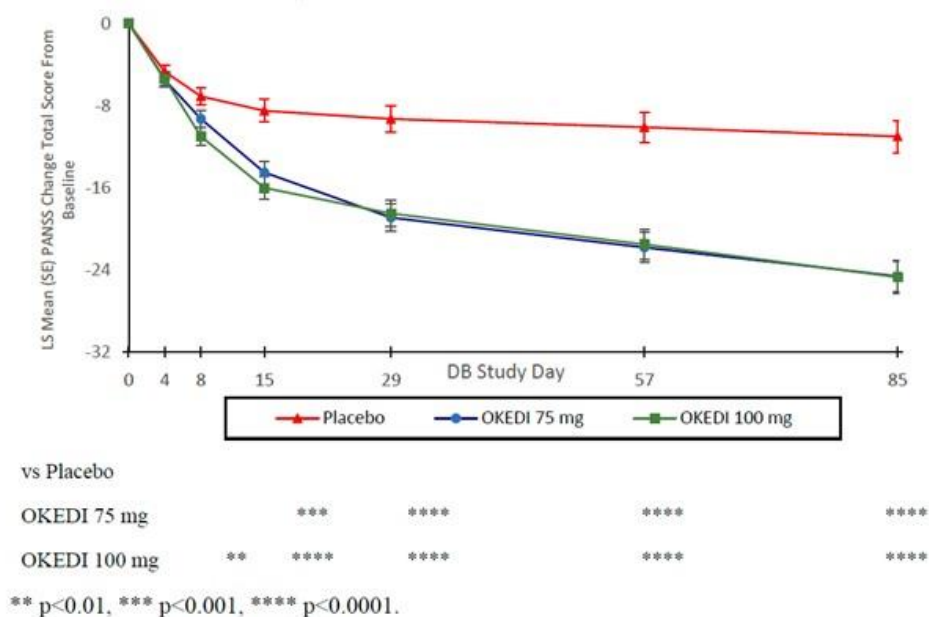
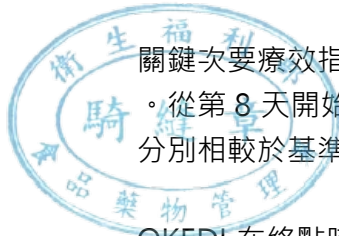


圖 1：雙盲期各時間點 PANSS 總分相較於基準期的變化 (mITT 族群)



關鍵次要療效指標定義為第 85 天時，臨床整體印象-嚴重度 (CGI-S) 分數相較於基準期的平均變化。從第 8 天開始，兩個 OKEDI 治療組的 CGI-S 分數均在統計上顯著優於安慰劑 (75 mg 和 100 mg 分別相較於基準期下降 -0.4 (0.05) 和 -0.6 (0.05) 分)。

OKEDI 在終點時的整體反應 (PANSS 總分下降 > 30% 且/或 CGI-I 為 2「大幅改善」或 1「非常大幅改善」) 率為 56%，而且從第 8 天和第 15 天開始，兩種劑量與安慰劑相比都達到統計上顯著。

OKEDI 的長期 (12 個月) 療效，曾在一項針對 215 名思覺失調症病人的主試驗之開放性標示延伸期中進行評估。此項延伸試驗開放給雙盲期的病人 (轉入病人) 和之前未參加試驗的穩定病人 (新病人) 參加。新病人從口服 risperidone 換成 OKEDI 75 mg 或 100 mg。療效隨著時間保持不變，復發率為 10.7% (95% CI, 6.9% 至 15.6%) 而緩解率為 61.0% (95% CI, 53.7% 至 68.4%)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

粉末預填充注射器

環烯烴聚合物注射器，噴嘴蓋和柱塞由氯化丁基橡膠 (表面覆有聚四氟乙烯) 製成。

溶劑預填充注射器

環烯烴聚合物注射器，前蓋由氯化丁基橡膠製成，柱塞由溴化丁基橡膠 (表面覆有乙烯-聚四氟乙烯共聚物) 製成。劑量是利用溶劑預填充注射器凸緣的顏色區分：100 mg (藍色) 和 75 mg (紅色)。

OKEDI 的每個套組盒內含：

- 一個鋁箔袋，含有一支裝有粉末的預填充注射器，以及一個矽膠乾燥包。
- 一個鋁箔袋，含有一支裝有溶劑的預填充注射器，以及一個矽膠乾燥包。
- 一支附帶針頭護套的 2 英寸 (0.90 x 51 mm [20G]) 無菌注射針頭，用於臀肌給藥。
- 一支附帶針頭護套的 1 英寸 (0.80 x 25mm [21G]) 無菌注射針頭，用於三角肌給藥。

13.2 效期

3 年

OKEDI 應在調製後立即使用。

13.3 儲存條件

儲存於低於 25°C 之環境。

13.4 儲存注意事項

儲存於原包裝中，以防止潮濕。

藥品調製後應立即使用。

製造廠

Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S. A. Calle De Julián Camarillo, 35, Polígono Julián Camarillo Norte, 28037 Madrid, Spain

ROVI Pharma Industrial Services S.A. Calle De Julián Camarillo, 35, Polígono Julián Camarillo Norte, 28037 Madrid, Spain.

113.03.05

Rovi Pharma Industrial Services,
S.A.

Vía Complutense, 140, 28805 Alcalá de Henares, Madrid, Spain



藥商

友華生技醫藥股份有限公司

台北市承德路六段128號13樓