

เอกสารกำกับยาสำหรับแพทย์ฉบับภาษาไทย

RESOLOR® (รีโซลอร์®)

1. คำอธิบายผลิตภัณฑ์

1.1 ชื่อทางการค้า

รีโซลอร์ (Resolor)

1.2 รูปแบบยาและความแรง

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดขนาด 1 มิลลิกรัม: ยาเม็ดสี่ข้างถึงขาวนวล กลม นูนทั้งสองด้าน ด้านหนึ่งทำเครื่องหมายว่า "PRU 1" ยาแต่ละเม็ดประกอบด้วยพรุคาโลไพไรด์ 1 มิลลิกรัม (เทียบเท่ากับพรุคาโลไพไรด์ ซัคซิเนต (INN: prucalopride) 1.321 มิลลิกรัม)

ยาเม็ดขนาด 2 มิลลิกรัม: ยาเม็ดสี่เหลี่ยม กลม นูนทั้งสองด้าน ด้านหนึ่งทำเครื่องหมายว่า "PRU 2" ยาแต่ละเม็ดประกอบด้วยพรุคาโลไพไรด์ 2 มิลลิกรัม (เทียบเท่ากับพรุคาโลไพไรด์ ซัคซิเนต 2.642 มิลลิกรัม)

สำหรับส่วนประกอบอื่น ๆ ดูหัวข้อ รายการส่วนประกอบอื่น ๆ

2. ข้อบ่งใช้

ยารีโซลอร์มีข้อบ่งใช้ในการรักษาตามอาการสำหรับอาการท้องผูกเรื้อรังในผู้ใหญ่ที่การใช้ยาระบายไม่สามารถบรรเทาอาการได้อย่างเพียงพอ

3. ขนาดยาและการให้ยา

3.1 ขนาดยา

ผู้ใหญ่: 2 มิลลิกรัม วันละหนึ่งครั้ง

ผู้สูงอายุ (อายุ > 65 ปี): เริ่มด้วยยาขนาด 1 มิลลิกรัม วันละครั้ง [ดูหัวข้อ ผู้ป่วยสูงอายุ (10.5)] สามารถเพิ่มขนาดยาเป็น 2 มิลลิกรัม วันละครั้งได้หากต้องการ

เด็กและวัยรุ่น

ไม่แนะนำให้ใช้ยารีโซลอร์ในเด็กและวัยรุ่นที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี [ดูหัวข้อ ผู้ป่วยเด็ก (10.4), การศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก (12)]

ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของไต: ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับรุนแรง (ค่า GFR < 30 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) คือ 1 มิลลิกรัม วันละครั้ง [ดูหัวข้อ ข้อห้ามใช้ (4), ความบกพร่องของไต (10.7)] ส่วนในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลางไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง: ไม่จำเป็นต้องมีการปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะตับบกพร่อง

จากการวิจัยทางคลินิก การเพิ่มขนาดยาต่อวันเป็นสองเท่าเป็นขนาด 4 มิลลิกรัมไม่นำไปสู่การเพิ่มประสิทธิภาพทางการรักษา

หากใช้ยารีโซลอร์วันละ 1 ครั้งแล้วไม่ได้ผลหลังจากมีการรักษาไปแล้ว 4 สัปดาห์ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจวินิจฉัยซ้ำและควรทำการพิจารณาถึงประโยชน์ของการให้การรักษาต่อไป

หากมีการรักษาต่อเนื่องเป็นเวลานานกว่า 3 เดือนควรทำการประเมินประโยชน์ของการรักษาซ้ำเป็นระยะอย่างสม่ำเสมอ

3.2 วิธีการบริหารยา

ยาเม็ดรีโซลอร์ชนิดเม็ดเคลือบฟิล์มเป็นยาสำหรับการใช้โดยการรับประทานและสามารถรับประทานยาพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

4. ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อสารที่ออกฤทธิ์หรือส่วนประกอบอื่น ๆ
- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องที่จำเป็นต้องได้รับการฟอกไต
- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะลำไส้ทะลุหรือลำไส้อุดตันเนื่องจากความผิดปกติทางโครงสร้างหรือการทำงานของผนังทางเดินอาหาร ลำไส้อุดตันจากการอุดตัน (obstructive ileus) ภาวะอักเสบอย่างรุนแรงของลำไส้ เช่น โรคริดิซ ลำไส้ใหญ่อักเสบแบบมีแผล และลำไส้ใหญ่พองเป็นพิษ (toxic megacolon)/ลำไส้ตรงขยายใหญ่เป็นพิษ (toxic megarectum)

5. คำเตือนและข้อควรระวัง

5.1 ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของไต

การจัดทางไตเป็นเส้นทางการขับหลักของพริคาโลไพเรต [ดูหัวข้อ เภสัชจลนศาสตร์ (11.2)] แนะนำให้ใช้ขนาดยา 1 มิลลิกรัมในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องระดับรุนแรง [ดูหัวข้อ ขนาดยา] (3.1)]

5.2 โรคร่วม

เนื่องจากมีข้อมูลอย่างจำกัดเกี่ยวกับการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมที่รุนแรงและไม่คงที่ทางคลินิก (เช่น โรคตับ โรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคปอด ความผิดปกติของระบบประสาท หรือโรคทางจิตเวช โรคเมเร็งหรือโรคเอดส์ และความผิดปกติของต่อมไร้ท่ออื่น ๆ) ดังนั้น จึงควรระมัดระวังเมื่อสั่งจ่ายยาไรโซลอร์แก่ผู้ป่วยที่มีภาวะเหล่านี้

5.3 ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน

ในกรณีที่มีอาการท้องเสียอย่างรุนแรง ประสิทธิภาพของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานอาจลดลง จึงแนะนำให้ใช้การคุมกำเนิดเพิ่มเติมเพื่อป้องกันความเสี่ยงของการคุมกำเนิดชนิดรับประทานที่อาจเกิดขึ้นได้ (ดูเอกสารกำกับยาของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน)

5.4 ความคิดและพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย

จากการวิจัยทางคลินิกและประสบการณ์หลังยาออกสู่ท้องตลาด มีรายงานของกรณีการฆ่าตัวตาย ความพยายามฆ่าตัวตาย และความคิดฆ่าตัวตาย แต่ยังไม่พบความสัมพันธ์ทางสาเหตุระหว่างการรักษาด้วยยาไรโซลอร์กับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในการเกิดความคิดและพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย

โปรดเฝ้าสังเกตผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาไรโซลอร์ถึงการแยงลงอย่างต่อเนื่องของภาวะซึมเศร้าหรือการเกิดความคิดและพฤติกรรมการฆ่าตัวตาย โปรดให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วย ผู้ดูแล และสมาชิกในครอบครัวของผู้ป่วยให้ตระหนักถึงการเปลี่ยนแปลงใด ๆ ที่ผิดปกติของอารมณ์หรือพฤติกรรมและแจ้งเตือนผู้ให้บริการทางการแพทย์ทันที

เม็ดยาประกอบด้วยแลคโตส โมโนไฮเดรต (lactose monohydrate) ต้องไม่ใช้ผลิตภัณฑ์ยานี้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาทางพันธุกรรมเกี่ยวกับภาวะไม่ทนต่อน้ำตาลกาแลคโตสซึ่งพบได้น้อยมาก การพร่องเอนไซม์แลคเตสในผู้ที่อาศัยอยู่ทางตอนเหนือของยุโรป หรือความผิดปกติของการดูดซึมกลูโคสหรือกาแลคโตส

6. อันตรกิริยาระหว่างยา

พริคาโลไพเรตมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ต่ำ ยาถูกขับออกอย่างมากโดยไม่เปลี่ยนรูปทางบัสสาวะ (ประมาณ 60% ของขนาดยา) ผ่านกระบวนการกรองแบบพาสซีฟ (passive filtration) และตัวขนส่งทางไตแบบแอคทีฟ (active renal transporters) (P-gp และ BCRP) และจากการศึกษาในการทดลองในห้องปฏิบัติการ พบว่ากระบวนการเมแทบอลิซึมนั้นช้ามาก ถึงแม้จะทราบว่ามีสารเมแทบอลิไทป์ชนิดต่าง ๆ 7 ชนิด แต่สารเมแทบอลิไทป์ที่พบได้มากที่สุดในการศึกษา คือ R107504 (เกิดขึ้นโดยปฏิกิริยาโอ-ดีเมทิลเลชันและปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เป็นผลมาจากแอลกอฮอล์กับกรดคาร์บอกซิลิก) คิดเป็น 0 – 1.7% ของ AUC₀₋₂₄ ของกัมมันตภาพรังสีทั้งหมดในพลาสมา

จากการทดลองในห้องปฏิบัติการในไมโครโซมตับของมนุษย์ ที่ความเข้มข้นของยาที่สัมพันธ์กับขนาดที่ใช้ในการรักษา พบว่ายาพริคาโลไพเรตไม่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP450 แบบเฉพาะเจาะจง

ยาพริคาโลไพเรตเป็นซับสเตรตแบบอ่อนของพี โกลโคโปรตีน (P-glycoprotein, P-gp) ยาพริคาโลไพเรตเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp แบบอ่อนและตัวขนส่ง BCRP ในการทดลองในห้องปฏิบัติการ และไม่ยับยั้ง OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, BSEP และตัวขนส่ง MRP2 ที่สำคัญ

6.1 ผลของพหุคาลไพรด์ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่น ๆ

เมื่อให้พหุคาลไพรด์ร่วมกับอีริโทรมัยซิน พบการเพิ่มค่า C_{max} ของยาอีริโทรมัยซิน 40% และ AUC_{24h} 28% โดยกลไกของอันตรกิริยานี้ยังไม่ชัดเจน และผลที่เกิดขึ้นนี้ไม่ถือว่ามีนัยสำคัญทางคลินิก

พหุคาลไพรด์ไม่มีผลที่มีความเกี่ยวข้องของทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาออร์ฟาริน ดิจอกซิน แอลกอฮอล์ พาร็อกเซทีน และยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน

6.2 ผลของยาอื่น ๆ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของพหุคาลไพรด์

คีโตโคนาโซล (ขนาด 200 มิลลิกรัม/วันละ 2 ครั้ง) ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ P-gp ที่มีฤทธิ์แรง จะเพิ่มปริมาณการได้รับพหุคาลไพรด์ของร่างกายประมาณ 40% อย่างไรก็ตาม ผลนี้ยังเล็กน้อยเกินไปที่จะมีความสัมพันธ์ทางคลินิก อันตรกิริยาในระดับที่คล้ายคลึงกันนี้ยังคงคาดว่าอาจพบร่วมกับยาอื่นที่มีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp ที่แรง เช่น ยาเวราพามิล ยาไซโคลสปอริน เอ และยาควินิดีน

ขนาดในการรักษาของยาโปรเบเนซิด ยาไซเมทีดีน ยาอีริโทรมัยซิน และยาพาร็อกเซทีนไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของพหุคาลไพรด์

ควรใช้ยาริโซลอร์อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ใช้ร่วมด้วยซึ่งทราบว่าจะทำให้เกิดภาวะภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจควิทียิดออก (QTc prolongation)

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ การใช้สารที่คล้ายอะโทรปีนอาจลดฤทธิ์ของพหุคาลไพรด์ที่เกิดขึ้นผ่านตัวรับ 5 HT₄

6.3 ผลของอาหาร

ยังไม่พบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับอาหาร

6.4 ผลต่อความสามารถในการขับขีเยานพาหนะและการควบคุมเครื่องจักร

ยังไม่มีผลการดำเนินการศึกษาผลของยาพหุคาลไพรด์ต่อความสามารถในการขับขีเยานพาหนะและการใช้เครื่องจักร ยาริโซลอร์มีความสัมพันธ์กับอาการเวียนศีรษะและเหนื่อยล้า โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระหว่างวันแรกของการรักษาซึ่งอาจมีผลต่อการขับขีเยานพาหนะและการใช้เครื่องจักร (ดูหัวข้อ *ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา*)

7. ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา

ในการวิเคราะห์รวมของการศึกษาวิจัยที่เปรียบเทียบกับยาหลอกและปกปิดข้อมูลทั้งสองด้านจำนวน 17 การศึกษา ได้มีการให้ริโซลอร์โดยการรับประทานแก่ผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังประมาณ 3,300 ราย ในผู้ป่วยเหล่านี้มีผู้ป่วยมากกว่า 1,500 รายได้รับริโซลอร์ในขนาดที่แนะนำที่ 2 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่ผู้ป่วยประมาณ 1,360 รายได้รับการรักษาด้วยยาริโซลอร์ในขนาด 4 มิลลิกรัมต่อวัน ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รายงานบ่อยที่สุดซึ่งสัมพันธ์กับยาริโซลอร์ที่ขนาด 2 มิลลิกรัมต่อวัน ได้แก่ อาการปวดศีรษะ (17.8%) และ อาการทางระบบทางเดินอาหาร (ปวดท้อง (13.7%) คลื่นไส้ (13.7%) และท้องเสีย (12.0%)) ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นส่วนใหญ่ในช่วงเริ่มต้นของการรักษาและมักจะหายไปภายในเวลาไม่กี่วันของการรักษาแบบต่อเนื่อง และมีรายงานถึงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์อื่น ๆ เป็นครั้งคราว เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง

มีการรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมที่ขนาดยาที่แนะนำที่ 2 มิลลิกรัมโดยแบ่งระดับความถี่เป็น พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$) พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$) และพบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$) ภายในแต่ละกลุ่มความถี่ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ถูกนำเสนอโดยเรียงตามระดับความรุนแรงจากมากไปน้อย คำนวณความถี่จากการวิเคราะห์รวมของการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่เปรียบเทียบกับยาหลอกและปกปิดข้อมูลทั้งสองด้านจำนวน 17 การศึกษา

ตารางที่ 1: ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา (Adverse Drug Reactions, ADRs) ที่เกี่ยวข้องกับยาริโซลอร์		
กลุ่มอวัยวะ/ระบบการทำงาน	ระดับความถี่ของเหตุการณ์	ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยา
ความผิดปกติด้านเมแทบอลิซึมและสารอาหาร	พบบ่อย	ความอยากอาหารลดลง

ความผิดปกติของระบบประสาท	พบบ่อยมาก	ปวดศีรษะ
	พบบ่อย	เวียนศีรษะ
	พบไม่บ่อย	อาการสั่น โรคไมเกรน
ความผิดปกติของหัวใจ	พบไม่บ่อย	ใจสั่น
ความผิดปกติของหูและหูชั้นใน	พบไม่บ่อย	อาการบ้านหมุน
ความผิดปกติของทางเดินอาหาร	พบบ่อยมาก	คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดท้อง
	พบบ่อย	อาเจียน อาหารไม่ย่อย ท้องอืด เสี่ยงการเคลื่อนไหวของลำไส้ผิดปกติ
	พบไม่บ่อย	เลือดออกจากทวารหนัก
ความผิดปกติของระบบไตและปัสสาวะ	พบไม่บ่อย	อาการถ่ายปัสสาวะบ่อย
ความผิดปกติทั่วไปและความผิดปกติของสภาวะของตำแหน่งที่ให้ยา	พบบ่อย	อาการเหนื่อยล้า
	พบไม่บ่อย	ไข้ ความรู้สึกไม่สบาย

หลังจากวันแรกของการรักษา มีการรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในความถี่ที่คล้ายคลึงกัน (อุบัติการณ์แตกต่างกันน้อยกว่า 1% ระหว่างยาริโซลอร์และยาหลอก) ในระหว่างการรักษาด้วยยาริโซลอร์และในระหว่างยาหลอก ยกเว้นอาการคลื่นไส้และท้องเสียซึ่งยังคงเกิดบ่อยขึ้นในระหว่างการรักษาด้วยริโซลอร์ แต่ชัดเจนน้อยกว่า (ความแตกต่างของอุบัติการณ์ระหว่างพริคาโลไพรด์และยาหลอกอยู่ระหว่าง 1 และ 3%)

คำอธิบายปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์บางอย่าง

อาการใจสั่น

มีรายงานถึงอาการใจสั่นใน 0.7% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก 0.9% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาริโซลอร์ขนาด 1 มิลลิกรัม 0.9% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาริโซลอร์ขนาด 2 มิลลิกรัม และ 1.9% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาริโซลอร์ขนาด 4 มิลลิกรัม ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงใช้ยาริโซลอร์ต่อไป เช่นเดียวกับอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่เกิดขึ้นใหม่ ผู้ป่วยควรปรึกษาแพทย์เกี่ยวกับการเกิดอาการใจสั่นครั้งใหม่

การวิเคราะห์ความปลอดภัยด้านระบบหัวใจและหลอดเลือด

คณะกรรมการวินิจฉัยชี้ขาดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นทั้งหมดเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ (major adverse cardiovascular events, MACE) ได้ทำการประเมินข้อมูลจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ปกปิดข้อมูลทั้งสองด้านและแบบเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับยาริโซลอร์ในผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่เกี่ยวกับอาการท้องผูกเรื้อรังที่หาสาเหตุไม่ได้ที่เสร็จสิ้นแล้ว 28 การศึกษาวิจัย ได้มีการเปรียบเทียบอัตราการเกิดอุบัติการณ์มาตรฐาน (standardized incidence rate, IR) ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญเนื่องจากยาริโซลอร์ต่อ 1,000 ราย-ปีกับอัตราการเกิดอุบัติการณ์ของโรคของยาหลอก ปริมาณการได้รับยาทั้งหมดในการศึกษาวิจัยแบบปกปิดข้อมูลทั้งสองด้านคือ 565.2 ราย-ปีในกลุ่มที่ได้รับยาริโซลอร์, 384 ราย-ปีในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและ 2,769 ราย-ปีในการศึกษาวิจัยแบบเปิดเผยข้อมูลทั้งสองด้านและแบบเปิดเผยข้อมูล อัตราการเกิดอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญคือ 3.5 (อาสาสมัคร 2 รายจาก 3,366 ราย) ในกลุ่ม

ที่ได้รับยาริโซลอร์แบบปกปิดข้อมูลทั้งสองด้าน, 5.2 (อาสาสมัคร 2 รายจาก 2,019 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก, และ 3.3 (อาสาสมัคร 9 รายจาก 4,472 ราย) สำหรับกลุ่มที่ได้รับริโซลอร์ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบปกปิดข้อมูลทั้งสองด้านและแบบเปิดเผยข้อมูลรวมกัน ทั้งนี้จากข้อมูลที่มีไม่ได้บ่งชี้ว่ามีความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก

การศึกษาวิจัยจากเหตุไปหาผลเชิงสังเกตเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด

ได้มีการประเมินความปลอดภัย (เกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด) โดยรวมของยาริโซลอร์ในการศึกษาวิจัยจากเหตุไปหาผลเชิงสังเกตตามกลุ่มประชากรโดยใช้ฐานข้อมูลด้านการดูแลสุขภาพของยุโรป ผู้ใช้ยาริโซลอร์ใหม่ (N=5,715) ได้ถูกจับคู่กับผู้ใช้โพลีเอทิลีนไกลคอล 3350 (PEG) ใหม่ (N=29,372) เพื่อพิจารณาอัตราการเกิดอุบัติการณ์ของโรคมาตรฐาน (IR) และอัตราส่วนอัตราการเกิดอุบัติการณ์ของโรคที่มีการปรับ (adjusted incidence rate ratio IRR) ต่อ 1,000 ราย-ปีสำหรับเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ ในการศึกษาวิจัยจากเหตุไปหาผลนี้ อัตราการเกิดอุบัติการณ์เหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญมาตรฐานคือ 6.57 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%: 3.90, 10.39) สำหรับยาริโซลอร์เทียบกับอัตราการเกิดอุบัติการณ์ของโรคของ PEG ที่ 10.24 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%: 6.97, 14.13) และอัตราส่วนอัตราการเกิดอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญคือ 0.64 (ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%: 0.36, 1.14) ข้อมูลเหล่านี้ไม่ได้บ่งชี้ว่ามีความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาริโซลอร์เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้ PEG สำหรับอาการท้องผูกเรื้อรังที่หาสาเหตุไม่ได้

8. การได้รับยาเกินขนาด

ในการศึกษาวิจัยในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 24 ราย มีการทนต่อการรักษาด้วยยาริโซลอร์ได้ดีเมื่อให้ยาในแบบแผนที่ปรับเพิ่มขนาดยาจนถึงขนาด 20 มิลลิกรัม วันละหนึ่งครั้ง (10 เท่า ของขนาดในการรักษาที่แนะนำ) การได้รับยาเกินขนาดอาจทำให้เกิดอาการต่าง ๆ ซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มผลทางเภสัชพลศาสตร์ที่เป็นที่ทราบของผลิตภัณฑ์ยา โดยรวมถึงอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ และท้องเสีย ทั้งนี้ไม่มีการรักษาที่เจาะจงสำหรับการได้รับยาริโซลอร์เกินขนาด หากมีการได้รับยาเกินขนาดเกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาตามอาการและเริ่มมาตรการแบบประคับประคองตามความจำเป็น การสูญเสียของเหลวในปริมาณมากจากอาการท้องเสียหรืออาเจียนอาจจำเป็นต้องมีการแก้ไขความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์

9. การใช้ในทางที่ผิดและการติดยา (ทางเลือก)

ไม่เกี่ยวข้อง

10. กลุ่มประชากรพิเศษ

10.1 การตั้งครรภ์

ประสบการณ์เกี่ยวกับการใช้ยาริโซลอร์ระหว่างการตั้งครรภ์มีอยู่จำกัด พบการเกิดการแท้งบุตรเองในระหว่างการศึกษทางคลินิก แม้ว่าจะมีปัจจัยเสี่ยงด้านอื่น ๆ แต่ความสัมพันธ์กับยาริโซลอร์นั้นยังไม่เป็นที่ทราบ การศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองไม่ได้บ่งชี้ถึงผลที่เป็นอันตรายโดยตรงหรือโดยอ้อมที่เกี่ยวกับการตั้งครรภ์ การพัฒนาของตัวอ่อน/ทารกในครรภ์ การคลอดหรือการพัฒนาหลังคลอด [ดูหัวข้อ การศึกษาวิจัยที่ไม่ใช่ทางคลินิก (13)] จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาริโซลอร์ระหว่างที่มีการตั้งครรภ์ ผู้หญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ควรใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในระหว่างการรักษาด้วยยาริโซลอร์

10.2 สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยาพริคาโลโพรตถูกขับออกทางน้ำนม อย่างไรก็ตาม ขนาดในการรักษาของยาริโซลอร์คาดว่าไม่มีผลต่อทารกแรกเกิด/ทารกที่ได้รับน้ำนมแม่ เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาในสตรีที่ให้นมบุตรขณะที่ใช้ยาริโซลอร์ จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาริโซลอร์ในระหว่างการให้นมบุตรด้วยน้ำนมแม่

10.3 การเจริญพันธุ์

การศึกษาในสัตว์บ่งชี้ว่ายาไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ในสัตว์เพศผู้หรือเพศเมีย

10.4 ผู้ป่วยเด็ก

หลังจากให้ยาโดยการรับประทานแบบครั้งเดียวในขนาด 0.03 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุระหว่าง 4 ถึง 12 ปี พบว่า C_{max} ของยาพริคาโลโพรตนั้นสามารถเปรียบเทียบได้กับ C_{max} ในผู้ใหญ่ หลังจากได้รับยาแบบครั้งเดียวในขนาด 2 มิลลิกรัม AUC ของยาที่ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา มีค่าต่ำกว่าในผู้ใหญ่หลังจากได้รับยาขนาด 2 มิลลิกรัม 30-40% การได้รับยาในรูปแบบที่ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมานั้นคล้ายคลึงกันตลอดช่วงอายุทั้งหมด (4-12 ปี) ค่าครึ่งชีวิตสุดท้ายเฉลี่ยในผู้ป่วยเด็กจะมีค่าประมาณ 19 ชั่วโมง (ช่วงระหว่าง 11.6 ถึง 26.8 ชั่วโมง) ได้มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาพริคาโลโพรตในผู้ป่วยเด็กในการศึกษาวิจัยแบบปกปิดข้อมูลทั้งสองด้านและเปรียบเทียบกับยาหลอก ผลด้านประสิทธิผลไม่สนับสนุนการใช้ยาโรซอร์ในผู้ป่วยเด็ก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยาโรซอร์ในประชากรผู้ป่วยกลุ่มนี้ [ดูหัวข้อ การศึกษาวิจัยทางคลินิก]

10.5 ผู้ป่วยสูงอายุ

หลังจากได้รับยาในขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง พบว่าความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมาและพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของยาพริคาโลโพรตในผู้ป่วยสูงอายุมีค่ามากกว่าในผู้ใหญ่วัยหนุ่มสาว 26% - 28% ผลนี้อาจมาจากการทำงานของไตที่ลดลงในผู้สูงอายุ

10.6 ความบกพร่องของตับ

มีการขจัดยาโดยไม่ผ่านทางไตคิดเป็นประมาณ 35% ของการขจัดยาทั้งหมด หลังจากให้ยาโดยการรับประทานหนึ่งครั้งในขนาด 2 มิลลิกรัม พบว่า C_{max} และ AUC ของยาพริคาโลโพรตในผู้ป่วยที่ตับบกพร่องในระดับปานกลางถึงรุนแรงโดยเฉลี่ยสูงกว่าอาสาสมัครที่มีการทำงานของตับปกติ 10-20%

10.7 ความบกพร่องของไต

เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ ความเข้มข้นในพลาสมาของยาพริคาโลโพรตในผู้ป่วยการให้ยาขนาด 2 มิลลิกรัม 1 ครั้งโดยเฉลี่ยสูงขึ้น 25% และ 51% ในอาสาสมัครที่มีภาวะไตบกพร่องระดับเล็กน้อย ($Cl_{CR} 50 - \leq 79$ มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) และภาวะไตบกพร่องระดับปานกลาง ($Cl_{CR} 25 - \leq 49$ มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) ในอาสาสมัครที่มีความบกพร่องของไตระดับรุนแรง ($Cl_{CR} \leq 24$ มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) มีความเข้มข้นในพลาสมาของยาสูงกว่าระดับในอาสาสมัครสุขภาพดี 2.3 เท่า [ดูหัวข้อ ขนาดยา (3.1), ค่าเตือนและข้อควรระวัง(5)]

11. เกสซ์วิทยา

11.1 เกสซ์พลศาสตร์

กลุ่มเภสัชบำบัด: ยาอื่น ๆ สำหรับอาการท้องผูก, รหัส ATC: A06AX05

11.1.1 กลไกการออกฤทธิ์

ยาพริคาโลโพรตเป็นอะโกนิสต์ต่อตัวรับซีโรโทนินชนิดที่ 4 (5-HT₄) ซึ่งออกฤทธิ์แบบเฉพาะเจาะจงสูง โดยจะเป็นสารโปรตีนเด็กสำหรับกระเพาะอาหารและลำไส้ซึ่งกระตุ้นการบีบตัวของลำไส้ใหญ่โคลอน และเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ ซึ่งอาการบีบตัวของลำไส้นี้ เรียกว่า การบีบตัวที่เริ่มจากลำไส้ใหญ่ส่วนต้นมาที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายและเป็นแรงบีบตัวที่มีแรงมากพอที่จะทำให้เกิดความรู้สึกอยากถ่าย (high-amplitude propagating contractions, HAPCs) ในมนุษย์ และการบีบตัว giant migrating contractions ในสุนัข

ยาพริคาโลโพรตไม่ได้มีผลด้านฤทธิ์ 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₃, โมทีลินหรือตัวรับ CCK₁ หรือไอออนแชนเนล hERG ซึ่งคล้ายคลึงกับตัวรับตัวอื่น ๆ หรือไอออนแชนเนลที่ตรวจพบจากการทดลองในห้องปฏิบัติการที่ความเข้มข้นที่มากกว่าความสามารถในการจับกับตัวรับ 5-HT₄ อย่างน้อย 150 เท่าหรือมากกว่า การศึกษาวิจัยในห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมแสดงให้เห็นว่าไม่มีผลต่อการตอบสนองความสามารถในการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจของมนุษย์ สุนัขและหนูที่ความเข้มข้นไม่เกิน 10 μ M (500 เท่าของ C_{max} ของมนุษย์ในทางคลินิก) หรือการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดของมนุษย์ที่ความเข้มข้นไม่เกิน 200 nM (10 เท่าของ C_{max} ของมนุษย์ในทางคลินิก)

ในสุนัขพบว่ายาพริคาโลโพรตเปลี่ยนแปลงรูปแบบการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ทางการกระตุ้นต่อตัวรับซีโรโทนิน ชนิด 5-HT₄ โดยยาจะกระตุ้นการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ส่วนต้น เพิ่มการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น และเร่งการเคลื่อนไหวของอาหารออกจากกระเพาะอาหาร (gastric emptying) ที่ลำไส้ให้เร็วขึ้น นอกจากนี้ ยาพริคาโลโพรตยังชักนำให้ลำไส้บีบตัวอย่างรุนแรง (giant migrating contraction) สิ่งเหล่านี้เทียบเท่ากับการเคลื่อนไหวของมวลในลำไส้ใหญ่ในมนุษย์และ

ก่อให้เกิดแรงขับเคลื่อนหลักในการถ่ายอุจจาระ ในสุนัขพบว่าผลของยาที่พบในทางเดินอาหารมีความไวต่อการปิดกั้นด้วยแอนตาโกนิสต์ต่อตัวรับชนิด 5-HT₄ แบบเจาะจง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าฤทธิ์ของยาที่พบนั้นเกิดจากการออกฤทธิ์อย่างจำเพาะต่อตัวรับชนิด 5-HT₄

11.1.2 ผลด้านเภสัชพลศาสตร์

การบีบตัวที่เริ่มจากลำไส้ใหญ่ส่วนต้นมาที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายที่มีแรงมาก

ผลด้านเภสัชพลศาสตร์เหล่านี้ของยาพรุคาโลไพเรตได้รับการยืนยันในอาสาสมัครมนุษย์ที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังที่ใช้การวัดความเคลื่อนไหว (manometry) ในการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม ที่เปิดเผยการรักษา มีการข้ามกลุ่มและปกปิดข้อมูลผู้อ่านที่วิจัยผลของยาพรุคาโลไพเรตขนาด 2 มิลลิกรัม และยาระบายกลุ่มที่เพิ่มปริมาตรน้ำ (osmotic laxative) ต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ดังที่ตรวจวัดด้วยจำนวนของการบีบตัวแรง ๆ (high-amplitude propagating contractions, HAPCs ซึ่งยังรู้จักในชื่อ giant migrating contraction) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอาการท้องผูกโดยสารที่ออกฤทธิ์ผ่านแรงดันออสโมติก พบว่าการกระตุ้นการเพิ่มการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารของยาพรุคาโลไพเรตเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ได้โดยการวัดจำนวนของ HAPCs ระหว่าง 12 ชั่วโมงแรกหลังจากการใช้ยา

ได้มีการศึกษาวิจัยผลด้านเภสัชพลศาสตร์ของยาพรุคาโลไพเรตที่เกี่ยวกับกิจกรรมการกระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีและผู้ป่วยที่เป็นโรคท้องผูกเรื้อรังด้วยขนาดยาต่าง ๆ ตั้งแต่ 0.5-4 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการตรวจวัดแบบข้ามกลุ่มได้ ควบคุมด้วยยาหลอก แบบสุ่ม ที่ปกปิดข้อมูลทั้งสองด้านในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีซึ่งได้รับยาพรุคาโลไพเรตขนาด 4 มิลลิกรัม วันละครั้ง (2 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์ซึ่งได้แก่ 2 มิลลิกรัม) หรือยาหลอกเป็นเวลา 7 วันแสดงให้เห็นว่ายาพรุคาโลไพเรตได้เพิ่มปริมาณ HAPCs โดยไม่ส่งผลกระทบต่อกิจกรรมการหดตัวแบบ phasic ในลำไส้ใหญ่

ระยะเวลาการเคลื่อนไหวของอุจจาระภายในลำไส้ใหญ่

ยาพรุคาโลไพเรตจะเร่งระยะเวลาการเคลื่อนไหวของอุจจาระภายในลำไส้ใหญ่ที่ขนาดยา 2 มิลลิกรัม จากการวิเคราะห์รวมของ 3 การศึกษาวิจัยแบบสุ่มที่ควบคุมด้วยยาหลอกเพื่อค้นหาขนาดยาในอาสาสมัครที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังที่หาสาเหตุไม่ได้จำนวน 280 รายแสดงให้เห็นว่าหลังจากการรักษาด้วยยาพรุคาโลไพเรตในขนาด 2 มิลลิกรัม หรือ 4 มิลลิกรัม (2 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำสำหรับมนุษย์) วันละครั้ง ระยะเวลาการเคลื่อนไหวของอุจจาระภายในลำไส้ใหญ่ลดลง 12 ชั่วโมงและ 13.9 ชั่วโมงตามลำดับ เทียบกับระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น 0.5 ชั่วโมงในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนี้ ยังพบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างระดับความรุนแรงของอาการท้องผูกและระยะเวลาการเคลื่อนไหวของอุจจาระภายในลำไส้ใหญ่ที่ลดลง

11.2 เภสัชจลนศาสตร์

11.2.1 การดูดซึม

ยาพรุคาโลไพเรตถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว โดยหลังจากรับประทานยาครั้งเดียวในขนาด 2 มิลลิกรัมในกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี ปริมาณยาจะถึง C_{max} ภายในเวลา 2-3 ชั่วโมงโดยมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์เมื่อให้โดยการรับประทานคือ >90% การรับประทานยาร่วมกับอาหารไม่มีผลต่อค่าชีวประสิทธิผลของยาพรุคาโลไพเรต

11.2.2 การกระจายตัว

ยาพรุคาโลไพเรตมีการกระจายสูงและมีปริมาตรการกระจายที่ภาวะที่ระดับยาคงที่ (V_{dss}) คือ 567 ลิตร การจับกับโปรตีนในพลาสมาของยาพรุคาโลไพเรตคือประมาณ 30%

11.2.3 เมแทบอลิซึม

เมแทบอลิซึมไม่ใช่เส้นทางหลักของการขจัดยาพรุคาโลไพเรต การทดลองในห้องปฏิบัติการพบว่าเมแทบอลิซึมในตับของมนุษย์เป็นไปอย่างช้ามากและจะพบสารเมแทบอลิท์ของยาในปริมาณเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ได้มีการแสดงในการทดลองในห้องปฏิบัติการว่าเอนไซม์ไซโตโครม P450 3A4 เป็นเอนไซม์เดียวที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของพรุคาโลไพเรต ในการศึกษาวิจัยขนาดยาของยาพรุคาโลไพเรตที่ติดฉลากกัมมันตภาพรังสีโดยการรับประทานในมนุษย์พบสารเมแทบอลิท์ 7 ชนิดในปริมาณเล็กน้อยในปัสสาวะและอุจจาระ สำหรับในเชิงปริมาณพบว่าสารเมแทบอลิท์ที่สำคัญที่สุดที่พบในสิ่งขับถ่ายคือ R107504 คิดเป็น 3.2% และ 3.1% ของขนาดยาในปัสสาวะและอุจจาระตามลำดับ สารเม

แทบอไลท์อื่น ๆ ที่ระบุและหาปริมาณในปีสภาวะและอุจจาระคือ R084536 (เกิดขึ้นโดยปฏิกิริยาเอ็น-ดีอัลคิลเลชัน) คิดเป็น 3% ของขนาดยา และผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาไฮดรอกซีเลชัน (3% ของขนาดยา) และเอ็น-ออกซีเดชัน (2% ของขนาดยา) สารที่มีฤทธิ์ที่ไม่เปลี่ยนรูปมีประมาณ 92-94% ของสารกัมมันตภาพรังสีทั้งหมดในพลาสมา R107504, R084536 และ R104065 (เกิดขึ้นโดยปฏิกิริยาโอ-ดีเมทิลเลชัน) ได้รับการระบุว่าป็นสารเมแทบอไลต์ส่วนน้อยที่พบในพลาสมา

11.2.4 การขจัดยา

ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าสารออกฤทธิ์ส่วนมากถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง (พบในปีสภาวะ 60-65% ของขนาดยาและพบประมาณ 5% ในอุจจาระ) การขจัดยาพรีคาลิโพรตทางไตในรูปแบบที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวข้องกับทั้งกระบวนการกรองแบบพาสซีฟ (passive filtration) และการหลั่งแบบอาศัยพลังงาน (active secretion) การขจัดยาในพลาสมา (plasma clearance) ของยาพรีคาลิโพรตโดยเฉลี่ยมีค่าเท่ากับ 317 มิลลิลิตร/นาที่ และมีค่าครึ่งชีวิตสุดท้าย (terminal half-life) คือประมาณ 1 วัน และถึงภาวะที่ระดับยาคงที่ภายใน 3 ถึง 4 วัน เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาพรีคาลิโพรตขนาด 2 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง พบว่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่ภาวะที่ระดับยาคงที่มีความผันผวนระหว่างค่าต่ำสุดและค่าสูงสุดเท่ากับ 2.5 และ 7 นาโนกรัม/มิลลิลิตรตามลำดับ อัตราการสะสมหลังจากได้รับยาวันละ 1 ครั้งมีค่าอยู่ในช่วง 1.9-2.3 ค่าเฉลี่ยขจัดยาของยาพรีคาลิโพรตจะเป็นสัดส่วนกับขนาดยาภายในช่วงที่ใช้ในการรักษาและสูงกว่า (ทำการทดสอบจนถึงขนาด 20 มิลลิกรัม) ยาพรีคาลิโพรตวันละ 1 ครั้งแสดงขจัดยาแบบไม่ขึ้นกับเวลาในระหว่างการรักษาเป็นระยะเวลาสั้น

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรอยู่บนพื้นฐานของข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยในระยะที่ 1, 2 และ 3 แสดงให้เห็นว่าการขจัดยาทั้งหมดที่ปรากฏของยาพรีคาลิโพรตมีความสัมพันธ์กับอัตราการขับครีเอทีนินทางไต แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุ น้ำหนัก เพศ หรือเชื้อชาติ

12. การศึกษาวิจัยทางคลินิก

ได้มีการพิสูจน์ประสิทธิผลของยาริโซลอร์ในการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม ปกปิดข้อมูลทั้งสองด้าน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 12 สัปดาห์โดยดำเนินการแบบพหุสถาบันในผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังจำนวน 3 การศึกษา (n=1,279 สำหรับการได้รับยาริโซลอร์โดยเป็นผู้หญิง 1,124 ราย และผู้ชาย 155 ราย) ขนาดของยาริโซลอร์ที่ศึกษาในแต่ละการศึกษาริโซลอร์ใน 3 การศึกษาเหล่านี้ คือขนาด 2 มิลลิกรัมและ 4 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง จุดยุติหลักด้านประสิทธิผลคือ สัดส่วน (%) ของผู้ป่วยที่มีการขับถ่ายเป็นปกติโดยประเมินจาก การขับถ่ายได้เองอย่างสมบูรณ์ (spontaneous, complete bowel movements, SCBM) โดยเฉลี่ยตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปต่อสัปดาห์ตลอดช่วง 12 สัปดาห์ของการรักษาในแต่ละการศึกษาจากทั้ง 3 การศึกษาพบว่าขนาดยาทั้งสองมีความเหนือกว่าทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อเทียบกับยาหลอกที่จุดยุติหลัก โดยขนาดยา 4 มิลลิกรัมไม่ได้ให้ประโยชน์ในการรักษาดีกว่าขนาด 2 มิลลิกรัม สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาริโซลอร์ในขนาดยาที่แนะนำ คือ 2 มิลลิกรัม ที่มี SCBM เฉลี่ย ≥ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ขึ้นไปคิดเป็น 27.8% (สัปดาห์ที่ 4) และ 23.6% (สัปดาห์ที่ 12) เปรียบเทียบกับ 10.5% (สัปดาห์ที่ 4) และ 11.3% (สัปดาห์ที่ 12) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก การเพิ่มขึ้นที่มีความหมายทางคลินิกของ SCBM ≥ 1 ครั้งต่อสัปดาห์ซึ่งเป็นจุดยุติรองด้านประสิทธิผลที่สำคัญที่สุดเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาริโซลอร์ในขนาด 2 มิลลิกรัม 48.1% (สัปดาห์ที่ 4) และ 43.1% (สัปดาห์ที่ 12) เมื่อเปรียบเทียบกับ 23.4% (สัปดาห์ที่ 4) และ 24.6% (สัปดาห์ที่ 12) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษาวิจัยทั้ง 3 การศึกษาพบว่าการรักษาด้วยยาริโซลอร์ยังทำให้มีการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในการประเมินผู้ป่วยในเรื่องกลุ่มอาการท้องผูก (Patient Assessment of Constipation Symptoms, PAC SYM) ซึ่งเป็นชุดคำถามในการวัดอาการที่จำเพาะต่อโรคที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง ซึ่งประกอบด้วย อาการเกี่ยวกับช่องท้อง อาการเกี่ยวกับอุจจาระ และอาการทางทวารหนักเมื่อทำการประเมิน ที่ สัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 12 นอกจากนี้ที่จุดเวลาในประเมินที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 พบการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในการวัดคุณภาพชีวิตหลายรายการ เช่น ระดับของความพึงพอใจต่อการรักษาและนิสัยของการขับถ่ายอุจจาระ ความรู้สึกไม่สบายทางกายภาพและทางจิตสังคม และความรู้สึกหนักใจและความวิตกกังวลที่มาจากอาการท้องผูก

นอกจากนี้ยังได้มีการประเมินประสิทธิผล ความปลอดภัย และการทนต่อยาของยาริโซลอร์ในผู้ป่วยเพศชายที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังในการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม ปกปิดข้อมูลสองทาง เปรียบเทียบกับยาหลอก ดำเนินการแบบพหุสถาบัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ (N=370) เป็นไปตามจุดยุติหลักของการศึกษาวิจัย: พบว่าเปอร์เซ็นต์ของอาสาสมัครที่มี SCBM ≥ 3 ครั้ง/สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับริโซลอร์ (37.9%) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (17.7%) ($p < 0.0001$) ในช่วงระยะเวลา 12

สัปดาห์ของการรักษาแบบปิดข้อมูลทั้งสองด้าน ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาริโซลอร์สอดคล้องกับที่พบในผู้ป่วยเพศหญิง

ความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาริโซลอร์ในผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง (เพศชาย 51 ราย, เพศหญิง 450 ราย) ที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก (จีน 62% เกาหลีใต้ 19% ออสเตรเลีย 8% ไทย 6% ไต้หวัน 5%) ได้ถูกประเมินในการศึกษาแบบสุ่ม แบบปิดข้อมูลทั้งสองด้าน เปรียบเทียบกับยาหลอก ดำเนินการแบบพหุสถาบัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์และมีรูปแบบกลุ่มคู่ขนาน จุดยุติหลักของการศึกษาวิจัย คือ สัดส่วน (%) ของผู้ป่วยที่มี SCBM ≥ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ในระหว่างระยะเวลาการรักษาทั้งหมด 12 สัปดาห์ จุดยุติรองที่สำคัญ คือ สัดส่วน (%) ของผู้ป่วยที่มี SCBM ≥ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ในระหว่าง 4 สัปดาห์แรกของระยะการรักษาของการศึกษาวิจัย ผลสำหรับจุดยุติหลักในชุดการวิเคราะห์แบบ ITT แสดงให้เห็นว่าเปอร์เซ็นต์ของผู้ที่มีการตอบสนองในกลุ่มยาริโซลอร์ขนาด 2 มิลลิกรัม (33.3%) นั้นสูงกว่ากลุ่มยาหลอก (10.3%) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ผลสำหรับจุดยุติรองที่สำคัญแสดงให้เห็นว่าเปอร์เซ็นต์ของผู้ที่มีการตอบสนอง (34.5%) นั้นสูงกว่ากลุ่มยาหลอก (11.1%) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมในการศึกษาวิจัยนี้สอดคล้องกับที่พิสูจน์กับการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งใช้ยาริโซลอร์ขนาด 2 มิลลิกรัมในอาสาสมัครจากประชากรฝั่งตะวันตก

มีข้อมูลแสดงให้เห็นว่ายาพริคาโลโพรดไม่ทำให้การกลับเป็นซ้ำรุนแรงขึ้นภายหลังหยุดยา (rebound phenomena) หรือชักนำให้เกิดการพึงพายา

มีการศึกษาวิจัย QT ที่เปรียบเทียบกับยาหลอกและควบคุมผลบวก (N=120) ได้ดำเนินการเพื่อประเมินถึงผลของยาริโซลอร์ต่อช่วง QT ที่ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา (2 มิลลิกรัม) และที่ขนาดยาที่สูงกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษา (10 มิลลิกรัม) การศึกษาวิจัยนี้ไม่แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างยาริโซลอร์และยาหลอกไม่ว่าที่ขนาดยาใดบนพื้นฐานของการวัดค่าเฉลี่ยของช่วง QT_c (การเพิ่มขึ้นมากที่สุด ในค่าเฉลี่ย double-delta QT_c [การปรับค่าที่จำเพาะต่ออาสาสมัคร] คือ 3.83 มิลลิวินาที สำหรับขนาด 2 มิลลิกรัม และ 3.03 มิลลิวินาที สำหรับ 10 มิลลิกรัม) และการวิเคราะห์ค่าที่ผิดปกติ (outlier analysis) สิ่งนี้ยืนยันผลของการศึกษาวิจัยสองการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งรวมถึง QT ในการศึกษาวิจัย 3 การศึกษา ยืนยันว่าอุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับช่วง QT และภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะนั้นต่ำและมีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก

ได้มีการประเมินประสิทธิผล ความปลอดภัย และการทนต่อยาของยาพริคาโลโพรดในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 6 เดือนถึง 18 ปี) ที่มีอาการท้องผูกจากการเคลื่อนไหวของลำไส้หรือกล้ามเนื้อที่ควบคุมการขับถ่ายผิดปกติ (functional constipation) ในการวิจัยแบบปิดข้อมูลทั้งสองด้าน เปรียบเทียบกับยาหลอก เป็นเวลา 8 สัปดาห์ (N=213) ตามด้วยการศึกษาวิจัยที่ควบคุมด้วยผลิตภัณฑ์เปรียบเทียบ (โพลีเอทิลีนไกลคอล 4000) แบบเปิดเผยการรักษาเป็นเวลา 16 สัปดาห์ซึ่งทำให้เวลาการติดตามโดยรวมเท่ากับ 24 สัปดาห์ (n=197) ขนาดยาที่เริ่มต้นที่ให้อคือ 0.04 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ที่ปรับระหว่าง 0.02 และ 0.06 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (ถึงขนาดยาสูงสุด 2 มิลลิกรัมต่อวัน) สำหรับเด็กน้ำหนัก ≤ 50 กิโลกรัม ที่ได้รับยาพริคาโลโพรดชนิดยาน้ำสำหรับการรับประทานหรือยาหลอกที่ตรงกัน เด็กน้ำหนัก > 50 กิโลกรัม ได้รับยาพริคาโลโพรดชนิดเม็ดขนาด 2 มิลลิกรัม/วัน หรือยาหลอกที่ตรงกัน ผลการศึกษา พบว่าไม่ถึงจุดยุติหลักของการศึกษาวิจัย: ไม่มี ความแตกต่างในสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยของการถ่ายอุจจาระเอง (SBM) ≥ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และค่าเฉลี่ยของจำนวนอาการกลืนอุจจาระไม่อยู่ ≤ 1 ครั้งต่อ 2 สัปดาห์ ในระหว่างสัปดาห์ที่ 5 ถึง สัปดาห์ที่ 8 ของช่วงการรักษาแบบปิดสองทาง ในกลุ่มยาพริคาโลโพรด และยาหลอกจำนวน 17% เปรียบเทียบกับ 17.8% ตามลำดับ ($p=0.9002$) โดยรวมแล้วข้อมูลด้านความปลอดภัยในเด็กนั้นคล้ายคลึงกับในผู้ใหญ่

ได้มีการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาริโซลอร์ในผู้ป่วย (อายุ 18 ปีขึ้นไป) ที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังในการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม ปิดข้อมูลทั้งสองด้าน เปรียบเทียบกับยาหลอกดำเนินการแบบพหุสถาบัน เป็นเวลา 24 สัปดาห์ (N=361) พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยของความถี่ต่อสัปดาห์ของการถ่ายอุจจาระเองแบบสมบูรณ์ (SCBM) ≥ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ (นั่นคือ ผู้ที่มีการตอบสนอง) ในช่วงการรักษาแบบปิดข้อมูลทั้งสองด้านที่มีระยะเวลา 24 สัปดาห์ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ($p=0.367$) ระหว่างกลุ่มการรักษาด้วยยาริโซลอร์ (25.1%) และกลุ่มการรักษาด้วยยาหลอก (20.7%) และพบว่า ความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาในค่าเฉลี่ยของความถี่ของการถ่ายอุจจาระต่อสัปดาห์มากกว่าหรือเท่ากับ ≥ 3 SCBM ต่อสัปดาห์ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในสัปดาห์ที่ 1-12 ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาวิจัยแบบสุ่มที่ปิดข้อมูลทั้งสองด้าน เปรียบเทียบกับยาหลอกที่ดำเนินการพหุสถาบันเป็น

ระยะเวลา 12 สัปดาห์ อื่น ๆ จำนวน 5 การศึกษาที่แสดงให้เห็นประสิทธิผล ณ จุดเวลานี้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ดังนั้นจึงพิจารณาว่าการศึกษานี้ยังไม่สามารถให้ข้อสรุปเกี่ยวกับประสิทธิผลได้

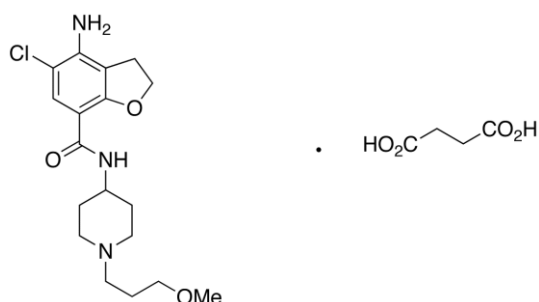
ข้อมูลทั้งหมดซึ่งรวมถึงการศึกษาวิจัยแบบปกปิดข้อมูลทั้งสองด้านและเปรียบเทียบกับยาหลอก เป็นเวลา 12 สัปดาห์สนับสนุนประสิทธิผลของยาริโซลอร์ ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยาริโซลอร์ในการศึกษาวิจัยเป็นเวลา 24 สัปดาห์นี้สอดคล้องกับสิ่งที่พบในการศึกษาวิจัยอื่น ๆ ที่ศึกษาเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์

13. การศึกษาวิจัยที่ไม่ใช่ทางคลินิก

ข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าไม่มีอันตรายพิเศษสำหรับมนุษย์บนพื้นฐานของการศึกษาวิจัยทั่วไปในด้านเภสัชวิทยาด้านความปลอดภัย ความเป็นพิษจากขนาดยาที่ให้ซ้ำ ความเป็นพิษต่อเยื่อ ความสามารถในการก่อกัมเริงและความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ ตลอดจนการพัฒนา (รวมทั้งความเป็นพิษต่อเด็กแรกเกิด/เด็ก) ชุดเพิ่มเติมถึงของการศึกษาวิจัยด้านเภสัชวิทยาความปลอดภัยโดยมุ่งเน้นเป็นพิเศษถึงพารามิเตอร์ด้านระบบหัวใจและหลอดเลือดแสดงให้เห็นว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กันในพารามิเตอร์ด้านโลหิตพลศาสตร์และค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (QTc) ยกเว้นการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยของอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตที่พบในสุกรที่ได้รับยาสลบหลังจากได้รับยาทางหลอดเลือดดำ และการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตในสุนัขที่ยังรู้สึกตัวหลังจากได้รับยาทางหลอดเลือดดำแบบโบลัส (bolus) ซึ่งสิ่งนี้จะไม่พบในสุนัขที่ได้รับยาสลบหรือหลังจากการให้ยาทางปากที่ถึงระดับยาในพลาสมาที่คล้ายคลึงกัน

14. ข้อมูลทางเภสัชกรรม

14.1 โครงสร้างทางเคมี



ชื่อทางเคมี: 4-amino-5-chloro-2,3-dihydro-N-[1-(3-methoxypropyl)-4-piperidinyl]-7-benzofurancarboxamide butanedioate

ชื่อ IUPAC: 4-amino-5-chloro-N-[1-(3-methoxypropyl)piperidin-4-yl]-2,3-dihydrobenzofuran-7-carboxamide succinate

14.2 รายการส่วนประกอบอื่น ๆ

ส่วนแกนเม็ดยา

แลคโตส โมโนไฮเดรต (Lactose monohydrate)

ไมโครคริสตัลลีน เซลลูโลส (Microcrystalline cellulose)

ซิลิกอนไดออกไซด์แบบคอลลอยด์ (Colloidal silicon dioxide)

แมกนีเซียม สเตียเรต (Magnesium stearate)

สารเคลือบผิวของเม็ดยาขนาด 1 มิลลิกรัม

ไฮโพรเมลโลส (Hypromellose)

แลคโตส โมโนไฮเดรต (Lactose monohydrate)

ไตรอะซีติน (Triacetin)

ไทเทเนียมไดออกไซด์ (Titanium dioxide) (E171)

แมโครกอล (Macrogol) (โพลีเอทิลีนไกลคอล [polyethylene glycol, PEG] 3000)

สารเคลือบผิวของเม็ดยาขนาด 2 มิลลิกรัม

ไฮโพรเมลโลส (Hypromellose)

แลคโตส โมโนไฮเดรต (Lactose monohydrate)

ไตรอะซีติน (Triacetin)

ไทเทเนียมไดออกไซด์ (Titanium dioxide) (E171)

แมโครกอล (Macrogol) (โพลีเอทิลีนไกลคอล [polyethylene glycol, PEG] 3000)

ไอรอนออกไซด์เรด (Iron oxide red) (E172)

ไอรอนออกไซด์เยลโลว (Iron oxide yellow) (E172)

อินดีโกคาร์มีนอะลูมิเนียมเลค (Indigo carmine aluminium lake) (FD&C Blue #2) (E132)

ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มี

อายุของยา

ดูวันที่หมดอายุบนบรรจุภัณฑ์ด้านนอก

สภาวะในการเก็บรักษา

ห้ามเก็บไว้ที่อุณหภูมิสูงกว่า 30°C ปกป้องจากความชื้น

เก็บให้พ้นจากสายตาและมือเด็ก

14.3 ลักษณะของภาชนะบรรจุและสิ่งบรรจุ

แผงยาบลิสเตอร์อะลูมิเนียม/อะลูมิเนียมที่แบ่งเป็นช่องซึ่งบรรจุยา 7 เม็ด แต่ละกล่องมียาเม็ดเคลือบฟิล์ม 1x7, 2x7, 3x7 และ 4x7 เม็ดต่อกล่อง

อาจมีการวางตลาดไม่ครบทุกขนาดบรรจุ

ข้อแนะนำในการใช้และการจัดการ

ไม่มีข้อกำหนดพิเศษ

ข้อแนะนำสำหรับการกำจัด

ผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ไม่ได้ใช้หรือวัสดุที่เป็นของเสียใด ๆ ควรถูกกำจัดตามข้อกำหนดในท้องถิ่น

ผลิตโดย

Janssen-Cilag S.p.A., Latina ประเทศอิตาลี

เลขทะเบียนตำรับยา

ยาริโซลอร์ขนาด 1 มิลลิกรัม: 1C 61/55 (N)

ยาริโซลอร์ขนาด 2 มิลลิกรัม: 1C 62/55 (N)

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

ยาริโซลอร์ขนาด 1 มิลลิกรัม

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาคั้งแรก: 18 กรกฎาคม 2555

การอนุมัติการปล่อยผ่าน SMP: 30 ธันวาคม 2558

ยาริโซลอร์ขนาด 2 มิลลิกรัม

วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาครั้งแรก: 18 กรกฎาคม 2555

การอนุมัติการปล่อยผ่าน SMP: 30 ธันวาคม 2558

วันที่แก้ไขข้อความ

10 พฤษภาคม 2564 (CCDS v.19 ธันวาคม 2562)

นำเข้าโดย

บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด

106 หมู่ 4 นิคมอุตสาหกรรมลาดกระบัง

ถนนฉลองกรุง แขวงลำปลาทิว เขตลาดกระบัง

กรุงเทพฯ 10520

โทรศัพท์: 02-792-7200

โทรสาร: 02-792-7222

คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

ห้ามใช้เมื่อมีอาการปวดท้องหรือคลื่นไส้อาเจียน