

เอกสารกำกับยาภาษาไทยสำหรับแพทย์

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

1.1 ชื่อยา

อินวีก้า ซัสเทนนา®

1.2 ความแรง

อินวีก้า ซัสเทนนา® (พาลิเพอริโดน 25 มิลลิกรัม ในรูป พาลิเพอริโดน พาลมิเตท 39 มิลลิกรัม)

อินวีก้า ซัสเทนนา® (พาลิเพอริโดน 50 มิลลิกรัม ในรูป พาลิเพอริโดน พาลมิเตท 78 มิลลิกรัม)

อินวีก้า ซัสเทนนา® (พาลิเพอริโดน 75 มิลลิกรัม ในรูป พาลิเพอริโดน พาลมิเตท 117 มิลลิกรัม)

อินวีก้า ซัสเทนนา® (พาลิเพอริโดน 100 มิลลิกรัม ในรูป พาลิเพอริโดน พาลมิเตท 156 มิลลิกรัม)

อินวีก้า ซัสเทนนา® (พาลิเพอริโดน 150 มิลลิกรัม ในรูป พาลิเพอริโดน พาลมิเตท 234 มิลลิกรัม)

1.3 รูปแบบยา

น้ำยาแขวนตะกอนชนิดออกฤทธิ์นาน สำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสําคัญ

2.1 ส่วนประกอบตัวยาสําคัญ

พาลิเพอริโดน พาลมิเตท (Paliperidone palmitate)

2.2 ปริมาณตัวยาสําคัญ

อินวีก้า ซัสเทนนาประกอบด้วย พาลิเพอริโดน 25, 50, 75, 100 หรือ 150 มิลลิกรัม (ในรูป พาลิเพอริโดน พาลมิเตท 39, 78, 117, 156 หรือ 234 มิลลิกรัม ตามลำดับ)

ชื่อทางเคมีคือ (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-α]pyrimidin-9-yl hexadecanoate

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

น้ำยาแขวนตะกอนชนิดออกฤทธิ์นานบรรจุในเข็มฉีดยาพร้อมฉีดยา น้ำยาแขวนตะกอนในหลอดมีสีขาวหรือสีขาวนวล

สำหรับสารปรุงแต่งยา ดูหัวข้อ 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

ยาอินวีกา ซัสเทนนามีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคจิตเภทและสำหรับป้องกันการเกิดอาการกลับเป็นซ้ำของโรคจิตเภท

ยาอินวีกา ซัสเทนนามีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์ โดยใช้เป็นยาเดี่ยว และใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยาควบคุมอารมณ์ (Mood Stabilizers) หรือยารักษาอาการโรคซึมเศร้า (Antidepressants)

4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานหรือยา ริสเพอริโดนชนิดรับประทานหรือชนิดฉีดมาก่อน แนะนำให้ทำการศึกษาความสามารถในการทนต่อยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานหรือริสเพอริโดน ชนิดรับประทานก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาอินวีกา ซัสเทนนา

ขนาดยา

โรคจิตเภท: ขนาดของยาอินวีกา ซัสเทนนาที่แนะนำสำหรับการเริ่มต้นการรักษา คือ 150 มิลลิกรัม ในการรักษาวันที่ 1 และ 100 มิลลิกรัม หลังจากฉีดเข็มแรกหนึ่งสัปดาห์ การฉีดยาทั้งสองครั้งให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอย

ขนาดยาที่แนะนำเพื่อใช้ควบคุมอาการต่อจากนั้น คือ 75 มิลลิกรัม ทุก 1 เดือน ผู้ป่วยบางรายอาจได้รับประโยชน์จากขนาดยาที่ต่ำหรือสูงกว่าในช่วงขนาดยาที่แนะนำ 25-150 มิลลิกรัม ขึ้นอยู่กับความสามารถในการทนต่อยาและ/หรือประสิทธิผลในผู้ป่วยแต่ละราย หลังจากการให้ยาเริ่มต้น 2 เข็มแรกแล้ว เข็มต่อไปซึ่งฉีดเดือนละครั้งสามารถฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยหรือกล้ามเนื้ออกเดียวก็ได้

โรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์: ขนาดของยาอินวีกา ซัสเทนนาที่แนะนำสำหรับการเริ่มต้นการรักษา คือ 150 มิลลิกรัม ในการรักษาวันที่ 1 และ 100 มิลลิกรัม หลังจากฉีดเข็มแรกหนึ่งสัปดาห์ การฉีดยาทั้งสองครั้งให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอย ขนาดยาที่แนะนำเพื่อใช้ควบคุมอาการสำหรับแต่ละเดือน อยู่ในช่วงขนาดยา 50-150 มิลลิกรัม โดยปรับขนาดยาตามความสามารถในการทนต่อยา และ/หรือประสิทธิผลของขนาดยาที่มีอยู่ ไม่มีการศึกษาการใช้ขนาดยา 25 มิลลิกรัม ในการรักษาโรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์ หลังจากการให้ยาเริ่มต้น 2 เข็มแรกแล้ว เข็มต่อไปซึ่งฉีดเดือนละครั้งสามารถฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยหรือกล้ามเนื้ออกเดียวก็ได้

การปรับขนาดยาสำหรับรักษาระดับการรักษาอาจทำเป็นรายเดือน เมื่อทำการปรับขนาดยาควรพิจารณาถึงลักษณะรูปแบบการปลดปล่อยของยาอินวีกา ซัสเทนนาที่มีการปลดปล่อยนาน (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) ซึ่งอาจทำให้ผลสูงสุดของการปรับขนาดยาอาจยังไม่เกิดขึ้นให้เห็นในเวลาหลายเดือน

การไม่ได้รับยาตามที่กำหนด

การหลีกเลี่ยงการลืมฉีดยา แนะนำว่าควรให้ยาอินวีกา ซัสเทนนาเข็มที่สองของการเริ่มต้นการรักษาห่างจากเข็มแรก 1 สัปดาห์ เพื่อไม่ให้พลาดการฉีดยา ผู้ป่วยอาจจะได้รับยาเข็มที่สองเร็วขึ้นหรือช้ากว่า 4 วัน

จากกำหนดนัด 1 สัปดาห์นี้ก็ได้ การฉีดยาในครั้งที่ 3 และครั้งต่อ ๆ ไปซึ่งกำหนดฉีดเดือนละครั้งนั้น ผู้ป่วยอาจได้รับการฉีดยาก่อนหรือหลังกำหนดนัดได้ 7 วัน จากกำหนดนัด 1 เดือนนี้

หากไม่ได้รับยาอินรีก้า ชัสเทนนาเข็มที่สองในวันที่กำหนด (1 สัปดาห์ $\pm$ 4 วัน) แนะนำให้เริ่มให้ยาในขนาดแนะนำใหม่โดยขึ้นกับเวลาที่ผ่านไปตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับยาครั้งแรก

การไม่ได้รับยาครั้งที่ 2 (น้อยกว่า 4 สัปดาห์ หลังจากได้รับการฉีดยาครั้งแรก) หากเวลาที่ผ่านไปน้อยกว่า 4 สัปดาห์ตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับการฉีดยาครั้งแรก ผู้ป่วยควรได้รับการฉีดยาครั้งที่ 2 ในขนาดยา 100 มิลลิกรัม ในทันทีที่ทำได้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอย ควรฉีดยาอินรีก้า ชัสเทนนาครั้งที่ 3 ในขนาดยา 75 มิลลิกรัม โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยหรือกล้ามเนื้อกลูเตียสในสัปดาห์ที่ 5 หลังจากการฉีดยาครั้งแรก (โดยไม่คำนึงถึงเวลาของการฉีดยาครั้งที่ 2) หลังจากนั้นควรรอบของการฉีดยาตามปกติในแต่ละเดือนไม่ว่าโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยหรือกล้ามเนื้อกลูเตียสในขนาด 25 มิลลิกรัม ถึง 150 มิลลิกรัม ซึ่งขึ้นอยู่กับความสามารถในการทนต่อยาและ/หรือประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยแต่ละราย

การไม่ได้รับยาครั้งที่ 2 (4 - 7 สัปดาห์ หลังจากได้รับการฉีดยาครั้งแรก) หากเวลาที่ผ่านไป 4 ถึง 7 สัปดาห์ตั้งแต่วันที่ฉีดยาอินรีก้า ชัสเทนนาครั้งแรก ให้ฉีดยา 2 เข็ม ในขนาดยา 100 มิลลิกรัม โดยวิธีการดังนี้: ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยทันทีที่ทำได้ ตามด้วยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยใน 1 สัปดาห์ถัดมา แล้วจึงเริ่มรอบของการฉีดยาตามปกติในแต่ละเดือนไม่ว่าโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยและ/หรือกล้ามเนื้อกลูเตียสในขนาด 25 มิลลิกรัม ถึง 150 มิลลิกรัม ซึ่งขึ้นอยู่กับความสามารถในการทนต่อยาและ/หรือประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยแต่ละราย

การไม่ได้รับยาครั้งที่ 2 (มากกว่า 7 สัปดาห์ หลังจากได้รับการฉีดยาครั้งแรก) หากเวลาที่ผ่านไปมากกว่า 7 สัปดาห์ตั้งแต่วันที่ฉีดยาอินรีก้า ชัสเทนนาครั้งแรก ให้ฉีดยาเริ่มแรกตามที่กล่าวไว้ด้านบนสำหรับการฉีดยาเข็มแรก

การไม่ได้รับยาเพื่อใช้ควบคุมอาการ (1 เดือนถึง 6 สัปดาห์) หลังจากเริ่มการรักษา รอบการฉีดยาอินรีก้า ชัสเทนนาที่แนะนำ คือ เดือนละครั้ง ถ้าไม่ได้รับยาภายในเวลาน้อยกว่า 6 สัปดาห์ตั้งแต่การฉีดยาในครั้งสุดท้าย ให้ยาในขนาดเดิมที่เคยให้ก่อนหน้านี้ในทันทีที่ทำได้เพื่อคงระดับการรักษา ตามด้วยการฉีดยาเดือนละครั้ง

การไม่ได้รับยาเพื่อใช้ควบคุมอาการ (มากกว่า 6 สัปดาห์ถึง 6 เดือน) ถ้าไม่ได้รับยาเป็นเวลามากกว่า 6 สัปดาห์ตั้งแต่การฉีดยาอินรีก้า ชัสเทนนาในครั้งสุดท้าย แนะนำให้ทำดังต่อไปนี้

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเพื่อควบคุมอาการในขนาดยา 25 ถึง 100 มิลลิกรัม

1. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยในทันทีที่ทำได้ ในขนาดยาที่ผู้ป่วยเคยได้รับเพื่อคงระดับการรักษา
2. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยอีกครั้ง (ในขนาดเดียวกัน) หนึ่งสัปดาห์หลังจากนั้น (วันที่ 8)
3. ให้ยาทางกล้ามเนื้อเดลตอยหรือกล้ามเนื้อกลูเตียสในทุกสัปดาห์ 1 เดือนตามปกติ โดยให้ยาในช่วงขนาดยา 25-150 มิลลิกรัม ขึ้นอยู่กับความสามารถในการทนต่อยาและ/หรือประสิทธิภาพในผู้ป่วยแต่ละราย

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาเพื่อควบคุมอาการในขนาดยา 150 มิลลิกรัม

1. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยในทันทีที่ทำได้ ในขนาดยา 100 มิลลิกรัม

2. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลออยอีกครั้ง หนึ่งสัปดาห์หลังจากนั้น (วันที่ 8) ในขนาดยา 100 มิลลิกรัม
3. ให้ยาทางกล้ามเนื้อเดลออยหรือกล้ามเนื้อกลูเตียสในทุกอวัยวะ 1 เดือนตามปกติ โดยให้ยาในช่วงขนาดยา 25-150 มิลลิกรัม ขึ้นอยู่กับความสามารถในการทนต่อยาและ/หรือประสิทธิผลในผู้ป่วยแต่ละราย

การไม่ได้รับยาเพื่อใช้ควบคุมอาการ (มากกว่า 6 เดือน) ถ้าเวลาผ่านไปมากกว่า 6 เดือนตั้งแต่การฉีดยาอินริกา ซัสเทนนาในครั้งสุดท้าย เริ่มให้ยาตามที่อธิบายไว้สำหรับขนาดยาอินริกา ซัสเทนนาที่แนะนำสำหรับการให้ขนาดยาเริ่มต้นที่อยู่ด้านบน

ข้อมูลการบริหารยา

อินริกา ซัสเทนนาใช้สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น ฉีดอย่างช้าๆ ลึกเข้าไปในกล้ามเนื้อ ควรใช้ความระมัดระวังไม่ให้ฉีดเข้าหลอดเลือดโดยไม่ตั้งใจ ในการฉีดแต่ละครั้งควรได้รับการฉีดโดยบุคลากรทางการแพทย์ การใช้ยาควรฉีดเพียงครั้งเดียว ไม่ควรแบ่งฉีด ห้ามให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือเข้าใต้ผิวหนัง

ขนาดเข็มฉีดยาที่แนะนำสำหรับการให้ยาอินริกา ซัสเทนนาเข้ากล้ามเนื้อเดลออยกำหนดโดยน้ำหนักตัวของผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 90 กิโลกรัม (มากกว่าหรือเท่ากับ 200 ปอนด์) แนะนำให้ใช้เข็มฉีดยาขนาด 1½ นิ้ว เบอร์ 22 สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 90 กิโลกรัม (น้อยกว่า 200 ปอนด์) แนะนำให้ใช้เข็มฉีดยาขนาด 1 นิ้ว เบอร์ 23 การฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลออยควรฉีดสลับกันระหว่างกล้ามเนื้อเดลออยทั้งสองข้าง

ขนาดเข็มฉีดยาที่แนะนำสำหรับการให้ยาอินริกา ซัสเทนนาเข้ากล้ามเนื้อกลูเตียสคือเข็มฉีดยาขนาด 1½ นิ้ว เบอร์ 22 ควรฉีดที่บริเวณส่วนนอกด้านบนของกล้ามเนื้อกลูเตียส การฉีดเข้ากล้ามเนื้อกลูเตียสควรฉีดสลับกันระหว่างกล้ามเนื้อกลูเตียสทั้งสองข้าง

เนื่องจากยาพาลีเพอริโดน เป็นเมแทบอลิท์หลักที่ออกฤทธิ์ของยา ริสเพอริโดน จึงควรระมัดระวังเมื่อต้องให้ยาอินริกา ซัสเทนนาพร้อมกับยา ริสเพอริโดน หรือยา พาลีเพอริโดน ชนิดรับประทานเป็นเวลานาน ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยในการใช้ยาอินริกา ซัสเทนนาพร้อมกับยาอื่น ๆ ที่ใช้รักษาโรคจิตเวชยังมีจำกัด

กลุ่มประชากรพิเศษ

เด็ก (อายุน้อยกว่า 18 ปี)

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาอินริกา ซัสเทนนาในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี

ผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป)

โดยทั่วไปขนาดยาที่แนะนำของยาอินริกา ซัสเทนนาสำหรับผู้ป่วยสูงอายุซึ่งมีการทำงานของไตปกติคือเท่ากับขนาดที่ใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่าซึ่งมีการทำงานของไตปกติ เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุอาจมีการทำงานของไตลดลง ดูหัวข้อ *ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง* ด้านล่างสำหรับคำแนะนำเกี่ยวกับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษายาอินรีก้า ซัสเทนนาอย่างเป็นระบบในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย (ค่า creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 50 ถึง น้อยกว่า 80 มิลลิลิตรต่อนาที) ขนาดยาเริ่มต้นของยาอินรีก้า ซัสเทนนาที่แนะนำ คือ 100 มิลลิกรัม ในการรักษาวันที่ 1 และ 75 มิลลิกรัม หลังจากเข็มแรก 1 สัปดาห์ การให้ทั้ง 2 ครั้งให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลออย หลังจากนั้นตามด้วยการฉีดขนาด 50 มิลลิกรัม เดือนละครั้ง เข้ากล้ามเนื้อเดลออยหรือกล้ามเนื้อกลูเตียส โดยปรับขนาดยาในช่วง 25 ถึง 100 มิลลิกรัม ขึ้นอยู่กับความสามารถในการทนต่อยาและ/หรือประสิทธิภาพในผู้ป่วย

ไม่แนะนำให้ใช้ยาอินรีก้า ซัสเทนนาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องขั้นปานกลางหรือรุนแรง (ค่า creatinine clearance น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษายาอินรีก้า ซัสเทนนาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จากการศึกษายาพาลีเพอริโดน ชนิดรับประทาน ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลาง ยังไม่มีการศึกษา ยาพาลีเพอริโดน ในผู้ป่วยที่ไตบกพร่องขั้นรุนแรง (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

ประชากรกลุ่มอื่นๆ

ไม่มีการแนะนำให้ปรับขนาดยาอินรีก้า ซัสเทนนาตามเพศ เชื้อชาติ หรือสถานะการสูบบุหรี่ (สำหรับสตรีตั้งครรภ์และสตรีให้นมบุตร ดูหัวข้อ 4.6 การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร)

การเปลี่ยนจากยาต้านโรคจิตชนิดอื่น

ไม่มีการรวบรวมข้อมูลอย่างเป็นระบบในการเปลี่ยนการใช้ยาในผู้ป่วยโรคจิตเภทหรือผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์จากยาต้านโรคจิตชนิดอื่น มาใช้ยาอินรีก้า ซัสเทนนา หรือข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการใช้ร่วมกับยาต้านโรคจิตชนิดอื่น สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา พาลีเพอริโดน ชนิดรับประทาน หรือ ริสเพอริโดน ชนิดรับประทานหรือชนิดฉีดมาก่อน ควรตรวจดูความทนต่อยา พาลีเพอริโดน ชนิดรับประทาน หรือ ริสเพอริโดน ชนิดรับประทานก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยาอินรีก้า ซัสเทนนา (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา)

ยาต้านโรคจิตชนิดรับประทานที่มีการใช้มาก่อนสามารถหยุดได้ทันที หรือ ค่อยๆหยุดเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาอินรีก้า ซัสเทนนา ควรเริ่มการให้ยาอินรีก้า ซัสเทนนาตามที่กล่าวไว้ในส่วนแรกในหัวข้อ ขนาดยาและการบริหารยา

เมื่อมีการเปลี่ยนยาในผู้ป่วยที่มีระดับยาคงที่จากการใช้ยาต้านโรคจิตชนิดฉีดออกฤทธิ์นาน ให้เริ่มรักษาด้วยยาอินรีก้า ซัสเทนนาตามตารางการฉีดขนาดครั้งถัดไป แล้วควรให้ยาอินรีก้า ซัสเทนนาต่อเนื่องในรอบทุกเดือน ไม่จำเป็นต้องให้ยาขนาดเริ่มต้นในช่วงสัปดาห์ที่ 1 ตามที่กล่าวไว้ในส่วนแรกในหัวข้อ ขนาดยาและการบริหารยา

ผู้ป่วยที่มีอาการคงที่จากการได้รับยาเม็ดพาลีเพอริโดนชนิดออกฤทธิ์นานในขนาดยาต่างๆ สามารถที่จะได้รับผลการรักษาให้มีระดับยาคงที่ที่คล้ายกันได้ระหว่างการรักษาเพื่อควบคุมอาการด้วยยาอินรีก้า ซัสเทนนาในขนาดยาแต่ละเดือนตามที่บรรยายไว้ใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1: ขนาดของยาเม็ดพาลิเพอริโดนชนิดออกฤทธิ์นาน และ ยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนา ที่เทียบเท่ากันในการได้รับยาพาลิเพอริโดน โดยระดับยาคงที่ในระหว่างการรักษาเพื่อควบคุมอาการ

รูปแบบเภสัชภัณฑ์	ขนาดยาเม็ดพาลิเพอริโดนชนิดออกฤทธิ์นานที่ได้รับมาก่อน	อินวีร์ก้า ซัสเทนนาชนิดฉีด
ความถี่ของการบริหารยา	วันละ 1 ครั้ง	1 ครั้ง ทุก 4 สัปดาห์
ขนาดยา (มิลลิกรัม)	3 มิลลิกรัม 6 มิลลิกรัม 9 มิลลิกรัม 12 มิลลิกรัม	ขนาดเทียบเท่า 25-50 มิลลิกรัม ขนาดเทียบเท่า 75 มิลลิกรัม ขนาดเทียบเท่า 100 มิลลิกรัม ขนาดเทียบเท่า 150 มิลลิกรัม

ผู้ป่วยที่มีอาการคงที่จากการได้รับยาฉีดพาลิเพอริโดนในขนาดยาต่างๆ สามารถที่จะได้รับผลการรักษาให้มีระดับยาคงที่ที่คล้ายกันได้ระหว่างการรักษาเพื่อควบคุมอาการด้วยยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนาในขนาดยาแต่ละเดือนตามที่บรรยายไว้ใน ตารางที่ 2

ตารางที่ 2: ขนาดของยาฉีดพาลิเพอริโดน และ ยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนา ที่ต้องการสำหรับคงระดับยาที่ออกฤทธิ์ใกล้เคียงกันที่ระดับยาที่คงที่

ขนาดยาริสเพอริโดนที่ได้รับมาก่อน	ยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนาชนิดฉีด
25 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์	ขนาดเทียบเท่า 50 มิลลิกรัม ทุกเดือน
37.5 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์	ขนาดเทียบเท่า 75 มิลลิกรัม ทุกเดือน
50 มิลลิกรัม ทุก 2 สัปดาห์	ขนาดเทียบเท่า 100 มิลลิกรัม ทุกเดือน

การหยุดยาด้านโรคจิตที่ได้รับมาก่อนนั้นควรทำอย่างเหมาะสมตามข้อมูลที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา หากมีการหยุดยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนา ควรพิจารณาถึงคุณสมบัติในการออกฤทธิ์นานของยาด้วย ดังเช่นที่มีการแนะนำในการใช้ยาด้านโรคจิตชนิดอื่น ควรมีการประเมินเป็นระยะถึงความจำเป็นที่จะต้องมีการให้ยารักษาอาการ extrapyramidal (EPS) ที่เป็นอยู่

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนาในผู้ป่วยที่เคยพบภาวะภูมิไวเกินต่อยา พาลิเพอริโดน หรือส่วนประกอบใดๆ ในสูตรตำรับ เนื่องจากยา พาลิเพอริโดน เป็นเมแทบอลิท์ที่ออกฤทธิ์ของตัวยาริสเพอริโดน จึงห้ามใช้

ในผู้ป่วยที่เคยพบภาวะภูมิไวเกินต่อยา ริสเพอริโดน

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

Neuroleptic Malignant Syndrome

มีรายงานว่าเกิด Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) ซึ่งมีลักษณะอาการได้แก่ ภาวะตัวร้อน กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานไม่คงที่ สติสัมปชัญญะเปลี่ยนแปลง และระดับของ เอนไซม์ creatinine phosphokinase ในซีรัมเพิ่มขึ้น จากการให้ยาต้านโรคจิตรวมถึงยา พาลิเพอริโดน อาการแสดงทางคลินิกอื่นๆ อาจรวมถึงการมีไมโอโกลบินในปัสสาวะ (เกิดการสลายของกล้ามเนื้อลาย) และภาวะไตวายเฉียบพลัน ถ้าผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงว่าเกิด NMS ควรหยุดยาต้านโรคจิตทุกชนิดรวมถึงยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนา

Tardive Dyskinesia/extrapyramidal symptoms

ยาที่มีคุณสมบัติต้านตัวรับโดปามีนเกี่ยวข้องกับการเหนี่ยวนำให้เกิด tardive dyskinesia ซึ่งมีลักษณะคือการเคลื่อนไหวเป็นจังหวะที่ไม่สามารถควบคุมได้ โดยส่วนใหญ่จะเกี่ยวกับลิ้น และ/หรือ ใบหน้า ถ้าอาการและอาการแสดงของ tardive dyskinesia ปรากฏขึ้น ควรพิจารณาหยุดยาต้านโรคจิตทุกชนิดรวมถึงยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนา

Extrapyramidal symptoms และ ยากลุ่ม psychostimulants

ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับทั้งยากลุ่ม psychostimulants (เช่น methylphenidate) และพาลิเพอริโดนร่วมกันเนื่องจากอาจเกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของร่างกาย (Extrapyramidal symptoms) เมื่อทำการปรับยาตัวใดตัวหนึ่งหรือทั้งสองชนิด ควรพิจารณาค่อยๆ ถอนยาตัวใดตัวหนึ่งหรือทั้งสองชนิดทีละน้อย (ดูหัวข้อ 4.5 *อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ*)

ผลต่อ ช่วงของ QT Interval

เช่นเดียวกับยาต้านโรคจิตชนิดอื่นๆ ควรใช้ความระมัดระวังเมื่อให้ยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาในผู้ป่วยที่มีประวัติหัวใจเต้นผิดปกติ ในผู้ป่วยที่มีช่วง QT ยาวมาตั้งแต่กำเนิด และเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ทราบว่าจะทำให้ช่วง QT นานขึ้น (ดูหัวข้อ 5.1 *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์: ผลต่อช่วง QT/QTc และสรีรวิทยาไฟฟ้าของหัวใจ*)

ภาวะภูมิไวเกิน

แม้ว่าผู้ป่วยจะควรได้รับการทดสอบความสามารถในการทนต่อยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานหรือ ริสเพอริโดน ชนิดรับประทานก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนา ยังสามารถพบรายงานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้รุนแรงเฉียบพลัน (anaphylactic reactions) ในอัตราที่น้อยมากหลังการวางจำหน่ายแล้วในผู้ป่วยที่สามารถทนต่อยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานหรือ ริสเพอริโดน ชนิดรับประทานมาก่อน (ดูหัวข้อ 4.2 *ขนาดยาและวิธีการบริหารยา* และ 4.8 *อาการไม่พึงประสงค์*)

หากเกิดภาวะภูมิไวเกินขึ้น หยุดใช้ยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนา เริ่มการรักษาแบบประคับประคองอย่างเหมาะสม และติดตามผู้ป่วยจนอาการและอาการแสดงหายไป (ดูหัวข้อ 4.3 *ข้อห้ามใช้* และ 4.8 *อาการไม่พึงประสงค์*)

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและโรคเบาหวาน

มีรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง โรคเบาหวาน และการกำเริบของโรคเบาหวานที่เป็นอยู่ระหว่างการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนา การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical กับความผิดปกติของระดับกลูโคสเป็นเรื่องที่ซับซ้อน เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยโรคจิตเภทหรือ

ผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์จะมีความเสี่ยงพื้นฐานในการเป็นโรคเบาหวานเพิ่มขึ้น และยังพบอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานเพิ่มสูงขึ้นในประชากรทั่วไป จากเหตุผลดังกล่าวที่เป็นตัวแปรกวน (confounder) ทำให้ไม่สามารถเข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะน้ำตาลในเลือดสูงได้อย่างกระจ่างชัด ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical รวมถึงยาอินรีก้า ชัสเทนนาจึงควรได้รับการเฝ้าติดตามอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและโรคเบาหวาน (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

ภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

พบภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากการใช้ยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical จึงแนะนำให้ทำการเฝ้าติดตามน้ำหนักตัว

ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ

ยา พาลิเพอริโดน อาจเหนี่ยวนำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถในผู้ป่วยบางรายโดยขึ้นกับฤทธิ์ในการยับยั้งตัวรับแอลฟา ควรให้ยาอินรีก้า ชัสเทนนาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อน (เช่น หัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การนำไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ) โรคหลอดเลือดสมอง หรือสภาวะที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดความดันโลหิตต่ำ (เช่น ภาวะการขาดน้ำ ปริมาตรสารน้ำในร่างกายต่ำ และการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต)

การชัก

เช่นเดียวกับยาต้านโรคจิตชนิดอื่นๆ ควรใช้ยาอินรีก้า ชัสเทนนาด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดการชักหรือหรือสภาวะอื่นๆ ที่ส่งผลในการลดระดับกันของการชัก (seizure threshold)

ผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อม

ยังไม่มีการศึกษายาอินรีก้า ชัสเทนนาในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อม

การเสียชีวิตโดยรวม

ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta analysis) ของการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมจำนวน 17 การศึกษา ผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical ชนิดอื่นๆ รวมถึง ริสเพอริโดน (risperidone) แอริพิพราโซล (aripiprazole) โอลานซาพิน (olanzapine) และ คิวทิเอพิน (quetiapine) มีความเสี่ยงของการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ริสเพอริโดน การเสียชีวิตอยู่ที่ 4% เทียบกับ 3.1% สำหรับยาหลอก

เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของหลอดเลือดสมอง

ในการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคสมองเสื่อมซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตกลุ่ม atypical รวมถึง ริสเพอริโดน แอริพิพราโซล และโอลานซาพิน มีอุบัติการณ์ของการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของหลอดเลือดสมอง (โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident) และภาวะการขาดเลือดชั่วคราว) รวมถึงการเสียชีวิตที่สูงขึ้น เมื่อเทียบกับยาหลอก

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Leukopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia) และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระดับรุนแรง (Agranulocytosis)

มีรายงานเหตุการณ์ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระดับรุนแรงจากการใช้ยาต้านโรคจิตรวมถึงยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนา ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำระดับรุนแรงมีรายงานการเกิดน้อยมาก (พบในผู้ป่วยน้อยกว่า 1 ใน 10000 ราย) ระหว่างการเฝ้าติดตามหลังการวางตลาด

ผู้ป่วยที่มีประวัติมีปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกหรือมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ/ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำจากการเหนี่ยวนำของยาควรได้รับการเฝ้าติดตามในช่วง 2-3 เดือนแรกของการรักษา และควรพิจารณาหยุดยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาทันทีเมื่อพบว่าผู้ป่วยมีปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกโดยไม่มีสาเหตุจากปัจจัยอื่น

ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกควรได้รับการเฝ้าติดตามอย่างระมัดระวังในด้านการติดเชื้อหรืออาการแสดงหรืออาการอื่นๆ ของการติดเชื้อ และให้การรักษาทันทีหากมีอาการแสดงหรืออาการใดๆ เกิดขึ้น ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอย่างรุนแรง (absolute neutrophil count น้อยกว่า 1×10^9 ต่อลิตร) ควรหยุดยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาและควรได้รับการติดตามปริมาณเม็ดเลือดขาวจนกระทั่งกลับมาเป็นปกติ

ภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism)

มีรายงานการเกิดภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism, VTE) จากการใช้ยาต้านโรคจิต เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตมักมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ VTE จึงควรหาปัจจัยเสี่ยงที่เป็นไปได้ทั้งหมดต่อการเกิดภาวะ VTE ทั้งก่อนและระหว่างการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนา และใช้มาตรการป้องกันปัจจัยเสี่ยงเหล่านั้น

โรคพาร์กินสันและโรคสมองเสื่อมที่มี Lewy Bodies (Dementia with Lewy Bodies)

แพทย์ควรเปรียบเทียบระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์ที่เกิดจากการสั่งจ่ายยาต้านโรคจิตรวมถึงยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาให้แก่ผู้ป่วยโรคพาร์กินสันและภาวะโรคสมองเสื่อมที่มี Lewy Bodies (DLB) เนื่องจากทั้งสองกลุ่มอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด Neuroleptic Malignant Syndrome เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับมีความไวต่อยาต้านโรคจิตเพิ่มขึ้น สิ่ง que แสดงถึงการเพิ่มขึ้นของความไวต่อยานี้ คือ อาการสับสน ความรู้สึกตัวลดลง การเปลี่ยนท่าที่ไม่มั่นคงโดยมีการหกล้มบ่อย และอาการผิดปกติของระบบ extrapyramidal

ภาวะองคชาตแข็งค้าง

มีรายงานว่ายาที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งตัวรับแอลฟาอะดรีเนอร์จิกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะองคชาตแข็งค้าง มีรายงานของการเกิดภาวะองคชาตแข็งค้างจากยา พาลิเพอริโดน ในระหว่างการเฝ้าติดตามภายหลังที่ยาออกสู่ท้องตลาด (ดูหัวข้อ 4.8 อาการอันไม่พึงประสงค์)

การควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย

การขัดขวางความสามารถของร่างกายในการลดอุณหภูมิแกนของร่างกายอาจมีสาเหตุมาจากยาต้านโรคจิต แนะนำให้มีการดูแลที่เหมาะสมเมื่อมีการสั่งจ่ายยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาให้แก่ผู้ป่วยที่กำลังจะประสบกับ

สภาวะซึ่งอาจทำให้ร่างกายมีอุณหภูมิสูงขึ้น เช่น การออกกำลังกายอย่างหนัก การสัมผัสกับความร้อนสูง การได้รับยากลุ่ม anticholinergic ร่วมด้วย หรือกำลังอยู่ในภาวะขาดน้ำ

ฤทธิ์ในการแก้อาเจียน

พบฤทธิ์ในการต้านการอาเจียนในการศึกษาขั้นพรีคลินิกด้วยยา พาลิเพอริโดน ถ้าผลดังกล่าวนี้เกิดขึ้นกับมนุษย์อาจจะบดบังอาการและอาการแสดงของการได้รับยาเกินขนาดของยาบางชนิดหรือของสภาวะบางอย่าง เช่น ลำไส้อุดตัน กลุ่มอาการเรย์ซินโดรม (Reye's syndrome) และเนื้องอกที่สมอง

การบริหารยา

ต้องใช้ความระมัดระวังเพื่อหลีกเลี่ยงการฉีดยาอินทรีก้า ชัสเทนนาเข้าสู่หลอดเลือดโดยไม่ตั้งใจ

กลุ่มอาการม่านต่าย้วยในขณะผ่าตัด (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)

พบอาการม่านต่าย้วยในขณะผ่าตัด (Intraoperative Floppy Iris Syndrome, IFIS) ระหว่างการผ่าตัดต้อกระจกในผู้ป่วยที่ได้รับยาซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งตัวรับแอลฟา_{1a}-อะดรีเนอร์จิก เช่นยาอินทรีก้า ชัสเทนนา (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์)

IFIS อาจเพิ่มความเสี่ยงเกี่ยวกับอาการแทรกซ้อนของตาในระหว่างและหลังการผ่าตัดได้ ควรแจ้งให้จักษุแพทย์ทราบก่อนการผ่าตัดว่าขณะนี้มีการใช้ยาหรือได้เคยใช้ยาที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งตัวรับแอลฟา_{1a}-อะดรีเนอร์จิก ยังไม่มีข้อมูลเรื่องประโยชน์ที่จะได้รับการจากการหยุดยาที่มีฤทธิ์ในการปิดกั้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา₁ ก่อนการผ่าตัดต้อกระจกและต้องพิจารณาเทียบกับความเสี่ยงในการหยุดการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตด้วย

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ

แนะนำให้ใช้ความระมัดระวังเมื่อสั่งจ่ายยาอินทรีก้า ชัสเทนนาร่วมกับยาที่ทำให้ช่วง QT นานขึ้น

เนื่องจากยา พาลิเพอริโดน พาลมิเดท ถูกไฮโดรไลซ์ไปเป็นยา พาลิเพอริโดน (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) ควรนำผลจากการศึกษาของยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานมาพิจารณาเพื่อประเมินโอกาสในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

ผลของยาอินทรีก้า ชัสเทนนาต่อยาอื่น

ยา พาลิเพอริโดน ไม่น่าที่จะทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกกับยาที่ถูกเมแทบอลิซ์โดย cytochrome P-450 isozymes การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ในไมโครโซมของตับของมนุษย์แสดงว่ายา พาลิเพอริโดน ไม่ได้ยับยั้งเมแทบอลิซึมของยาที่ถูกเมแทบอลิซ์โดย cytochrome P-450 isozymes รวมถึง CYP1A2 CYP2A6 CYP2C8/9/10 CYP2D6 CYP2E1 CYP3A4 และ CYP3A5 ดังนั้น ยา พาลิเพอริโดน ไม่น่าที่จะยับยั้งการขจัดของยาซึ่งถูกเมแทบอลิซ์โดยวิถีการเกิดเมแทบอลิซึมเหล่านี้ในด้านที่เกี่ยวข้องกับทางคลินิก ยาพาลิเพอริโดน ไม่น่าที่จะมีคุณสมบัติในการเหนี่ยวนำเอนไซม์

ยา พาลิเพอริโดน ที่ความเข้มข้นสูง ๆ เป็นตัวยับยั้งมีฤทธิ์อย่างอ่อนของ P-glycoprotein (P-gp) ไม่มีข้อมูลในการศึกษาในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) และความสัมพันธ์ในเชิงคลินิกก็ยังไม่เป็นที่ทราบ

เนื่องจากยาพาลิเพอริโดนมีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (ดูหัวข้อ 4.8 *อาการไม่พึงประสงค์*) ควรใช้ยาอินริกา ชัสเทนนาด้วยความระมัดระวังในการให้ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางและแอลกอฮอล์ ยา พาลิเพอริโดน อาจต้านฤทธิ์ของยา เลโวโดปา และสารอื่นๆ ที่มีฤทธิ์เหมือนกับ โดพามีน

เนื่องจากยาสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ (ดูหัวข้อ 4.4 *ค่าเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา: ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ*) อาจพบผลที่เพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาอินริกา ชัสเทนนาพร้อมกับยาชนิดอื่นๆ ที่มีความสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ

การใช้ยาเม็ดพาลิเพอริโดนชนิดออกฤทธิ์นานสำหรับรับประทานที่สภาวะระดับยาคงที่ (ขนาด 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ร่วมกับยาเม็ดไดวาลโปรเอกซ์โซเดียมชนิดออกฤทธิ์นาน (divalproex sodium extended-release tablets) (ขนาด 500 มิลลิกรัม ถึง 2000 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ไม่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ที่สภาวะระดับยาคงที่ของวาลโปรเอต

ปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างอินริกา ชัสเทนนากับลิเทียมนั้นไม่น่าจะเกิดขึ้นได้

ผลของยาอื่นต่อยาอินริกา ชัสเทนนา

ยา พาลิเพอริโดน ไม่ได้เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของเอนไซม์ CYP1A2 CYP2A6 CYP2C9 CYP2C19 และ CYP3A5 นั้นบ่งชี้ว่าการเกิดปฏิกิริยากับตัวยับยั้งหรือตัวเหนี่ยวนำของ isozymes เหล่านี้ไม่น่าจะเป็นไปได้ ในขณะที่การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) บ่งชี้ว่า CYP2D6 และ CYP3A4 อาจมีส่วนเกี่ยวข้องเพียงเล็กน้อยกับการเมแทบอลิซึมของยา พาลิเพอริโดน ไม่มีข้อบ่งชี้ทั้งจากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) หรือ ในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) ว่า isozymes เหล่านี้มีบทบาทที่สำคัญในการเมแทบอลิซึมของยา พาลิเพอริโดน การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) แสดงว่ายา พาลิเพอริโดน เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของ P-gp

ยา พาลิเพอริโดน ถูกเมแทบอลิซึมอย่างจำกัดโดย CYP2D6 (ดูหัวข้อ 5.2 *คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์: เมแทบอลิซึมและการขจัดยา*) ในการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างกันในผู้ที่มิสุขภาพดีซึ่งได้รับยาพาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานร่วมกับยา พาร็อกซีทีน (paroxetine) ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP2D6 อย่างแรง ไม่พบผลที่สัมพันธ์กันทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาพาลิเพอริโดน

การให้ยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานที่มีการปลดปล่อยยาวนาน ให้วันละครั้ง ร่วมกับยา คาร์บามาซีปีน ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ทำให้ค่าเฉลี่ยของ C_{max} ที่สภาวะระดับยาคงที่และ AUC ของยาพาลิเพอริโดน ลดลงประมาณ 37% การลดลงนี้มีสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการเพิ่มขึ้น 35% ของการขจัดทางไตของยา พาลิเพอริโดน ซึ่งมีแนวโน้มว่าเป็นผลมาจากการเหนี่ยวนำของ P-gp ของไคโตดยา คาร์บามาซีปีน การลดลงเพียงเล็กน้อยของยาที่ถูกขับถ่ายออกมาในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในปัสสาวะบ่งชี้ว่ามีผลกระทบเพียงเล็กน้อยต่อเมแทบอลิซึมของ CYP หรือค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา พาลิเพอริโดน ในระหว่างการให้ยาร่วมกับยา คาร์บามาซีปีน เมื่อเริ่มให้ยา คาร์บามาซีปีน ควรมีการประเมินขนาดของยาอินริกา ชัสเทนนาซ้ำและเพิ่มขนาดยาถ้าจำเป็น ในทางตรงกันข้ามเมื่อหยุดให้ยา คาร์บามาซีปีน ควรมีการประเมินขนาดของยาอินริกา ชัสเทนนาซ้ำและลดขนาดยาถ้าจำเป็น

ยา พาลิเพอริโดน ซึ่งมีสภาพเป็นประจุบวกในสภาวะความเป็นกรด-ด่าง (pH) ปกติของร่างกายถูกขับถ่ายออกมาในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงทางไตเป็นส่วนใหญ่ ประมาณครึ่งหนึ่งผ่านการกรองและอีกครึ่งหนึ่งผ่านกระบวนการขับออกแบบใช้พลังงาน (active secretion) การให้ยาร่วมกับ trimethoprim ซึ่งเป็นยาที่ยับยั้งการขับถ่ายยาที่มีประจุบวกทางไตแบบใช้พลังงาน ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาพาลิเพอริโดน

การใช้ยาเม็ดพาลิเพอริโดนชนิดออกฤทธิ์นานสำหรับรับประทานในขนาด 12 มิลลิกรัม เพียงครั้งเดียวร่วมกับยาเม็ดไดवालโปรเอกซ์โซเดียมชนิดออกฤทธิ์นาน (ขนาด 500 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง) ส่งผลให้ค่า C_{max} และ AUC ของพาลิเพอริโดนเพิ่มขึ้นประมาณ 50% ซึ่งเป็นไปได้ว่าเป็นผลมาจากการดูดซึมยาเพิ่มขึ้นหลังจากรับประทาน เนื่องจากไม่พบผลที่มีนัยสำคัญต่อการกำจัดยาออกจากร่างกาย (systemic clearance) จึงคาดว่าไม่น่ามีปฏิกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างยาเม็ดไดवालโปรเอกซ์โซเดียมชนิดออกฤทธิ์นานกับอินวีร์ก้า ชัสเทนนาสำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อเกิดขึ้น ยังไม่มีการศึกษาปฏิกิริยาดังกล่าวในอินวีร์ก้า ชัสเทนนา

ปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างลิเทียมกับอินวีร์ก้า ชัสเทนนานั้นไม่น่าจะเกิดขึ้นได้

การใช้ยาร่วมกันของอินวีร์ก้า ชัสเทนนากับยาริสเพอริโดนหรือยาพาลิเพอริโดนชนิดรับประทาน

เนื่องจากยา พาลิเพอริโดน เป็นเมแทบอลิท์หลักที่ออกฤทธิ์ของยา ริสเพอริโดน จึงควรระมัดระวังเมื่อต้องให้อินวีร์ก้า ชัสเทนนาร่วมกับยา ริสเพอริโดน หรือยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานเป็นเวลานาน มีข้อมูลจำกัดเกี่ยวกับความปลอดภัยในการให้อินวีร์ก้า ชัสเทนนาร่วมกับยาต้านโรคจิตตัวอื่น

การใช้ยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาร่วมกับยากลุ่ม psychostimulants

การใช้ยากลุ่ม psychostimulants (เช่น methylphenidate) ร่วมกับพาลิเพอริโดนอาจก่อให้เกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของร่างกาย (extrapyramidal symptoms) เมื่อมีการเปลี่ยนยาชนิดใดชนิดหนึ่งหรือทั้งสองชนิด (ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

4.6 การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การตั้งครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาด้านความปลอดภัยของยา พาลิเพอริโดน พาลมิเตท ที่ให้โดยการฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อหรือยา พาลิเพอริโดน ที่ให้โดยการรับประทานเมื่อใช้ในช่วงการตั้งครรภ์

ในการศึกษากลุ่มประชากรโดยการสังเกตการณ์จากเหตุไปผลแบบย้อนหลัง (retrospective observational cohort study) โดยอาศัยฐานข้อมูลจากการเคลมของสหรัฐอเมริกา (US claims database) เพื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงของความพิการโดยกำเนิดของทารกที่เกิดในระหว่างผู้หญิงมีการใช้และไม่ใช้ยาต้านโรคจิตระหว่างการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก การศึกษานี้ไม่ได้ทำการประเมินผลโดยตรงกับพาลิเพอริโดนซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ของริสเพอริโดน จากการศึกษาพบว่าความเสี่ยงของการพิการโดยกำเนิดในกลุ่มที่ได้รับริสเพอริโดนสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยาต้านโรคจิต เมื่อได้ทำการตัดปัจจัยด้านตัวกวน (confounder) ที่อยู่ในฐานข้อมูลออกไปแล้ว (ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) เท่ากับ 1.26, 95%CI:1.02-1.56) ไม่ได้มีการระบุกลไกด้านชีวภาพเพื่ออธิบายสิ่งที่พบเหล่านี้และยังไม่พบการเกิดทารกพิการในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก จากสิ่งที่พบจากการศึกษาแบบสังเกตการณ์เพียงการศึกษาเดียวนี้ ยังไม่พบความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างการได้รับริสเพอริโดนผ่านทาง การตั้งครรภ์ในมดลูก (*in utero* exposure) กับความพิการโดยกำเนิด

ในสัตว์ทดลองที่ได้รับการรักษาด้วยยาพาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานในขนาดที่สูงแสดงการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย พารามิเตอร์ของการตั้งครรภ์ไม่ได้รับผลกระทบในหนูแรทที่ได้รับยา พาลิเพอริโดน พาลมิเตท โดยการฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อ ขนาดยาที่สูงเป็นพิษต่อตัวแม่ ลูกไม่ได้รับผลกระทบจากการได้รับยาโดยการรับประทานในขนาด 20-22 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่ให้สำหรับมนุษย์ หรือโดยการฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อในขนาด 6 เท่าของยาสูงสุดที่ให้สำหรับมนุษย์

ทารกแรกเกิดที่ได้สัมผัสกับยาด้านโรคจิต (รวมถึงพาลิเพอริโดน) ระหว่างช่วงไตรมาสสามของการตั้งครรภ์มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการทางระบบประสาท extrapyramidal และ/หรือ กลุ่มอาการถอนยา โดยอาจมีความรุนแรงที่พบได้หลังการคลอดแตกต่างกันไป อาการดังกล่าวที่พบในทารกแรกเกิดอาจรวมถึงภาวะกายใจไม่สงบ (agitation) ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวมาก (hypertonia) ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) สั่น (tremor) ง่วงซึม (somnolence) หายใจผิดปกติ (respiratory distress) หรือมีความผิดปกติของการกิน (feeding disorder)

ควรใช้ยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาในระหว่างตั้งครรภ์เมื่อมีการประเมินแล้วว่าประโยชน์ที่จะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นเท่านั้น ผลของยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาต่อการคลอดบุตรในมนุษย์ยังไม่เป็นที่ทราบ การให้นมบุตร

การศึกษาในสัตว์ทดลองด้วยยา พาลิเพอริโดน และในการศึกษาในมนุษย์ด้วยยา ริสเพอริโดน พบว่า พาลิเพอริโดน ถูกขับออกมากับน้ำนม ดังนั้น สตรีที่กำลังได้รับยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาไม่ควรให้นมบุตร

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขีและการทำงานกับเครื่องจักร

ยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาอาจรบกวนกิจกรรมที่ต้องการความตื่นตัวและอาจมีผลต่อการมองเห็น (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์) ดังนั้น ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำไม่ให้ขับขียานยนต์หรือทำงานกับเครื่องจักร จนกว่าจะทราบความไวต่อการตอบสนองของผู้ป่วยแต่ละราย

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

หัวข้อต่อไปนี้จะแสดงถึงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์คือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ถูกพิจารณาว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีเหตุผลกับการใช้ยา พาลิเพอริโดน พาลมิเตท จากการประเมินอย่างครอบคลุมของข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีอยู่ ไม่สามารถระบุถึงความสัมพันธ์เชิงสาเหตุว่าเป็นผลจากการใช้ยา พาลิเพอริโดน อย่างแน่นอน จากการวิเคราะห์ผลในผู้ป่วยแต่ละรายได้ นอกจากนี้ เนื่องจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกต้องอยู่ภายใต้เงื่อนไขที่หลากหลาย อัตราการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่สังเกตได้จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกของยาชนิดหนึ่งจึงไม่สามารถเปรียบเทียบได้โดยตรงกับอัตราการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของยาชนิดอื่น และอาจไม่สะท้อนให้เห็นถึงอัตราที่พบได้ในการใช้ยาทางคลินิก

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลข้อบ่งชี้ในในส่วนนี้ได้มาจากฐานข้อมูลการศึกษาทางคลินิกซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยจิตเภทที่เป็นผู้ใหญ่จำนวนทั้งหมด 3817 ราย (คิดประมาณเป็น 1705 ผู้ป่วย-ปีที่ได้รับยา) ที่ได้รับยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาอย่างน้อยหนึ่งครั้งในขนาดที่แนะนำ 25-150 มิลลิกรัม และผู้ป่วยจิตเภททั้งหมด 510 รายที่ได้รับยาหลอก ในกลุ่มผู้ป่วย 3817 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนา มีผู้ป่วย 1293 รายได้รับยาอิน

ร็อก้า ซัสเทนนาในการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก ปกปิดสองทาง ให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed dose) ทั้งหมด 4 การศึกษา (การศึกษานาน 9 สัปดาห์ หนึ่งการศึกษาและการศึกษานาน 13 สัปดาห์ 3 การศึกษา) 849 รายได้รับยาอินร็อก้า ซัสเทนนาในการศึกษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำในระยะยาว (ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยา 229 วัน ระหว่างระยะเริ่มการศึกษาที่เปิดเผยชื่อยานาน 33 สัปดาห์ ในจำนวนนี้ 205 รายได้รับยาอินร็อก้า ซัสเทนนาอย่างต่อเนื่องในระหว่างระยะที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก ปกปิดสองทางของการศึกษานี้ [ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยา 171 วัน]) และ 1675 รายได้รับยาอินร็อก้า ซัสเทนนาในการศึกษาที่ไม่ได้มีการควบคุมด้วยยาหลอก 5 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาเปรียบเทียบว่าตัวยาที่มีฤทธิ์ไม่ด้อยกว่า 3 การศึกษา การศึกษาถึงความปลอดภัยและเภสัชจลนศาสตร์แบบเปิดเผยชื่อยา ทำการศึกษาในระยะยาว 1 การศึกษา และการศึกษาถึงตำแหน่งที่ฉีดยา [กล้ามเนื้อเดลทอยด์-กล้ามเนื้ออกเดียว] แบบสลับข้าม 1 การศึกษา หนึ่งในการศึกษานาน 13 สัปดาห์ ศึกษาถึงการให้ยาอินร็อก้า ซัสเทนนาในขนาด 150 มิลลิกรัม ตอนเริ่มต้น ตามด้วยการรักษาด้วยขนาด 25 มิลลิกรัม 100 มิลลิกรัม หรือ 150 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์

ได้มีการประเมินความปลอดภัยในการใช้ยาอินร็อก้า ซัสเทนนาในการศึกษาการใช้ระยะยาว นาน 15 เดือนโดยเปรียบเทียบอินร็อก้า ซัสเทนนากับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตชนิดรับประทานที่คัดเลือกไว้ ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคจิตเภท ผู้ป่วยรวม 226 รายได้รับอินร็อก้า ซัสเทนนาในช่วงที่เปิดเผยชื่อยา นาน 15 เดือนในการศึกษานี้ ผู้ป่วย 218 รายได้รับการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตชนิดรับประทานที่คัดเลือกไว้ พบว่าความปลอดภัยของอินร็อก้า ซัสเทนนาคล้ายคลึงกับที่พบในการศึกษาทางคลินิกที่ควบคุมด้วยยาหลอก ปกปิดสองทางที่เคยทำมาก่อนในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคจิตเภท

ได้มีการประเมินความปลอดภัยในการใช้ยาอินร็อก้า ซัสเทนนาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เป็นโรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์ซึ่งเข้าร่วมในการศึกษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกลับมาเป็นอีก ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 667 รายที่ได้รับยาอินร็อก้า ซัสเทนนาในช่วงแรกของการศึกษาแบบเปิดที่ใช้เวลา 25 สัปดาห์ (ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยา 147 วัน) ผู้ป่วย 164 รายยังคงได้รับยาอินร็อก้า ซัสเทนนาอย่างต่อเนื่องในช่วง 15 เดือน ของการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอก ปกปิดสองทาง (ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยา 446 วัน)

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง

ข้อมูลจากการศึกษาแบบควบคุมด้วยยาหลอก ปกปิดสองทาง

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รายงานพบมากกว่าหรือเท่ากับ 2% ในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินร็อก้า ซัสเทนนาในการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก ปกปิดสองทาง ให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) ทั้งหมด 4 การศึกษาแสดงอยู่ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3. ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รายงานพบมากกว่าหรือเท่ากับ 2% ในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินร็อก้า ซัสเทนนาในการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก ปกปิดสองทาง ให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) ทั้งหมด 4 การศึกษา

ปฏิกิริยาไม่พึง ประสงค์แบ่งตาม ระบบ/อวัยวะ (System/Organ Class) Adverse Reaction	อินวีگا ซัสเทนนา						
	ยา หลอ ก	25 มิลลิกรัม ม	50 มิลลิกรัม ม	100 มิลลิกรัม ม	150/2 5 มิลลิกรัม ม	150/10 0 มิลลิกรัม ม ^b	150/15 0 มิลลิกรัม ม ^b
	^a (51 0 ราย)	(130 ราย)	(302 ราย)	(312 ราย)	^b (160 ราย)	(165 ราย)	(163 ราย)
เปอร์เซ็นต์ทั้งหมดที่ เกิดปฏิกิริยาไม่พึง ประสงค์ (Total percentage of subjects with adverse reaction)	46	54	50	52	44	43	47
การติดเชื้อและปรสิต (Infections and infestations)							
การติดเชื้อทางเดิน หายใจส่วนบน (Upper respiratory tract infection)	2	2	2	2	1	2	4
ความผิดปกติทางจิต (Psychiatric disorders)							
ภาวะกายใจไม่สงบ (Agitation)	7	10	5	9	8	5	4
นอนไม่หลับ (Insomnia)	15	15	15	13	12	10	13
ฝันร้าย (Nightmare)	<1	2	0	0	0	0	0
ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous system disorders)							
อาการนั่งไม่ติดที่ (Akathisia)	3	2	2	3	1	5	6
อาการเวียนศีรษะ (Dizziness)	1	6	2	4	1	4	2
ความผิดปกติของการ เคลื่อนไหวของ ร่างกาย (Extrapyramidal disorder)	1	5	2	3	1	0	0
ปวดศีรษะ (Headache)	12	11	11	15	11	7	6

อินวีร่า ซัสเทนนา							
ปฏิกิริยาไม่พึง ประสงค์แบ่งตาม ระบบ/อวัยวะ (System/Organ Class) Adverse Reaction	ยา หลอ ก ^a (51 0 ราย)	25 มิลลิกรัม ม (130 ราย)	50 มิลลิกรัม ม (302 ราย)	100 มิลลิกรัม ม (312 ราย)	150/2 5 มิลลิกรัม ม ^b (160 ราย)	150/10 0 มิลลิกรัม ม ^b (165 ราย)	150/15 0 มิลลิกรัม ม ^b (163 ราย)
อาการง่วงซึม/อาการ สงบ (Somnolence/sedat ion)	3	5	7	4	1	5	5
ความผิดปกติของหลอดเลือด (Vascular disorders)							
ความดันโลหิตสูง (Hypertension)	1	2	1	1	1	1	0
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้ (Gastrointestinal disorders)							
ปวดท้องส่วนบน (Abdominal pain upper)	1	0	1	2	1	1	1
ท้องผูก (Constipation)	5	3	5	5	2	4	1
ท้องเสีย (Diarrhea)	2	0	3	2	1	2	2
ปากแห้ง (Dry mouth)	1	3	1	0	1	1	1
คลื่นไส้ (Nausea)	3	4	4	3	2	2	2
ปวดฟัน (Toothache)	1	1	1	3	1	2	3
อาเจียน (Vomiting)	4	5	4	2	3	2	2
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and connective tissue disorders)							
ปวดแขนขา (Pain in extremity)	1	0	2	2	2	3	0
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะบริเวณที่ฉีดยา (General disorders and administration site conditions)							

อินวีร่า ซัสเทนนา							
ปฏิกิริยาไม่พึง ประสงค์แบ่งตาม ระบบ/อวัยวะ (System/Organ Class) Adverse Reaction	ยา หลอ ก	25 มิลลิกรัม ม	50 มิลลิกรัม ม	100 มิลลิกรัม ม	150/2 5 มิลลิกรัม ม	150/10 0 มิลลิกรัม ม ^b	150/15 0 มิลลิกรัม ม ^b
หมดเรี่ยวแรง (Asthenia)	0	2	1	<1	0	1	1
อาการอ่อนเพลีย (Fatigue)	1	1	2	2	1	2	1
ปวดบริเวณที่ฉีด ^c (Injection site pain ^c)	2	0	3	5	9	7	8
ความผิดปกติจากการทดสอบ (Investigations)							
น้ำหนักเพิ่ม (Weight increased)	1	4	4	1	1	1	2

^a กลุ่มยาหลอกถูกนำมารวมกันจากการศึกษาและรวมถึงการฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อเดลตอยหรือกล้ามเนื้ออกเดียวขึ้นกับรูปแบบของการศึกษา

^b การเริ่มฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อเดลตอยในขนาด 150 มิลลิกรัม ตามด้วย 25 มิลลิกรัม 100 มิลลิกรัม หรือ 150 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ โดยการศึกษาฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยหรือกล้ามเนื้ออกเดียว อีกกลุ่มหนึ่ง (25 มิลลิกรัม 50 มิลลิกรัม และ 100 มิลลิกรัม) มาจากการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลตอยเท่านั้น (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

^c การปวดบริเวณที่ฉีดรวมถึงการปวดบริเวณที่ฉีด คัน เกิดก่อนและหลังบริเวณที่ฉีด

ในการศึกษาวิจัยการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในระยะยาว ชนิด ความถี่ และความรุนแรงของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ระหว่างการศึกษาระยะเปิดเผยข้อมูลของการศึกษานี้โดยทั่วไปนั้นพอจะเทียบเคียงได้กับข้อมูลที่พบในการศึกษาที่ขนาดยาตามที่ ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 9 สัปดาห์ และเป็นระยะเวลา 13 สัปดาห์ จำนวน 4 การศึกษา ดังที่ได้แสดงในตารางที่ 3 ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานระหว่างการศึกษาระยะปิดสองทางของการศึกษานี้โดยทั่วไปนั้นมีความคล้ายคลึงกับชนิดและความรุนแรงของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาระยะเปิดเผยข้อมูล

ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกอื่น ๆ

พาลีเพอริโดน พาส์มิเตท จะถูกไฮโดรไลซ์เป็นพาลีเพอริโดน พาลีเพอริโดนเป็นเมแทบอลิท์ที่ออกฤทธิ์ของริสเพอริโดน ดังนั้น ข้อมูลปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของสารทั้งสองชนิด (ทั้งในสูตรตำรับสำหรับรับประทานและสำหรับฉีด) จะมีความสัมพันธ์ซึ่งกันและกัน ในหัวข้อย่อยนี้จะแสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมที่มีรายงานจากการใช้พาลีเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน จากการศึกษาวิจัยทางคลินิก

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานจากการใช้พาลีเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ในอัตราสูงกว่าหรือเท่ากับ 2% ของอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาในชุดข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในโรคจิตเภท จำนวน 4 การศึกษา ได้แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4. ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานจากการใช้พาลีเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ในอัตราสูงกว่าหรือเท่ากับ 2% ของอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาในชุดข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในโรคจิตเภท จำนวน 4 การศึกษา โดยปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มอวัยวะตามระบบจะแสดงเรียงตามลำดับตัวอักษรตามพยัญชนะภาษาอังกฤษ

ระบบ/กลุ่มอวัยวะ

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

ความผิดปกติทางจิตเวช (Psychiatric disorders)

วิตกกังวล (Anxiety)

ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous system disorders)

อาการนั่งไม่ติดที่ (Akathisia)* อาการเหมือนพาร์กินสัน (Parkinsonism)*

ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal disorders)

รู้สึกไม่สบายท้อง (Abdominal discomfort)

ความผิดปกติของโครงร่างกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and connective tissue disorders)

ปวดกระดูกและกล้ามเนื้อ (Musculoskeletal pain)

ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะ ณ บริเวณบริหารยา (General disorders and administration site conditions)

ปฏิกิริยา ณ บริเวณที่ฉีดยา (Injection site reaction)

* **อาการนั่งไม่ติดที่ (Akathisia)** หมายถึง อาการอยู่ไม่นิ่ง (hyperkinesia) กลุ่มอาการขาไม่อยู่นิ่ง (restless legs syndrome) กระสับกระส่าย (restlessness) **อาการเหมือนพาร์กินสัน (Parkinsonism)** หมายถึง ภาวะเสียการเคลื่อนไหว (akinesia) อาการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) อาการแข็งเกร็งแบบ cogwheel rigidity อาการน้ำลายไหลยืด (drooling) อาการทางระบบ extrapyramidal (extrapyramidal symptoms) รีเฟล็กซ์บริเวณหว่างคิ้วผิดปกติ (glabellar reflex abnormal) สภาพกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (muscle rigidity) กล้ามเนื้อตึง (muscle tightness) โครงร่างกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (musculoskeletal stiffness)

ปฏิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานจากการใช้พาลีเพอริโดน และ/หรือริสเพอริโดน ในอัตราน้อยกว่า 2% ของอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวิกา ช้สทนนาในชุดข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในโรคจิตเภท จำนวน 4 การศึกษา ได้แสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5. ปฏิริยาไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานจากการใช้พาลีเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ในอัตราน้อยกว่า 2% ของอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวิกา ช้สทนนาในชุดข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในโรคจิตเภท จำนวน 4 การศึกษา โดยปฏิริยาไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มอวัยวะตามระบบจะแสดงเรียงตามลำดับตัวอักษรตามพยัญชนะภาษาอังกฤษ

ระบบ/กลุ่มอวัยวะ

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต (Infections and Infestations)

ผิวหนังอักเสบจากไร (Acarodermatitis) หลอดลมอักเสบ (Bronchitis) เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ (Cellulitis) การติดเชื้อบริเวณหู (Ear infection) การติดเชื้อบริเวณตา (Eye infection) ไข้หวัดใหญ่ (Influenza) โรคติดเชื้อราที่เล็บ (Onychomycosis) ปอดอักเสบ (Pneumonia) การติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ (Respiratory tract infection) ไซนัสอักเสบ (Sinusitis) ฝีใต้ผิวหนัง (Subcutaneous abscess) ทอนซิลอักเสบ (Tonsillitis) การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ (Urinary tract infection)

ความผิดปกติของระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง (Blood and Lymphatic System Disorders)

ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดน้อย (Neutropenia) ปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลง (White blood cell count decreased)

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune System Disorders)

ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity)

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและภาวะโภชนาการ (Metabolism and Nutritional Disorders)

เบื่ออาหาร (Anorexia) คอเลสเตอรอลในเลือดเพิ่มขึ้น (Blood cholesterol increased) ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้น (Blood triglycerides increased) ความอยากอาหารลดลง (Decreased appetite) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycaemia) ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น (Increased appetite) อาการดื่มน้ำมากเรื้อรัง (Polydipsia) น้ำหนักตัวลดลง (Weight decreased)

ความผิดปกติทางจิตเวช (Psychiatric Disorders)

ภาวะซึมเศร้า (Depression) ความผิดปกติของการนอนหลับ (Sleep disorder)

ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous System Disorders)

ความผิดปกติของการทรงตัว (Balance disorder) โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular accident) อาการชัก (Convulsion)* ขาดความใส่ใจ (Disturbance in attention) เวียนศีรษะเมื่อเปลี่ยนท่า (Dizziness postural) อาการพูดไม่เป็นความ (Dysarthria) ภาวะการเคลื่อนไหวผิดปกติ (Dyskinesia)* ความผิดปกติในความตึงของกล้ามเนื้อ (Dystonia)* ความรู้สึกน้อยเกิน

(Hypoaesthesia) ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (Paraesthesia) ภาวะมีการเคลื่อนไหวที่มาก (Psychomotor hyperactivity) เป็นลม (Syncope) ภาวะ tardive dyskinesia สั่น (Tremor)

ความผิดปกติของตา (Eye Disorders)

ตาแห้ง (Dry eye) อาการตากลอก (Eye rolling) น้ำตาไหลมากขึ้น (Lacrimation increased) ภาวะเลือดคั่งที่ตา (Ocular hyperemia) ตาพร่า (Vision blurred)

ความผิดปกติของหูและห้องหูชั้นใน (Ear and Labyrinth Disorders)

ปวดหู (Ear pain) อาการรู้สึกหมุน (Vertigo)

ความผิดปกติของหัวใจ (Cardiac Disorders)

ภาวะ atrioventricular block หัวใจเต้นช้า (Bradycardia) ความผิดปกติของการนำสัญญาณ (Conduction disorder) ภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (Electrocardiogram abnormal) ภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น (Electrocardiogram QT prolonged) ใจสั่น (Palpitations) กลุ่มอาการหัวใจเต้นเร็วเนื่องจากการเปลี่ยนอิริยาบถ (postural orthostatic tachycardia syndrome) ภาวะหัวใจเสียจังหวะจากเหตุปุ่มไซนัส (Sinus arrhythmia) หัวใจเต้นเร็ว (Tachycardia)

ความผิดปกติของหลอดเลือด (Vascular Disorders)

ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ (Orthostatic hypotension)

ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และช่องกลางอก (Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders)

ไอ (Cough) อาการหายใจลำบาก (Dyspnea) เลือดกำเดาไหล (Epistaxis) คัดจมูก (Nasal congestion)

ปวดคอหอยและกล่องเสียง (Pharyngolaryngeal pain) ภาวะมีน้ำคั่งในปอด (pulmonary congestion) ภาวะมีน้ำคั่งในทางเดินหายใจ (respiratory tract congestion) หายใจมีเสียงหวีด (Wheezing)

ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Disorders)

ปวดท้องจากอาหารไม่ย่อย (Dyspepsia) กลืนลำบาก (Dysphagia) กลั้นอุจจาระไม่อยู่ (Fecal incontinence) ท้องอืด (Flatulence) ภาวะอาหารและลำไส้อักเสบ (Gastroenteritis) ลิ้นบวม (Swollen tongue)

ความผิดปกติของตับและน้ำดี (Hepatobiliary Disorders)

เอนไซม์ gamma-glutamyltransferase เพิ่มขึ้น เอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (Hepatic enzyme increased)
เอนไซม์ transaminases เพิ่มขึ้น

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (Skin and Subcutaneous Tissue Disorder)

สิว (Acne) ผิวแห้ง (Dry skin) ผิวหนังอักเสบออกผื่น (Eczema) ผิวหนังแดง (Erythema) ภาวะเยื่อ
บุหนา (Hyperkeratosis) คัน (Pruritus) ผื่นผิวหนัง (Rash) ผื่นลมพิษ (Urticaria)

ความผิดปกติของโครงร่างกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders)

ปวดข้อ (Arthralgia) ปวดหลัง (Back pain) ข้อแข็งเกร็ง (Joint stiffness) ข้อบวม (Joint swelling)
กล้ามเนื้อหดเกร็ง (Muscle spasms) ปวดคอ (Neck pain)

ความผิดปกติของไตและการปัสสาวะ (Renal and Urinary Disorders)

ถ่ายปัสสาวะยาก (Dysuria) ถ่ายปัสสาวะบ่อย (Pollakiuria) กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (Urinary
incontinence)

ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม (Reproductive System and Breast Disorders)

ภาวะขาดประจำเดือน (Amenorrhea) ความผิดปกติของการหลั่งอสุจิ (Ejaculation disorder) การ
แข็งตัวของอวัยวะเพศชายผิดปกติ (Erectile dysfunction) อาการน้ำนมไหล (Galactorrhea) ภาวะ
เต้านมโตขึ้นในเพศชาย (Gynecomastia) ความผิดปกติทางเพศ (Sexual dysfunction) มีสารคัดหลั่ง
จากช่องคลอด (Vaginal discharge)

ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะ ณ บริเวณบริหารยา (General disorders and administration site conditions)

เจ็บแน่นหน้าอก (Chest discomfort) หนาวสั่น (Chills) ภาวะบวมน้ำ (Edema)* ใบหน้าบวม
(Face edema) ท่าเดินผิดปกติ (Gait abnormal) เนื้อเยื่อแข็งกระด้าง (Induration) ความรู้สึกไม่
สบาย (Malaise) มีไข้ (Pyrexia) กระหายน้ำ (Thirst)

การบาดเจ็บ ความเป็นพิษ และภาวะแทรกซ้อนจากกระบวนการ (Injury, Poisoning and Procedural Complications)

หกล้ม (Fall)

* อาการชัก (Convulsion) หมายถึง การชักแบบ grand mal convulsion ภาวะการเคลื่อนไหวผิดปกติ (Dyskinesia) หมายถึง อาการสั่นหลังอัมพาต (athetosis) ภาวะ chorea ภาวะ choreoathetosis ความผิดปกติของการเคลื่อนไหว (movement disorder)

กล้ามเนื้อกระตุก (muscle twitching) กล้ามเนื้อกระตุกรัว (myoclonus) **ความผิดปกติในความตึงของกล้ามเนื้อ (Dystonia)** หมายถึง ดาบิดเกร็ง (blepharospasm) คอหดเกร็ง (cervical spasm) อาการหลังแข็งเกร็งหัวท้ายแอ่น (emprosthotonus) ใบหน้าหดเกร็ง (facial spasm) ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวมาก (hypertonia) กล้องเสียงหดเกร็ง (laryngospasm) กล้ามเนื้อหดตัวโดยไม่ตั้งใจ (muscle contractions involuntary) อาการหดเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ (myotonia) การเคลื่อนไหวของตาอ้อมแกนหน้าหลัง (oculogyration) อาการเกร็งหลังแอ่น (opisthotonus) คอหอยส่วนปากหดเกร็ง (oropharyngeal spasm) อาการเกร็งของร่างกายไปข้างใดข้างหนึ่ง (pleurothotonus) อาการยิ้มแยะ (risus sardonius) การชักเกร็ง (tetany) อัมพาตลิ้น (tongue paralysis) ลิ้นหดเกร็ง (tongue spasm) อาการคอบิด (torticollis) ชากรรไกรแข็ง (trismus) **ภาวะบวมน้ำ (Edema)** หมายถึง ภาวะบวมทั่วทั้งไป (generalised edema) ภาวะบวมบริเวณส่วนปลาย (edema peripheral) ภาวะบวมน้ำกดปุ่ม (pitting edema)

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานจากการใช้พาลิเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกอื่นๆ แต่ไม่มีรายงานในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาในชุดข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในโรคจิตเภท จำนวน 4 การศึกษา ได้แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6. ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานจากการใช้พาลิเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกอื่นๆ แต่ไม่มีรายงานในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาในชุดข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในโรคจิตเภท จำนวน 4 การศึกษา โดยปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มอวัยวะตามระบบจะแสดงเรียงตามลำดับตัวอักษรตามพยัญชนะภาษาอังกฤษ

ระบบ/กลุ่มอวัยวะ

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์

การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต (Infections and Infestations)

กระเพาะปัสสาวะอักเสบ (Cystitis)

ความผิดปกติของระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง (Blood and Lymphatic System Disorders)

ภาวะโลหิตจาง (Anaemia) ปริมาณเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลเพิ่มขึ้น (Eosinophil count increased) ฮีมาโทคริตลดลง (Haematocrit decreased)

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune System Disorders)

ปฏิกริยาภูมิแพ้รุนแรงอย่างเฉียบพลัน (Anaphylactic reaction)

ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (Endocrine Disorders)

ตรวจพบกลูโคสในปัสสาวะ (Glucose urine present) ภาวะระดับฮอร์โมนโปรแลคตินในเลือดสูง (Hyperprolactinemia)

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและภาวะโภชนาการ (Metabolism and Nutritional Disorders)

ภาวะมีฮอร์โมนอินซูลินในเลือดสูง (Hyperinsulinemia)

ความผิดปกติทางจิตเวช (Psychiatric Disorders)

ไม่ถึงจุดสุดยอดทางเพศ (Anorgasmia) อารมณ์เฉยเมย (Blunted affect) สภาวะสับสน (Confusional state) ความต้องการทางเพศลดลง (Libido decreased)

ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous System Disorders)

ความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disorder) การประสานงานผิดปกติ (Coordination abnormal) ระดับความรู้สึกตัวลดลง (Depressed level of consciousness) ภาวะโคม่าในผู้ป่วยโรคเบาหวาน (Diabetic coma) อาการหัวโคลน (Head titubation) หายสติ (Loss of consciousness) กลุ่มอาการ neuroleptic malignant syndrome ไม่ตอบสนองต่อสิ่งเร้า (Unresponsive to stimuli)

ความผิดปกติของตา (Eye Disorders)

เยื่อตาอักเสบ (Conjunctivitis) การเคลื่อนไหวตาผิดปกติ (Eye movement disorder) ต้อหิน (Glaucoma) กลัวแสง (Photophobia)

ความผิดปกติของหูและห้องหูชั้นใน (Ear and Labyrinth Disorders)

มีเสียงในหู (Tinnitus)

ความผิดปกติของหลอดเลือด (Vascular Disorders)

หน้าแดง (Flushing) ความดันโลหิตต่ำ (Hypotension) การขาดเลือดเฉพาะที่ (Ischemia)

ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และช่องกลางอก (Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders)

ออกเสียงลำบาก (Dysphonia) ภาวะที่ความถี่ของการหายใจมากกว่าปกติ (Hyperventilation) ภาวะปอดอักเสบจากการสำลัก (pneumonia aspiration) มีเสียงแฮมหายใจ (Rales)

ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Disorders)

ริมฝีปากอักเสบ (Cheilitis) อุจจาระจับตัวเป็นก้อนแข็ง (Fecaloma) ลำไส้อุดตัน (Intestinal obstruction)

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (Skin and Subcutaneous Tissue Disorders)

ผื่นแพ้ยา (Drug eruption) ผื่นหนังอักเสบเนื่องจากมีการหลั่งไขมันออกมามากเกินไป (Seborrheic dermatitis) ผื่นหนังมีสีซีดลง (Skin discoloration)

ความผิดปกติของโครงร่างกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders)

เอนไซม์ creatine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น กล้ามเนื้ออ่อนแรง (Muscular weakness) ความผิดปกติของท่าทาง (Posture abnormal) การแตกสลายของเซลล์กล้ามเนื้อลาย (Rhabdomyolysis)

ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม (Reproductive System and Breast Disorders)

มีสารคัดหลั่งจากเต้านม (Breast discharge) เจ็บคัดเต้านม (Breast discomfort) มีเลือดคั่งคัดบริเวณเต้านม (Breast engorgement) เต้านมขยายใหญ่ขึ้น (Breast enlargement) ความผิดปกติของการมีประจำเดือน (Menstrual disorder)* ประจำเดือนมาช้า (Menstruation delayed)

ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะ ณ บริเวณบริหารยา (General disorders and administration site conditions)

อุณหภูมิร่างกายลดลง (Body temperature decreased) อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น (Body temperature increased) กลุ่มอาการถอนยา (Drug withdrawal syndrome)

* ความผิดปกติของการมีประจำเดือน (Menstrual disorder) หมายถึง ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ (menstruation irregular) ประจำเดือนมาน้อย (oligomenorrhea)

โรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์

รูปแบบความปลอดภัยจากการใช้ยาอินทรีก้า ชัสเทนนาในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลที่สังเกตได้ในผู้ป่วยโรคจิตเภท

เหตุการณ์ที่น่าสนใจเป็นพิเศษต่อกลุ่มยา

กลุ่มอาการที่เกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของร่างกาย *Extrapyramidal symptoms (EPS)* จากข้อมูลที่นำมาทบทวนจากการศึกษาโรคจิตเภท ควบคุมด้วยยาหลอก แบบปกปิดสองทาง โดยให้ขนาดยาคงที่ (fixed-dose) นาน 13 สัปดาห์ 2 การศึกษา (ดูหัวข้อ *ประสิทธิภาพทางคลินิก*) แสดงว่าไม่มีความแตกต่างของกลุ่มอาการที่เกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของร่างกายที่ต้องการการรักษาโดยเร่งด่วนระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอกกับกลุ่มที่ได้รับยาอินทรีก้า ชัสเทนนา การประเมินกลุ่มอาการที่เกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของร่างกายรวมถึงการวิเคราะห์ข้อมูลรวมของกลุ่มที่เกิดกลุ่มอาการที่เกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของร่างกายต่อไปนี้ อาการ เคลื่อนไหวผิดปกติ (dyskinesia) ความผิดปกติในความตึงของกล้ามเนื้อ (dystonia) อาการอยู่ไม่นิ่ง (hyperkinesia) กลุ่มอาการพาร์กินสัน (parkinsonism) และการสั่น (tremor) ผลจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภท นาน 13 สัปดาห์ที่เกี่ยวข้องกับการเริ่มให้ยาในผู้ป่วยโรคจิตเภทในขนาด 150 มิลลิกรัม การศึกษา ที่ควบคุมด้วยยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในผู้ป่วยโรคจิตเภท ให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) นาน 9 สัปดาห์ และทุก

ระยะของการศึกษาเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำในระยะยาวในผู้ป่วยโรคจิตเภทและในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์มีผลที่ใกล้เคียงกัน

น้ำหนักเพิ่ม สัดส่วนของผู้ที่เข้าเกณฑ์การมีน้ำหนักเพิ่มคือมีน้ำหนักเพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 7% ของน้ำหนักตัวในการศึกษานาน 13 สัปดาห์ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่เกี่ยวข้องกับการเริ่มให้ยาในขนาด 150 มิลลิกรัม น้ำหนักเพิ่มขึ้นจากตอนเริ่มการศึกษามากกว่าหรือเท่ากับ 7% พบบ่อยมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาอินวีกา ซัสเทนนาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สัดส่วนของผู้ที่มีน้ำหนักเพิ่มมากกว่าปกติคือมีน้ำหนักเพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 7% แสดงถึงแนวโน้มที่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ โดยอัตราการเกิดอุบัติการณ์คิดเป็น 5% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเปรียบเทียบกับ 6%, 8% และ 13% ในกลุ่มที่ได้รับยาอินวีกา ซัสเทนนาขนาด 25 มิลลิกรัม 100 มิลลิกรัม และ 150 มิลลิกรัม ตามลำดับ

ในการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในผู้ป่วยโรคจิตเภท ให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) นาน 13 สัปดาห์ 2 การศึกษา (ข้อมูลรวม) สัดส่วนของผู้ที่เข้าเกณฑ์การมีน้ำหนักเพิ่มคือมีน้ำหนักเพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 7% ของน้ำหนักตัว คือ 6%, 9% และ 10% ในกลุ่มที่ได้รับยาอินวีกา ซัสเทนนาขนาด 25 มิลลิกรัม 50 มิลลิกรัม และ 100 มิลลิกรัม ตามลำดับ เปรียบเทียบกับ 2% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในผู้ป่วยโรคจิตเภท ให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) นาน 9 สัปดาห์ 8% และ 6% ในกลุ่มที่ได้รับยาอินวีกา ซัสเทนนาขนาด 50 มิลลิกรัม และ 100 มิลลิกรัม ตามลำดับ เข้าเกณฑ์นี้ เปรียบเทียบกับ 4% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ในระหว่างการศึกษานาน 33 สัปดาห์ แบบเปิดเผยชื่อยา ในผู้ป่วยโรคจิตเภท ในช่วงการรักษาแบบเปลี่ยนผ่าน/ระดับประคองของการศึกษาการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในระยะยาว 12% ในกลุ่มที่ได้รับยาอินวีกา ซัสเทนนาเข้าเกณฑ์นี้ (น้ำหนักเพิ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 7% ของน้ำหนักตัวจากระยะปกปิดสองทางถึงจุดยุติ) ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของการเปลี่ยนแปลงน้ำหนัก จากตอนเริ่มการศึกษาในการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยา คือ +0.7 (4.79) กิโลกรัม ในระยะปกปิดสองทางที่มีการเปลี่ยนแปลงได้เป็นไปตามเกณฑ์นี้ 6% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีกา ซัสเทนนา (มัธยฐานของระยะเวลา 171 วัน [ช่วง 1-407 วัน]) เปรียบเทียบกับ 3% ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก (มัธยฐานของระยะเวลา 105 วัน [ช่วง 8-441 วัน]) ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ของการเปลี่ยนแปลงน้ำหนัก ไปจากตอนเริ่มการศึกษาในการศึกษาแบบปกปิดสองทางคือ +0.5 (3.83) กิโลกรัมในกลุ่มที่ได้รับยาอินวีกา ซัสเทนนา เปรียบเทียบกับ -1.0 กิโลกรัม (3.08) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบผลที่เหมือนกันนี้ในระยะขยาย แบบเปิดเผยชื่อยา ของการศึกษานี้

ในระหว่างระยะเริ่มต้นนาน 25 สัปดาห์ที่เปิดเผยชื่อยาของการศึกษาระยะยาว ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์ ยาอินวีกา ซัสเทนนามีความเกี่ยวข้องกับการมีน้ำหนักเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย +2.2 กิโลกรัม และพบว่าจำนวน 18.4% ของผู้ป่วยมีน้ำหนักขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 7% (จำนวน 653 ราย) ณ จุดยุติของการศึกษาระยะต่อมา แบบปกปิดสองทาง นาน 15 เดือน ยาอินวีกา ซัสเทนนามีความเกี่ยวข้องกับการมีน้ำหนักเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย -0.2 กิโลกรัม และพบว่าจำนวน 13.0% ของผู้ป่วยมีน้ำหนักขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 7% (จำนวน 161 ราย) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีน้ำหนักเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย -0.8 กิโลกรัม และพบว่าจำนวน 6.0% ของผู้ป่วยมีน้ำหนักขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 7% (จำนวน 168 ราย)

การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ โพรแลคตินในซีรัม ข้อมูลรวมจากการศึกษานาน 13 สัปดาห์ที่ควบคุมด้วยยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) 2 การศึกษา (ดูหัวข้อ *ประสิทธิผลทางคลินิก*) พบการเพิ่มขึ้นของค่ามัธยฐานของโพรแลคตินในซีรัมในผู้ป่วยทั้งสองเพศซึ่งได้รับยาอินวีگا ซีสเทนนา ผลจากการศึกษานาน 13 สัปดาห์เกี่ยวข้องกับการให้ยาเริ่มต้นขนาด 150 มิลลิกรัม การศึกษานาน 9 สัปดาห์ แบบปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) และระยะปกปิดสองทางของการศึกษาการป้องกันการกลับเป็นซ้ำแสดงให้เห็นผลที่ใกล้เคียงกัน

ข้อมูลหลังการวางตลาด

นอกจากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานระหว่างการศึกษาทางคลินิกแล้วนั้น ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ระหว่างประสบการณ์การใช้ยาหลังการวางตลาดของพาลีเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 7 ในตารางได้แสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วยความถี่ดังนี้

พบบ่อยมาก	$\geq 1/10$
พบบ่อย	$\geq 1/100$ และ $< 1/10$
พบบ่อย	$\geq 1/1000$ และ $< 1/100$
พบน้อย	$\geq 1/10000$ และ $< 1/1000$
พบน้อยมาก	$< 1/10000$ รวมถึงรายงานเฉพาะราย
ไม่ทราบความถี่	ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่

ในตารางที่ 7 ได้แสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตามกลุ่มความถี่โดยได้จากอัตราการรายงานโดยความสมัครใจ (spontaneous reporting rate)

ตารางที่ 7. ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างประสบการณ์การใช้ยาหลังการวางตลาดของพาลิเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ตามกลุ่มความถี่โดยประเมินจากอัตราการรายงานโดยความสนใจของพาลิเพอริโดน

ความผิดปกติของระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง (Blood and Lymphatic System Disorders)

พบน้อยมาก ภาวะแกรนูโลไซต์น้อย (Agranulocytosis) ภาวะเกล็ดเลือดน้อย (Thrombocytopenia)

ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (Endocrine Disorders)

ไม่ทราบความถี่ ภาวะ inappropriate antidiuretic hormone secretion

ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและภาวะโภชนาการ (Metabolism and Nutrition Disorders)

พบน้อยมาก โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus) ภาวะ diabetic ketoacidosis ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycaemia)

ไม่ทราบความถี่ อาการพิษจากน้ำ (Water intoxication)

ความผิดปกติทางจิตเวช (Psychiatric Disorders)

พบน้อยมาก อาการเคลื่อนไหวน้อยหรือมากเกินไป (Catatonia) อาการอารมณ์ดีผิดปกติ (Mania), เดินละเมอ (Somnambulism)

ไม่ทราบความถี่ ละเมอกินขณะหลับ (Sleep-related eating disorder)

ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous System Disorders)

พบน้อยมาก ความผิดปกติของการรับรส (Dysgeusia)

ความผิดปกติของตา (Eye Disorders)

ไม่ทราบความถี่ ม่านต่าย้วยโป่งในขณะผ่าตัด (Floppy iris syndrome (intraoperative))

ความผิดปกติของหัวใจ (Cardiac Disorders)

พบน้อยมาก หัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation)

ความผิดปกติของหลอดเลือด (Vascular Disorder)

ตารางที่ 7. ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างประสบการณ์การใช้ยาหลังการวางตลาดของพาลิเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ตามกลุ่มความถี่โดยประเมินจากอัตราการรายงานโดยความสนใจของพาลิเพอริโดน

พบน้อยมาก ภาวะหลอดเลือดดำส่วนลึกมีลิ่มเลือด (Deep vein thrombosis) โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Pulmonary embolism)

ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และช่องกลางอก (Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders)

พบน้อยมาก กลุ่มอาการหยุดหายใจขณะนอนหลับ (Sleep apnea syndrome)

ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Disorders)

พบน้อยมาก ตับอ่อนอักเสบ (Pancreatitis)

พบน้อยมาก ลำไส้อุดตัน (ileus)

ความผิดปกติของตับและน้ำดี (Hepatobiliary Disorders)

ไม่ทราบความถี่ ดีซ่าน (Jaundice)

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (Skin and Subcutaneous Tissue Disorders)

พบน้อย ภาวะบวมน้ำแบบ angioedema

พบน้อยมาก ศีรษะล้าน (Alopecia)

ไม่ทราบความถี่ กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน (Stevens Johnson Syndrome)/ การตายแยกสลายของหนังกำพร้าเหตุพิษ (Toxic Epidermal Necrolysis)

ความผิดปกติของไตและการปัสสาวะ (Renal and Urinary Disorders)

พบน้อยมาก ปัสสาวะคั่ง (Urinary retention)

สภาวะขณะตั้งครรภ์ ระยะหลังคลอด และระยะคลอด (ปรีสูติการ) (Pregnancy, Puerperium and Perinatal Conditions)

ตารางที่ 7. ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างประสบการณ์การใช้ยาหลังการวางตลาดของพาลิเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ตามกลุ่มความถี่โดยประเมินจากอัตราการรายงานโดยความสนใจของพาลิเพอริโดน

<i>พบน้อยมาก</i>	กลุ่มอาการถอนยาในทารกแรกเกิด (Drug withdrawal syndrome neonatal)
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม (Reproductive System and Breast Disorders)	
<i>พบน้อยมาก</i>	ภาวะองคชาตแข็งค้าง (Priapism)
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะบริเวณบริหารยา (General Disorders and administration site conditions)	
<i>พบน้อยมาก</i>	อุณหภูมิร่างกายต่ำกว่าปกติ (Hypothermia) ฝี บริเวณที่ฉีดยา (Injection site abscess) เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ บริเวณที่ฉีดยา (Injection site cellulitis) ก้อนเลือดช้ำ บริเวณที่ฉีดยา (Injection site hematoma)
<i>ไม่ทราบความถี่</i>	ถุงน้ำ บริเวณที่ฉีดยา (Injection site cyst) การเน่าตายของเนื้อเยื่อหรือกลุ่มของเซลล์ บริเวณที่ฉีดยา (Injection site necrosis) แผลลึก บริเวณที่ฉีดยา (Injection site ulcer)

หลังยาออกสู่ตลาดพบรายงานน้อยมากในกรณีการเกิดปฏิกริยาภูมิแพ้เฉียบพลัน หลังจากการฉีดยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาในผู้ป่วยที่ทนต่อยาริสเพอริโดนชนิดรับประทาน หรือ ยาพาลิเพอริโดนชนิดรับประทาน

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

เนื่องจากยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาต้องให้โดยบุคลากรทางการแพทย์ โอกาสในการได้รับยาเกินขนาดโดยผู้ป่วยจึงเกิดได้น้อย

อาการและอาการแสดง

โดยทั่วไปอาการและอาการแสดงที่คาดคือผลที่เกิดจากผลทางเภสัชวิทยาที่เป็นที่ทราบของยา พาลิเพอริโดน ที่มากเกินไป นั่นคือ อาการง่วงซึมและการสงบระงับ หัวใจเต้นเร็วผิดปกติและความดันโลหิตต่ำช่วง QT นานขึ้น และอาการของการเคลื่อนไหวของร่างกายที่ผิดปกติ (extrapyramidal symptoms) มีรายงานการเกิดภาวะ Torsade de pointes และ หัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ (ventricular fibrillation) เมื่อจัดให้รับประทานพาลิเพอริโดนเกินขนาด ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาดแบบเฉียบพลัน ควรพิจารณาความเป็นไปได้ของความเกี่ยวข้องกับการได้รับยาหลายชนิด

การรักษา

ควรพิจารณาลักษณะของรูปแบบยาที่ออกฤทธิ์ยาว (*ออกฤทธิ์นาน*) ของยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาและค่าครึ่งชีวิตที่นานของยา พาลิเพอริโดน เมื่อประเมินความจำเป็นในการรักษาและการฟื้นฟู ไม่มียาถอนพิษที่

เฉพาะสำหรับยา พาลิเพอริโดน จึงควรให้การรักษาระดับประคับประคองตามอาการที่เกิดขึ้น ควรช่วยให้ผู้ป่วยหายใจได้สะดวก รวมทั้งให้แน่ใจว่าได้รับออกซิเจนและการหายใจที่เพียงพอ ควรเริ่มการเฝ้าติดตามระบบหัวใจและหลอดเลือดในทันทีและควรรวมถึงการติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจสำหรับการเกิดการเต้นของหัวใจที่ผิดปกติที่อาจเป็นไปได้ ควรรักษาความดันโลหิตต่ำและระบบไหลเวียนเลือดที่ล้มเหลวด้วยมาตรการที่เหมาะสม เช่น การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำ และ/หรือ ยากระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathomimetic agents) ในกรณีที่เกิดอาการของการเคลื่อนไหวของร่างกายที่ผิดปกติ (extrapyramidal symptoms) ควรให้ ยาด้านโคลิเนอร์จิก (anticholinergic agents) ควรให้การดูแลและติดตามอย่างใกล้ชิดและต่อเนื่องจนกระทั่งผู้ป่วยฟื้นตัว

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มในการรักษาทางเภสัชบำบัด: ยาด้านโรคจิตชนิดอื่น ๆ ATC Code: N05AX13

กลไกการออกฤทธิ์

พาลิเพอริโดนซึ่งเป็นสารที่ออกฤทธิ์ในยาอินรีก้า ซัสเทนนา เป็นสารที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทซึ่งอยู่ในกลุ่มทางเคมีที่เป็นอนุพันธ์ของ benzisoxazole (ยาด้านโรคจิตเภทชนิด atypical neuroleptic) ยาอินรีก้า ซัสเทนนาประกอบด้วย racemic mixture ของ (+) และ (-) paliperidone

ยา พาลิเพอริโดน พาลมิเดท จะถูกไฮโดรไลซ์ไปเป็น พาลิเพอริโดน (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก) พาลิเพอริโดน มีคุณสมบัติต้านฤทธิ์ที่ตัวรับ (antagonist) ของโดพามีน D₂ ที่มีฤทธิ์ต่อประสาทส่วนกลางโดยมีฤทธิ์เด่นในการต้านตัวรับซีโรโทนินชนิด 5-HT_{2A} พาลิเพอริโดนยังมีฤทธิ์ต้าน ที่ตัวรับตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิด α_1 และ α_2 และตัวรับฮิสตามีน H₁ พาลิเพอริโดนไม่มีความชอบที่จะจับกับตัวรับโคลิเนอร์จิกชนิดมัสคารินิกหรือตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิด β_1 และ β_2 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ (+) และ (-) enantiomers ของ paliperidone คล้ายคลึงกันทั้งในเชิงคุณภาพและปริมาณ

กลไกการออกฤทธิ์ของยา พาลิเพอริโดน ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดเช่นเดียวกับยาที่มีประสิทธิผลในโรคจิตเภทและโรคจิตเภทที่มีอาการผิดปกติด้านอารมณ์ อย่างไรก็ตาม มีการเสนอว่าฤทธิ์ในการรักษาโรคจิตเภทและโรคจิตเภทที่มีอาการผิดปกติด้านอารมณ์ของยา คือออกฤทธิ์ต้านผ่านตัวรับโดพามีน ชนิดที่ 2 (D₂) และตัวรับซีโรโทนิน ชนิดที่ 2 (5HT_{2A}) การออกฤทธิ์ต้านที่ตัวรับอื่นๆ นอกจาก D₂ และ 5HT_{2A} อาจอธิบายถึงผลอื่นๆ ของยาพาลิเพอริโดน

ผลต่อช่วง QT/QTc และสรีรวิทยาไฟฟ้าของหัวใจ

ผลของยา พาลิเพอริโดนที่ให้โดยการรับประทาน ต่อช่วงของ QT ได้รับการประเมินในการศึกษาในระยะที่ 1 ที่ทำในหลายสถาบัน แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง จำนวน 2 การศึกษาในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคจิตเภทและโรคจิตเภทที่มีความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมด้วย และในการศึกษานาน 6 สัปดาห์เพื่อประเมินประสิทธิผลควบคู่ด้วยยาหลอกและยาที่มีฤทธิ์ ให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) จำนวน 3 การศึกษาในผู้ใหญ่โรคจิตเภท

ในการศึกษาระยะที่ 1 การศึกษาแรก (141 ราย) ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทาน แบบปลดปล่อยยาทันที วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลานาน 7 วัน (ปรับขนาดยาจาก 4 เป็น 8 มิลลิกรัม) หรือได้รับยามอซิฟลอกซาซิน (moxifloxacin) (400 มิลลิกรัม) ครั้งเดียว การได้รับยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทาน แบบปลดปล่อยยาทันที ขนาด 8 มิลลิกรัม วันละครั้ง (จำนวนผู้ป่วย 50 ราย ค่า $C_{max\ ss} = 113$ นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) พบว่า ยาจะถึงระดับที่ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา ณ สภาวะที่คงที่มากกว่า 2 เท่าของที่พบเมื่อให้ยาอินวีร์กา ซัสเทนนาในขนาดสูงสุดที่แนะนำคือ 150 มิลลิกรัม โดยฉีดเข้าที่กล้ามเนื้อเดลตอย (ค่ามัธยฐานของ C_{max} ที่ทำนายได้เท่ากับ 50 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ในการทำ model-adjusted day-averaged linear-derived QT correction (QTcLD) มีการเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ย 5.5 มิลลิวินาที (90% CI: 3.66; 7.25) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร์กา ซัสเทนนา (จำนวนผู้ป่วย 50 ราย)

ในการศึกษาที่สอง ของการศึกษาระยะที่ 1 (109 ราย) ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับยาหลอก ยา พาลิเพอริโดน แบบปลดปล่อยยานาน ชนิดรับประทาน โดยให้ยาในขนาดสูงสุดที่แนะนำ (12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ต่อมาปรับขนาดยาให้สูงกว่าขนาดที่แนะนำ (18 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) หรือกลุ่มควบคุมด้วยยาที่มีฤทธิ์ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเหมือนกัน (ควิทิเอพีน (quetiapine) 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง) การเปรียบเทียบประสิทธิผลในการศึกษาความไม่ด้อยกว่าเป็นเวลา 10 วันนี้ เป็นการเปรียบเทียบระหว่างยา พาลิเพอริโดน แบบปลดปล่อยยานาน ขนาด 12 มิลลิกรัม และ ควิทิเอพีน การเปลี่ยนแปลงของ least squares mean จากตอนเริ่มการศึกษาใน QTcLD ใน t_{max} ที่สังเกตได้ในผู้ป่วยแต่ละรายคือต่ำกว่าประมาณ 5.1 มิลลิวินาที สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา พาลิเพอริโดน แบบปลดปล่อยยานาน ขนาด 12 มิลลิกรัม (ค่า C_{max} เฉลี่ย 34 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) เปรียบเทียบกับ ควิทิเอพีน ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ค่า C_{max} เฉลี่ย 1183 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) (90% CI: -9.2; -0.9) เข้าเกณฑ์ที่ระบุล่วงหน้าว่าไม่ด้อยกว่าของ 10 มิลลิวินาที ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาใน QTcLD ใน t_{max} ที่สังเกตได้ในผู้ป่วยแต่ละรายคือต่ำกว่าประมาณ 2.3 มิลลิวินาที สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา พาลิเพอริโดน แบบปลดปล่อยยานาน ขนาด 18 มิลลิกรัม (ค่า C_{max} เฉลี่ย 53 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) เมื่อเปรียบเทียบกับ ควิทิเอพีน ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ค่า C_{max} เฉลี่ย 1183 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) (90% CI: -6.8; 2.3)

ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาใน QTcLD ใน t_{max} ที่สังเกตได้ในผู้ป่วยแต่ละรายคือสูงกว่าประมาณ 1.5 มิลลิวินาที (90% CI: -3.3; 6.2) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา พาลิเพอริโดน แบบปลดปล่อยยานาน ขนาด 12 มิลลิกรัม และสูงกว่าประมาณ 8.0 มิลลิวินาที (90% CI: 3.1; 12.9) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา ควิทิเอพีน ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาใน QTcLD ในค่ามัธยฐานของ t_{max} ที่สังเกตได้ (ของยาที่มีฤทธิ์ในการเปรียบเทียบ) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาใน QTcLD ใน t_{max} ที่สังเกตได้ในผู้ป่วยแต่ละรายประมาณว่าสูงกว่า 4.9 มิลลิวินาที (90% CI: -0.5; 10.3) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา พาลิเพอริโดน แบบปลดปล่อยยานาน ขนาด 18 มิลลิกรัม และสูงกว่าประมาณ 7.5 มิลลิวินาที (90% CI: 2.5; 12.5) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา ควิทิเอพีน ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาใน QTcLD ในค่าเฉลี่ยของ t_{max} ที่สังเกตได้ (ของยาที่มีฤทธิ์ในการเปรียบเทียบ) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีการเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษามากกว่า 60 มิลลิวินาทีหรือ QTcLD มากกว่า 500 มิลลิวินาทีไม่ว่าเวลาใดๆ ในระหว่างการศึกษาเหล่านี้

ในการศึกษาประสิทธิผลในการให้ยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทาน แบบปลดปล่อยยาวนาน ในผู้ป่วยโรคจิตเภท ให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) จำนวน 3 การศึกษา มีการตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจ 15 ช่วงเวลาในวันที่เฉพาะเจาะจง (รวมถึงเวลาที่คาดว่าจะถึงระดับ C_{max}) โดยใช้วิธีการที่มีการปรับมาตรฐานแล้ว การเพิ่มขึ้นของค่าเฉลี่ยของ QTcLD ไม่เกิน 5 มิลลิวินาทีในกลุ่มการรักษาใดๆ ที่เวลาใดๆ ข้อมูลที่นำมารวมกันได้มาจากผู้ป่วย 836 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา พาลิเพอริโดน แบบปลดปล่อยยาวนาน 357 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา โอลานซาพีน (olanzapine) และ 350 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยา หลอก ผู้ป่วยหนึ่งรายในแต่ละกลุ่มการรักษาของยา พาลิเพอริโดน แบบปลดปล่อยยาวนาน ขนาด 12 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ได้รับยา โอลานซาพีน มีการเปลี่ยนแปลงมากกว่า 60 มิลลิวินาที ณ เวลาหนึ่งในระหว่างการศึกษาเหล่านี้ (เพิ่มขึ้น 62 และ 110 มิลลิวินาที ตามลำดับ)

ในการศึกษาประสิทธิผลของยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนาโดยการให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) 4 การศึกษา ในผู้ป่วยโรคจิตเภทและในการศึกษาระยะยาวในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่มีอาการผิดปกติด้านอารมณ์ ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีการเปลี่ยนแปลง QTcLD มากกว่า 60 มิลลิวินาที และไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีค่า QTcLD มากกว่า 500 มิลลิวินาทีในเวลาใดๆ ในการศึกษาการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในระยะยาวในผู้ป่วยโรคจิตเภท ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีการเปลี่ยนแปลง QTcLD มากกว่า 60 มิลลิวินาที และมีผู้ป่วย 1 รายที่มีค่า QTcLD 507 มิลลิวินาที (ค่า Bazett's QT corrected interval [QTcB] = 483 มิลลิวินาที) ในผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้มีอัตราการเต้นของหัวใจ 45 ครั้งต่อนาที

ประสิทธิผลทางคลินิก

โรคจิตเภท

ประสิทธิผลของยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนาในการรักษาแบบเฉียบพลันของโรคจิตเภทได้รับการประเมินในการศึกษาระยะสั้น (9-สัปดาห์ หนึ่งการศึกษา และ 13-สัปดาห์ 3 การศึกษา) แบบสุ่ม ปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) จำนวน 4 การศึกษาในผู้ป่วยในที่เป็นผู้ใหญ่ ซึ่งกลับเป็นซ้ำอย่างเฉียบพลันที่เข้าตามเกณฑ์ของ DSM-IV สำหรับโรคจิตเภท การให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) ของยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนา ในการศึกษาเหล่านี้ทำในวันที่ 1, 8 และ 36 ในการศึกษา 9 สัปดาห์ และให้เพิ่มอีกในวันที่ 64 ของการศึกษานาน 13 สัปดาห์ กล่าวคือ ให้สัปดาห์ละครั้งสำหรับการให้ยา 2 ครั้งแรก และหลังจากนั้นทุก 4 สัปดาห์สำหรับการรักษาแบบประคับประคอง

ประสิทธิผลได้รับการประเมินโดยใช้ Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ซึ่งเป็นแบบประเมินรายการต่างๆ ที่ได้รับการยอมรับ แบบประเมินประกอบด้วย 5 ปัจจัยเพื่อใช้ในการประเมินอาการแสดงด้านบวก ด้านลบ การคิดแบบไม่เป็นระบบ ความเกลียดชัง/ความตื่นเต้นที่ไม่สามารถควบคุมได้ และความวิตกกังวล/ความซึมเศร้า การทำหน้าที่ได้รับการประเมินโดยใช้ Personal and Social Performance (PSP) scale PSP เป็นคะแนนที่ใช้ในการประเมินของแพทย์ที่ได้รับการยอมรับแล้วให้ใช้วัดการทำหน้าที่ของบุคคลและสังคมในเรื่องของกิจกรรมที่มีประโยชน์ทางสังคม ได้แก่ การทำงานและการเรียน ความสัมพันธ์ระหว่างบุคคลและสังคม การดูแลตัวเอง และพฤติกรรมที่ขอบรกกวนหรือก้าวร้าว ความรุนแรงในส่วนของความผิดปกติของการทำหน้าที่ในสังคม บุคคล และการดูแลตัวเองได้รับการประเมินโดยใช้ระดับของความยาก (แบ่งระดับออกเป็น ไม่มี ความยาก มีความยากเป็นแบบอ่อน มีการ

แสดงออกถึงความยาก มีความยากมาก มีความยากรุนแรงมาก) ในการทำกิจกรรมต่างๆ ดังกล่าวโดยได้รับหรือไม่ได้รับความช่วยเหลือจากผู้อื่น เช่นเดียวกัน ความรุนแรงในส่วนของพฤติกรรมที่ก้าวร้าว ได้รับการประเมินโดยการมีหรือไม่มีของพฤติกรรมก้าวร้าว (เช่น หยาดคาย ถูกผู้อื่นในที่สาธารณะ ทำลายสิ่งของ คุกคามด้วยคำพูด ทำร้ายร่างกาย) และความถี่ที่พฤติกรรมเหล่านี้เกิดขึ้น

ในการศึกษานาน 13 สัปดาห์ (ในผู้ป่วยจำนวน 636 ราย) เพื่อเปรียบเทียบการให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) 3 ขนาดของยาอินรีก้า ซัสเทนนา (เริ่มจากการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อเดลดอยในขนาด 150 มิลลิกรัม ตามด้วยการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อกลูเตียสหรือกล้ามเนื้อเดลดอยขนาด 25 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ 100 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ หรือ 150 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์) กับยาหลอก ยาทั้ง 3 ขนาดของยาอินรีก้า ซัสเทนนามีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการปรับปรุงคะแนนรวมของ PANSS ในการศึกษาทั้งขนาด 100 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ และ 150 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ แต่ไม่ใช่ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ แสดงถึงความเหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกสำหรับคะแนน PSP ผลเหล่านี้สนับสนุน ประสิทธิภาพตลอดระยะเวลาของการรักษาและการปรับปรุงค่า PANSS และพบได้เร็วตั้งแต่วันที่ 4 ซึ่งแยกได้อย่างมีนัยสำคัญจากยาหลอกในกลุ่มที่ได้รับยาอินรีก้า ซัสเทนนาขนาด 25 มิลลิกรัม และ 150 มิลลิกรัม ในวันที่ 8

ในอีกการศึกษาซึ่งใช้เวลานาน 13 สัปดาห์ (ในผู้ป่วยจำนวน 349 ราย) เพื่อเปรียบเทียบการให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) 3 ขนาดของยาอินรีก้า ซัสเทนนา (ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ 100 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ และ 150 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์) กับยาหลอก มีเพียงขนาดยา 100 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ ของยาอินรีก้า ซัสเทนนาเท่านั้นที่มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการปรับปรุงคะแนนรวม PANSS ในการศึกษาทั้งขนาด 50 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ และ 100 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ เหนือกว่ายาหลอกในการปรับปรุงคะแนน PSP ถึงแม้ว่ายาขนาด 150 มิลลิกรัม จะรวมอยู่ในการศึกษาครั้งนี้ด้วย มีผู้ป่วยจำนวนไม่เพียงพอที่ได้รับยาขนาดนี้เพื่อจะนำไปสู่การสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิผลของขนาดยา

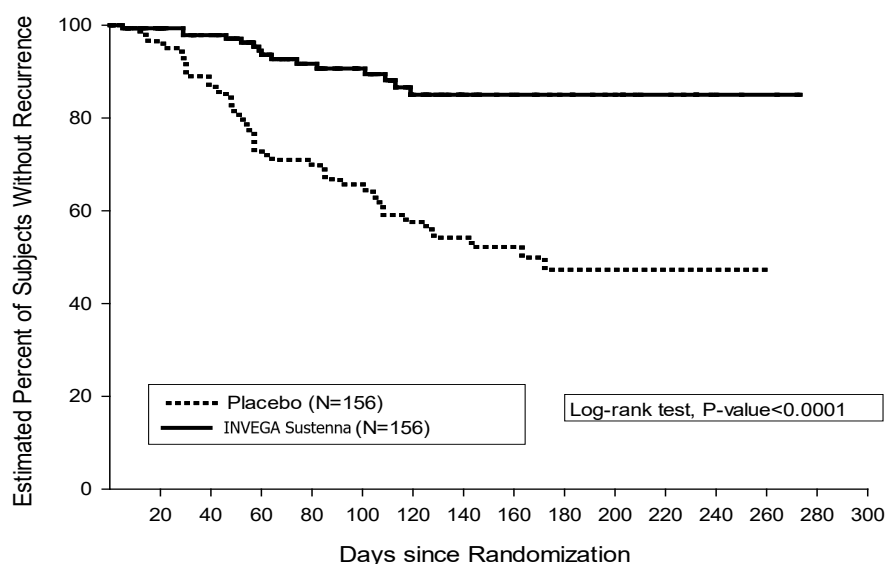
ในการศึกษาที่ 3 ซึ่งใช้เวลานาน 13 สัปดาห์ (ในผู้ป่วยจำนวน 513 ราย) เพื่อเปรียบเทียบการให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) 3 ขนาดของยาอินรีก้า ซัสเทนนา (ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ 50 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ และ 100 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์) กับยาหลอก ทั้ง 3 ขนาดของยาอินรีก้า ซัสเทนนามีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการปรับปรุงคะแนนรวม PANSS ในการศึกษาไม่มีกลุ่มใดเลยที่ได้รับยา พาลิเพอริโดน ที่เหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับคะแนน PSP

ในการศึกษาการใช้เวลานาน 9 สัปดาห์ (จำนวน 197 ราย) เพื่อเปรียบเทียบการให้ยาแบบขนาดยาคงที่ (fixed-dose) 2 ขนาดของยาอินรีก้า ซัสเทนนา (ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์ และ 100 มิลลิกรัมต่อ 4 สัปดาห์) กับยาหลอก ทั้ง 2 ขนาดของยาอินรีก้า ซัสเทนนามีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในการปรับปรุงคะแนนรวม PANSS

ประสิทธิผลของยาอินรีก้า ซัสเทนนาในการควบคุมอาการและชะลอการกลับเป็นซ้ำของโรคจิตเภทได้รับการศึกษาในการศึกษาที่นานกว่า แบบสุ่ม ปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก ให้ยาแบบยืดหยุ่นได้ (flexible-dose) การศึกษาทำในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่ใช่ผู้สูงอายุ จำนวน 849 ราย ที่เข้าเกณฑ์สำหรับโรคจิตเภทของ DSM-IV การศึกษานี้ครอบคลุมถึงระยะการศึกษานาน 33 สัปดาห์ แบบเปิดเผยข้อมูล ในการรักษาอาการแบบเฉียบพลันและระยะที่ทำให้อาการคงที่ การศึกษาแบบสุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอกเพื่อสังเกตการกลับเป็นซ้ำ และการศึกษาขยายต่อ นาน 52 สัปดาห์ ในการศึกษาขนาดยาของยาอินรีก้า ซัสเทนนาที่ใช้คือ 25, 50, 75 และ 100 มิลลิกรัม ให้ทุกเดือนและจะให้ยาขนาด 75 มิลลิกรัม เท่านั้นใน

การศึกษาช่วงขยายต่อ นาน 52 สัปดาห์ เริ่มแรกผู้ป่วยได้รับยาอินวีกา ซัสเทนนาในขนาดที่ยืดหยุ่นได้ (25-100 มิลลิกรัม) ในช่วงเวลาเปลี่ยนถ่ายนาน 9 สัปดาห์ เพื่อที่จะเข้าร่วมช่วงการควบคุมอาการให้คงที่ ระยะเวลา 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยต้องมีคะแนน PANSS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 75 อนุญาตให้มีการปรับขนาดยาได้ใน 12 สัปดาห์แรกของช่วงการควบคุมอาการให้คงที่ ในระหว่างระยะปิดสองทางในช่วงที่มีความแตกต่างของระยะเวลาในการติดตามข้อมูล ผู้ป่วยถูกสุ่มให้ได้รับยาอินวีกา ซัสเทนนาในขนาดเดิม (ระยะเวลาเฉลี่ย 171 วัน [ช่วง 1 วัน - 407 วัน]) ที่ผู้ป่วยได้รับในระหว่างระยะที่ทำให้อาการคงที่ ทุก 4 สัปดาห์ หรือได้รับยาหลอก (ระยะเวลาเฉลี่ย 105 วัน [ช่วง 8 วัน - 441 วัน]) ผู้ป่วยทั้งหมด 410 ราย ที่มีอาการคงที่ถูกสุ่มให้ได้รับยาอินวีกา ซัสเทนนาหรือยาหลอกจนกระทั่งผู้ป่วยเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคจิตเภท การกลับเป็นซ้ำถูกให้คำจำกัดความว่าเป็นเวลาที่เกิดสิ่งต่อไปนี้หนึ่งหรือมากกว่าหนึ่งอย่างเป็นครั้งแรก: การเข้าโรงพยาบาลเนื่องจากอาการทางจิต คะแนนรวมของ PANSS ในการประเมิน 2 ครั้งต่อเนื่องกันเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 25% (ถ้าคะแนนตอนเริ่มการรักษาคือมากกว่า 40) หรือเพิ่มขึ้น 10 คะแนน (ถ้าคะแนนตอนเริ่มการรักษาคือน้อยกว่าหรือเท่ากับ 40) การทำให้ตัวเองได้รับบาดเจ็บโดยเจตนา พฤติกรรมที่รุนแรง การคิดฆ่าตัวตาย/ฆ่าผู้อื่น หรือคะแนน มากกว่าหรือเท่ากับ 5 (ถ้าคะแนนสูงสุดตอนเริ่มการรักษาคือน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3) หรือ มากกว่าหรือเท่ากับ 6 (ถ้าคะแนนสูงสุดตอนเริ่มการรักษาคือ 4) ในการประเมิน 2 ครั้งต่อเนื่องกันของแต่ละรายการใน PANSS ซึ่งประกอบไปด้วย P1 (หลงผิด) P2 (ความคิดไม่เป็นระบบ) P3 (พฤติกรรมจิตหลอน) P6 (สงสัย/ระแวง) P7 (ก้าวร้าวรุนแรง) หรือ G8 (ไม่ให้ความร่วมมือ) ตัวแปรประสิทธิผลปฐมภูมิคือเวลาที่กลับเป็นซ้ำ การวิเคราะห์ระหว่างที่ทำการศึกษาซึ่งได้มีการวางแผนไว้ (หลังจากมีการกลับเป็นซ้ำ 68 เหตุการณ์เกิดขึ้น) แสดงเวลาที่ยาวขึ้นของการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีกา ซัสเทนนาเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (รูปที่ 1) และการศึกษาได้มีการหยุดการศึกษาก่อนเวลาที่กำหนด เนื่องจากมีการแสดงถึงประสิทธิผลที่ยังคงอยู่ของกลุ่มที่ได้รับยา

รูปที่ 1 Kaplan-Meier Plot ของเวลาที่กลับเป็นซ้ำ – Interim analysis (ชุดการวิเคราะห์ ข้อมูลเฉพาะกาล (Intent-to-Treat))

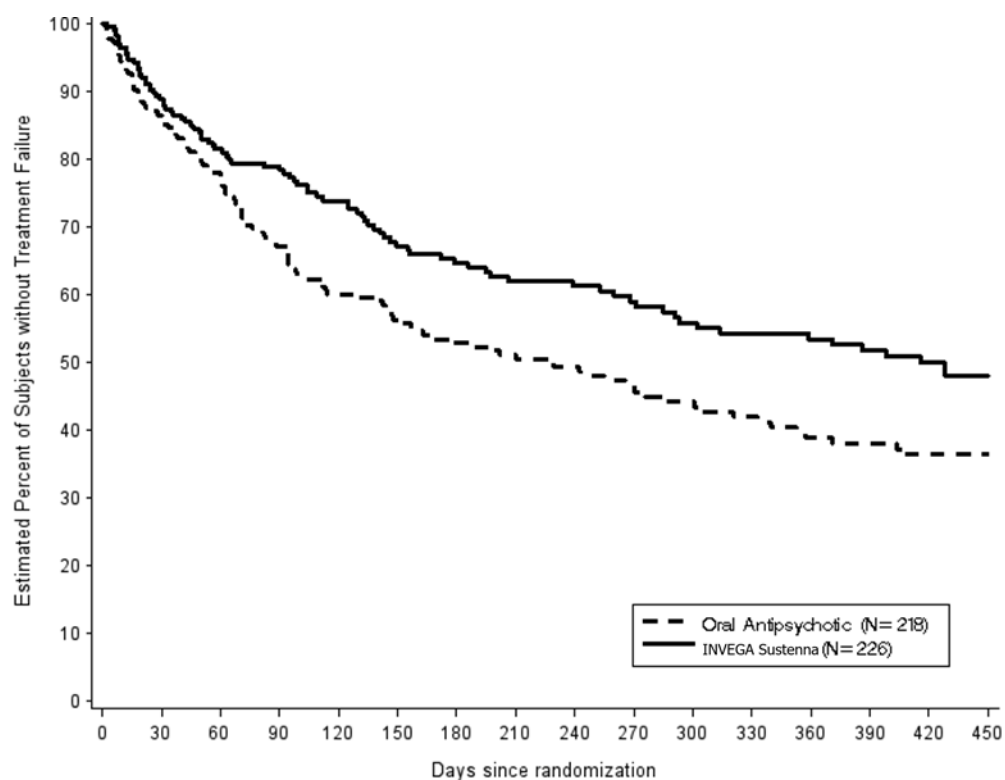


ผลของการวิเคราะห์ที่ได้จากข้อมูลสุดท้ายรวมทั้งข้อมูลทั้งหมดจนถึงวันที่สิ้นสุดการศึกษา มีความสอดคล้องกับการวิเคราะห์ประสิทธิผลปฐมภูมิที่ได้จากการวิเคราะห์ข้อมูลเฉพาะกาล (interim data)

การตรวจกลุ่มย่อยของประชากรไม่ได้เปิดเผยถึงความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติใดๆ ในการตอบสนองในแง่ของเพศ อายุ หรือเชื้อชาติ

พบประสิทธิผลของอินวีร่า ซัสเทนนาในการชะลอเวลาของการรักษาล้มเหลวเปรียบเทียบกับยาด้านโรคจิตชนิดรับประทานที่คัดเลือกไว้ ในการศึกษาแบบสุ่ม ระยะยาวและปรับขนาดยาได้ ที่ศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทและมีประวัติการชั่ง ผู้ป่วยได้รับการตรวจคัดกรองนานถึง 14 วันต่อด้วยระยะการรักษานาน 15 เดือนระหว่างที่ได้รับการเฝ้าสังเกตความล้มเหลวของการรักษา จุดยุติปฐมภูมิคือเวลาของการรักษาล้มเหลวครั้งแรก การรักษาล้มเหลวมีนิยามตามข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ ได้แก่ ถูกจับและ/หรือถูกขัง เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการทางจิต หยุดการรักษาด้วยยาด้านโรคจิตเนื่องจากเรื่องความปลอดภัยหรือการทนต่อยา ได้รับการรักษาเสริมด้วยยาด้านโรคจิตชนิดอื่นเนื่องจากมีประสิทธิผลไม่เพียงพอ มีความจำเป็นต้องเพิ่มระดับการให้บริการทางด้านจิตเวชเพื่อป้องกันการที่จะเข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการทางจิตในที่สุด หยุดการรักษาด้วยยาด้านโรคจิตเนื่องจากมีประสิทธิผลไม่เพียงพอ หรือฆ่าตัวตาย ความล้มเหลวในการรักษาประเมินโดยคณะกรรมการเฝ้าระวังเหตุการณ์ (Event Monitoring Board (EMB)) ซึ่งถูกปกปิดไม่ให้ทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาในกลุ่มใด ผู้ป่วยรวม 444 รายจะถูกสุ่มให้ได้รับยาอินวีร่า ซัสเทนนา (226 ราย มัธยฐานของขนาดยาที่ได้รับคือ 156 มิลลิกรัม) หรือยาด้านโรคจิต 1 ใน 7 ชนิดที่มีการใช้บ่อยที่กำหนดไว้ โดยปรับขนาดยาได้ (218 รายได้รับยา แอริพิพราโซล ฮาโลเพริดอล โอแลนซาพีน พาลิเพอริโดน เพอเฟนาซีน คิวทิเอพีนและริสเพอริโดน) แพทย์ผู้วิจัยเป็นผู้คัดเลือกยาด้านโรคจิตชนิดรับประทานที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย พบว่าเมื่อใช้อินวีร่า ซัสเทนนาเวลาของการรักษาล้มเหลวมีค่ายาวนานกว่ายาด้านโรคจิตชนิดรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มัธยฐานของเวลาของการรักษาล้มเหลวเป็น 416 วันสำหรับอินวีร่า ซัสเทนนา และเป็น 226 วันสำหรับยาด้านโรคจิตชนิดอื่นตามลำดับ Kaplan-Meier plot ของเวลาของการรักษาล้มเหลวครั้งแรกแสดงในรูปที่ 2 ความถี่ของความล้มเหลวครั้งแรกในการรักษาแบ่งตามประเภทแสดงในตารางที่ 8 เวลาที่ถูกจับ และ/หรือถูกขัง ครั้งแรกหรือเข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการทางจิต ในกลุ่มที่ใช้อินวีร่า ซัสเทนนา ยาวนานกว่ากลุ่มที่ใช้ยาด้านโรคจิตชนิดรับประทานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

รูปที่ 2. กราฟ Kaplan-Meier ของระยะเวลาของการรักษาล้มเหลวครั้งแรก



* มัธยฐานของเวลาการรักษาล้มเหลวเป็น 416 วันสำหรับอินวีกา ซัสเทนนา และเป็น 226 วันสำหรับ ยาด้านโรคจิตชนิดรับประทาน

^b ผลการวิเคราะห์ ซึ่งได้รวมเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องที่เกิดขึ้นหลังหยุดยาในผู้ป่วยที่หยุดใช้ยา สอดคล้องกับผลจากการวิเคราะห์จุดยุติทุติยภูมิที่กำหนดไว้แล้วนี้

โรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์

มีการศึกษาระยะยาวถึงประสิทธิผลของอินวีร์ก้า ชัสเทนนา ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยที่เป็นโรคจิตที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์ แบบควบคุม เทียบกับยาหลอก ปกปิดสองทาง ในขนาดยาต่างๆ โดยศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่เข้าเกณฑ์สำหรับโรคจิตเภทที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์ของ DSM-IV และยืนยันด้วยการสัมภาษณ์แบบมีโครงสร้างทางคลินิกสำหรับ DSM-IV ประชากรที่ศึกษามีทั้งผู้ป่วยที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์ชนิดไบโพลาร์ และชนิดซึมเศร้า ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยอินวีร์ก้า ชัสเทนนาเดี่ยวๆ หรือได้รับเป็นยาเสริมจากการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าขนาดคงที่หรือยาควบคุมอารมณ์ขนาดคงที่ การศึกษานี้ประกอบด้วยช่วงระยะที่เริ่มเข้าการศึกษาระยะเวลา 13 สัปดาห์ ซึ่งเป็นแบบเปิดเผยชื่อยา ในขนาดยาแบบยืดหยุ่น (อินวีร์ก้า ชัสเทนนา ขนาด 50 มิลลิกรัม, 75 มิลลิกรัม, 100 มิลลิกรัม หรือ 150 มิลลิกรัม) ในช่วงนำของการศึกษา จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 667 คน ซึ่งมีลักษณะดังต่อไปนี้คือ 1) มีอาการทางจิตกำเริบเฉียบพลัน; 2) คะแนน PANSS มากกว่าหรือเท่ากับ 4 ในจำนวน 3 ด้านขึ้นไป ซึ่งได้แก่อาการหลงผิด, ความคิดผิดปกติ, อาการประสาทหลอน, อาการตื่นเต้น, ชี้นำสับสน/ก่อกวน, ความไม่เป็นมิตร, การไม่ให้ความร่วมมือ, ความตึงเครียด และการควบคุมแรงจูงใจต่ำ; 3) อาการทางอารมณ์เด่น คะแนน Young Mania Rating Scale (YMRS) และ/หรือคะแนน Hamilton Rating Scale for Depression, 21 item version (HAM D-21) มากกว่าหรือเท่ากับ 16 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 19-66 ปี (ค่าเฉลี่ย 39.5 ปี) เป็นผู้ชาย 53.5% คะแนนเฉลี่ยสำหรับ PANSS ทั้งหมดในช่วงการศึกษาแบบเปิดเผยเท่ากับ 85.8 (ช่วง 42-128) สำหรับคะแนน HAM D-21 เท่ากับ 20.4 (ช่วง 3-43) สำหรับคะแนน YMRS เท่ากับ 18.6 (ช่วง 0-50) และสำหรับ Clinical Global Impression-Severity for Schizoaffective Disorder (CGI-S-SCA) เท่ากับ 4.4 (ช่วง 2-6)

หลังจากช่วงระยะที่เริ่มเข้าการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยา ระยะเวลา 13 สัปดาห์ ในขนาดยาแบบยืดหยุ่น มีผู้ป่วยจำนวน 432 คนที่เข้าเกณฑ์ควบคุมได้ (คะแนนรวม PANSS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 70, คะแนน YMRS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12, คะแนน HAM-D-21 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12) และถูกให้อยู่ในต่อในช่วงระยะควบคุมได้ 12 สัปดาห์ แบบเปิดเผยชื่อยา ได้รับยาขนาดคงที่

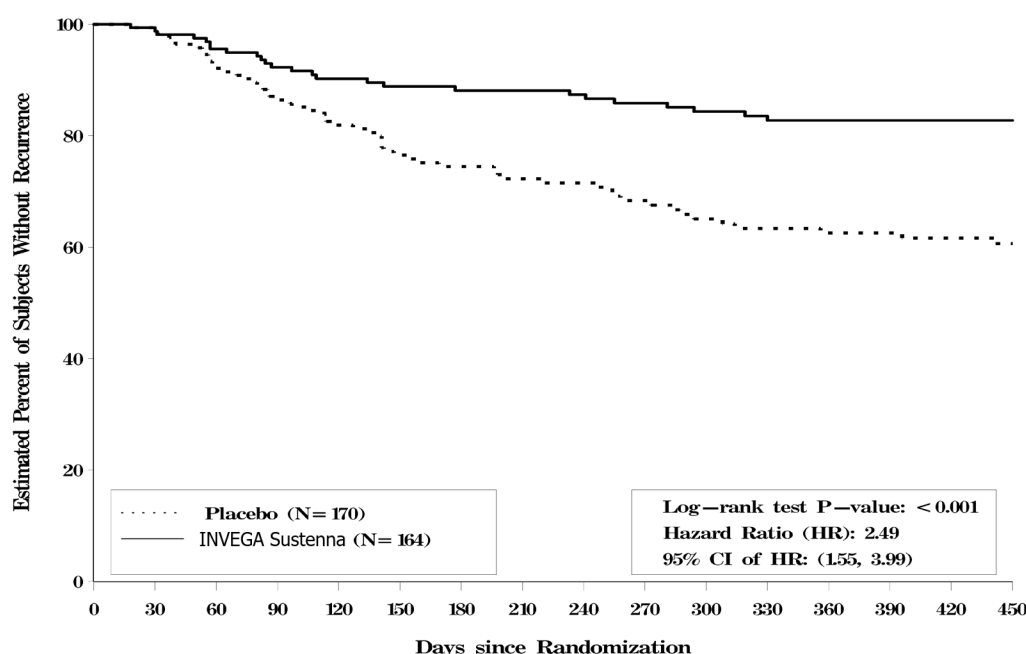
ผู้ป่วยจำนวน 334 คนที่เข้าเกณฑ์ควบคุมได้เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ จะถูกสุ่มให้ได้รับอินวีร์ก้า ชัสเทนนาในขนาดเดิม หรือได้รับยาหลอก (ในอัตราส่วน 1 ต่อ 1) เป็นระยะเวลา 15 เดือน ในช่วงระยะป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ปกปิดสองทาง ผู้ป่วยจำนวน 164 คน ถูกสุ่มให้ได้รับอินวีร์ก้า ชัสเทนนา ขนาดยาที่ได้รับแตกต่างกันคือ 50 มิลลิกรัม (4.9%), 75 มิลลิกรัม (9.8%), 100 มิลลิกรัม (47.0%), และ 150 มิลลิกรัม (38.4%) ตัวแปรประสิทธิผลปฐมภูมิคือ ระยะเวลาที่จะกลับเป็นซ้ำ การกลับเป็นซ้ำ หมายถึงการเริ่มเกิดเหตุการณ์ดังต่อไปนี้ขึ้น: 1) เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการทางจิต; 2) ต้องได้รับการรักษาเพื่อหลีกเลี่ยงการเข้ารักษาตัวที่โรงพยาบาล; 3) การทำร้ายร่างกายตัวเองอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก หรือมีความคิดฆ่าตัวตายหรือก่ออาชญากรรม หรือมีพฤติกรรมรุนแรง; 4) คะแนน PANSS ในด้านใดๆ ต่อไปนี้ มากกว่าหรือเท่ากับ 6 (ถ้าคะแนนเมื่อตอนที่ถูกสุมน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4): อาการหลงผิด, ความคิดผิดปกติ, อาการประสาทหลอน, อาการตื่นเต้น, ชี้นำสับสน/ก่อกวน, ความไม่เป็นมิตร, การไม่ให้ความร่วมมือ, ความตึงเครียด และการควบคุมแรงจูงใจต่ำ; 5) การประเมินสองครั้งติดต่อกันภายใน 7 วันโดย: คะแนนรวม PANSS เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 25% (ถ้าคะแนนเมื่อตอนที่ถูกสุ่ม

มากกว่า 45) หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 10 คะแนน (ถ้าคะแนนเมื่อตอนที่ถูกสุ่มน้อยกว่าหรือเท่ากับ 45); คะแนน PANSS ในด้านใดๆ ต่อไปนี้ มากกว่าหรือเท่ากับ 5 (ถ้าคะแนนเมื่อตอนที่ถูกสุ่มน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3): อาการหลงผิด, ความคิดผิดปกติ, อาการประสาทหลอน, อาการตื่นเต้น, ชี้อารมณ์/ ก่อวณ, ความไม่เป็นมิตร, การไม่ให้ความร่วมมือ, ความตึงเครียด และการควบคุมแรงจูงใจต่ำ; คะแนนโดยรวม CGI-S-SCA เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน (ถ้าคะแนนเมื่อตอนที่ถูกสุ่มเท่ากับ 1 [ไม่ป่วย] ถึง 3 [ป่วยเล็กน้อย]) หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1 คะแนน (ถ้าคะแนนเมื่อตอนที่ถูกสุ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 4 [ป่วยปานกลางหรือแย่กว่านั้น])

ความคงอยู่ของประสิทธิผลยังมีการประเมินโดยใช้ตัววัด Personal and Social Performance (PSP) ซึ่งเป็นตัววัดที่ให้คะแนนทางคลินิกที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว ใช้ในการวัดกิจกรรมทางบุคคล และสังคมในด้านกิจกรรมที่เป็นประโยชน์ทางสังคม (เช่น การทำงานและการเรียน) ความสัมพันธ์ส่วนบุคคลและทางสังคม การดูแลตนเอง และพฤติกรรมการรบกวนและความก้าวร้าว

มีความแตกต่างของระยะเวลาที่โรคจะกลับเป็นซ้ำระหว่างสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ (ค่า $p < 0.001$) โดยสนับสนุนการใช้อินวีร่า ซัสเทนนา กราฟ Kaplan-Meier ของระยะเวลาที่จะกลับเป็นซ้ำของแต่ละกลุ่มแสดงดังรูปที่ 3 เพอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การกลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่ได้รับอินวีร่า ซัสเทนนา (15.2%) ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (33.5%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความเสี่ยง (hazard) ในการเกิดอาการทางจิตที่มีความผิดปกติด้านอารมณ์ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกคิดเป็น 2.49 เท่าของกลุ่มที่ได้รับอินวีร่า ซัสเทนนา

รูปที่ 3. กราฟ Kaplan-Meier ของระยะเวลาที่จะกลับเป็นซ้ำ



ตารางที่ 9 สรุปอัตราการกลับเป็นซ้ำและความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำในประชากรทั้งหมด การวิเคราะห์กลุ่มย่อย (กลุ่มที่ได้รับอินวีร่า ซัสเทนนา เป็นยาเดี่ยวและได้รับเป็นยาเสริม) การกลับเป็นซ้ำของอาการทางจิต และการกลับเป็นซ้ำของอาการทางอารมณ์ จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อยแสดงให้เห็นว่า ความเสี่ยง

ต่อการกลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่ได้ยาหลอกมากกว่า 3.38 เท่า หรือ 2.03 เท่า ของกลุ่มที่ได้รับอินวีกา ซัสเทนนาเป็นยาเดี่ยวหรือได้รับเป็นยาเสริมจากยาต้านซึมเศร้าหรือยาควบคุมอารมณ์ ตามลำดับ นอกจากนี้ มีการประเมินการกลับเป็นซ้ำของอาการทางจิตและทางอารมณ์ (อารมณ์ดีผิดปกติ, ซึมเศร้า, หรือทั้งสองอย่าง) พบความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำจากอาการทางจิต อาการอารมณ์ดีผิดปกติ และอาการอารมณ์ซึมเศร้า ในกลุ่มที่ได้ยาหลอกสูงกว่ากลุ่มที่ได้อินวีกา ซัสเทนนาต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญ

ตาราง 9. สรุปอัตราการกลับเป็นซ้ำและความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำ (Hazard Ratios)

จำนวน (เปอร์เซ็นต์) ผู้ป่วยที่ กลับเป็นซ้ำ					
	ยาหลอก จำนวน=170	อินวีก้า ซัส เทนนา จำนวน=164	ความเสี่ยง ต่อการกลับ เป็นซ้ำ (ยา หลอก เทียบ กับ อินวีก้า ซัสเทนนา) ^ก	ช่วงความ เชื่อมั่น 95% ของ ความเสี่ยง ต่อการ กลับเป็น ซ้ำ ^ก	ค่า p ^ก
ผู้ป่วยทั้งหมด	57 (33.5%)	25 (15.2%)	2.49	(1.55, 3.99)	<0.001
กลุ่มย่อย ได้รับ ยาเดี่ยว	N=73 24 (32.9%)	N=78 9 (11.5%)	3.38	(1.57, 7.28)	0.002
กลุ่มย่อย ได้รับ เป็นยาเสริมจาก ยาด้านซึมเศร้า หรือยาควบคุม อารมณ์	N=97 33 (34.0%)	N=86 16 (18.6%)	2.03	(1.11, 3.68)	0.021
อาการทางจิต ^ข	53 (31.2%)	21 (12.8%)	2.82	(1.70, 4.67)	<0.001
อาการทาง อารมณ์ ^ค					
อาการทาง อารมณ์ใดๆ	48 (28.2%)	18 (11.0%)	2.93	(1.70, 5.04)	<0.001
อาการอารมณ์ดี ผิดปกติ	16 (9.4%)	5 (3.0%)	3.62	(1.32, 9.89)	0.012
อาการซึมเศร้า	23 (13.5%)	8 (4.9%)	3.12	(1.39, 6.98)	0.006
ทั้งสองอย่าง	9 (5.3%)	5 (3.0%)	1.93	(0.65, 5.78)	0.238

^ก ความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาหลอกเทียบกับกลุ่มที่ได้อินวีก้า ซัสเทนนา ค่า p-value และช่วงความเชื่อมั่น 95% ของความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำคิดจาก Cox proportional hazards regression models

^ข ผู้ป่วย 8 คนกลับเป็นซ้ำโดยไม่มีอาการทางจิต

^ค ผู้ป่วย 16 คนกลับเป็นซ้ำโดยไม่มีอาการทางอารมณ์

ความคงอยู่ของผลจากการวัดด้วยตัววัด PSP อินวีก้า ซัสเทนนาเหนือกว่าการใช้ยาหลอก

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมและการกระจาย

เนื่องจากยาสามารถละลายน้ำได้น้อยมาก ยา พาลิเพอริโดน พาลมิเดท จึงละลายอย่างช้าๆ หลังจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อก่อนที่จะถูกไฮโดรไลซ์ไปเป็น พาลิเพอริโดน และถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตภายในร่างกาย หลังจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหนึ่งครั้ง ความเข้มข้นในพลาสมาของยา พาลิเพอริโดน เพิ่มขึ้นที่ลดน้อยจนถึงระดับความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา ใน 13 วัน (t_{max}) การปลดปล่อยยาเริ่มตั้งแต่วันที่ 1 และคงอยู่นาน 126 วัน

หลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื้อเดลดอยเพียงครั้งเดียว (25-150 มิลลิกรัม) พบค่า C_{max} สูงขึ้นเฉลี่ย 28% เปรียบเทียบกับเมื่อฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อเดลดอย การฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื้อเดลดอยในตอนเริ่มต้นทั้งสองครั้งในขนาด 150 มิลลิกรัม ในวันที่ 1 และ 100 มิลลิกรัม ในวันที่ 8 ช่วยในการรักษาความเข้มข้นในระดับที่มีฤทธิ์ในการรักษาไว้ได้อย่างรวดเร็ว การปลดปล่อยยาและรูปแบบการให้ยาอินทรีก้า ชัสเทนนา ส่งผลให้สามารถรักษาระดับความเข้มข้นของยาที่มีฤทธิ์ในการรักษาไว้ได้ ปริมาณยา paliperidone ทั้งหมดหลังจากการให้ยาอินทรีก้า ชัสเทนนาจะเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ในช่วง 25-150 มิลลิกรัม น้อยกว่าสัดส่วนของขนาดยาที่ให้สำหรับ C_{max} ในขนาดยาที่มากกว่า 50 มิลลิกรัม อัตราส่วนระหว่างระดับยาสูงสุดและต่ำสุดเฉลี่ยสำหรับยาอินทรีก้า ชัสเทนนา ขนาด 100 มิลลิกรัม คือ 1.8 หลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลดอย และ 2.2 หลังจากฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลดอย ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของ paliperidone หลังจากการให้ยาอินทรีก้า ชัสเทนนาในช่วง 25-150 มิลลิกรัม อยู่ในช่วง 25-49 วัน

หลังจากการให้ยา พาลิเพอริโดน พาลมิเดท enantiomers ทั้ง (+) และ (-) ของ พาลิเพอริโดน จะเปลี่ยนกลับไปมาจนถึงอัตราส่วนของ AUC ระหว่าง (+) และ (-) อยู่ที่ประมาณ 1.6-1.8

จากการวิเคราะห์จากประชากร ปริมาตรการกระจายของยา พาลิเพอริโดน คือ 391 ลิตร การจับกับโปรตีนในพลาสมาของ พาลิเพอริโดน ที่เป็น racemic คือ 74%

เมแทบอลิซึมและการขจัดยา

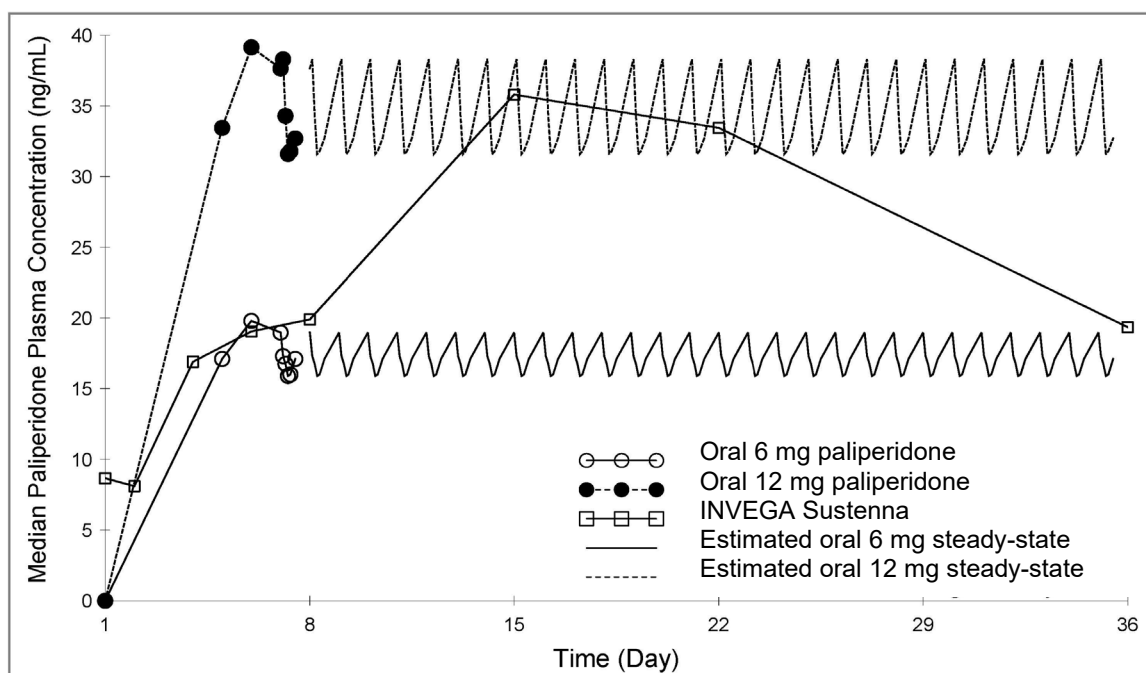
หนึ่งสัปดาห์หลังจากการให้ยา พาลิเพอริโดน ที่ติดฉลากด้วย ^{14}C ชนิดปลดปล่อยทันที โดยการรับประทานเพียงครั้งเดียว ขนาด 1 มิลลิกรัม 59% ของขนาดยาที่ได้รับถูกขับถ่ายออกมาในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะซึ่งบ่งชี้ว่ายา พาลิเพอริโดน ไม่ได้ถูกเมแทบอลิซึมส่วนใหญ่ที่ตับ ประมาณ 80% ของ radioactivity พบในปัสสาวะและ 11% พบในอุจจาระ พบว่ามีวิถีเมแทบอลิซึม 4 วิถี จากการศึกษาร่างกายสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) ได้แก่ dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation และ benzisoxazole scission และเป็นที่ทราบว่ามีวิถีใดเลยที่เกิดการเปลี่ยนแปลงยามากกว่า 6.5% ของขนาดยาที่ให้ แม้ว่าการศึกษานี้ในหลอดทดลอง (*in vitro*) จะบ่งบอกถึงบทบาทของ CYP2D6 และ CYP3A4 ในเมแทบอลิซึมของ พาลิเพอริโดน แต่ก็ยังไม่มีหลักฐานในการศึกษาร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) ว่า isozyme เหล่านี้มีบทบาทอย่างมีนัยสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา พาลิเพอริโดน ในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของประชากรชี้ว่าไม่มีความแตกต่างที่สามารถเห็นได้ต่อการขจัดของยา พาลิเพอริโดน หลังจากการให้ยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานระหว่าง extensive metabolizers และ poor metabolizers ของซับสเตรทของ CYP2D6 การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ในไมโครโซมของตับมนุษย์แสดงว่ายา พาลิเพอริโดน ไม่ได้ยับยั้งเมแทบอลิซึมของยาที่ถูกเมแทบอลิซึมโดย cytochrome P450 isozymes รวมถึง CYP1A2 CYP2A6 CYP2C8/9/10 CYP2D6 CYP2E1 CYP3A4 และ CYP3A5

ในการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) แสดงว่ายา พาลิเพอริโดน เป็นสารตั้งต้นของ P-gp และเป็นตัวยับยั้งที่อ่อนของ P-gp ในความเข้มข้นที่สูง ไม่มีข้อมูลในการศึกษาในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) และความสัมพันธ์ในทางคลินิกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ยา พาลิเพอริโดน พาลมิตเท ชนิดฉีดที่ออกฤทธิ์นานกับยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยนาน

ยาอินวีร์กา ชัสเทนนาถูกออกแบบมาเพื่อนำส่งยา พาลิเพอริโดน ในช่วงเวลา 1 เดือนในขณะที่ยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยนานจำเป็นต้องให้ยาวันละครั้ง รูปที่ 4 นำเสนอค่าเฉลี่ยของเภสัชจลนศาสตร์สำหรับยา พาลิเพอริโดน เป็นเวลา 5 สัปดาห์หลังจากที่ให้ยาอินวีร์กา ชัสเทนนาโดยใช้รูปแบบการให้ยาที่แนะนำเปรียบเทียบกับกรให้ยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานที่ปลดปล่อยนาน (6 มิลลิกรัม หรือ 12 มิลลิกรัม) รูปแบบการให้ยาตอนเริ่มต้นสำหรับยาอินวีร์กา ชัสเทนนา (150 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลออยในวันที่ 1/วันที่ 8) ถูกออกแบบมาเพื่อให้ความเข้มข้นของยา พาลิเพอริโดน ถึงระดับยาที่คงที่ได้เร็วเมื่อเริ่มการรักษาโดยไม่ต้องใช้ยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานเพิ่ม

รูปที่ 4. แสดงค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาหลังจากการให้ยา paliperidone เป็นเวลานาน 5 สัปดาห์โดยใช้รูปแบบยาเริ่มต้นที่แนะนำ (เริ่มต้นด้วยยา paliperidone palmitate เทียบเท่ากับยา paliperidone 150 มิลลิกรัมต่อ 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลออยในวันที่ 1/วันที่ 8) เปรียบเทียบกับการให้ยาเม็ดสำหรับรับประทานชนิดปลดปล่อยนาน (6 มิลลิกรัม หรือ 12 มิลลิกรัม)



โดยทั่วไประดับของยาอินวีร์กา ชัสเทนนาในพลาสมาตอนเริ่มต้นโดยรวมจะอยู่ในช่วงเดียวกับการให้ยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานแบบปลดปล่อยนานขนาด 6-12 มิลลิกรัม การใช้ยาอินวีร์กา ชัสเทนนาในรูปแบบยาเริ่มต้นนี้ทำให้ผู้ป่วยมีระดับยาในช่วงเดียวกับการให้ยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานแบบปลดปล่อยนานขนาด 6-12 มิลลิกรัม ได้ ตลอดไปจนถึงวันก่อนที่ให้ยาเข็มถัดไป (วันที่ 8 และวันที่ 36) สำหรับความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา พาลิเพอริโดน ระหว่างผู้ป่วยหลังจากได้รับยาอินวีร์กา

ชี้สเทนนาดำกว่าเมื่อเทียบกับการได้รับยา พาลิเพอริโดน ชนิดเม็ดสำหรับรับประทานแบบปลดปล่อยนาน เนื่องจากความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของเภสัชจลนศาสตร์ระหว่าง 2 ผลิตภัณฑ์ ควรใช้ความระมัดระวังเมื่อจะเปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาโดยตรง

ประชากรกลุ่มพิเศษ

ผู้สูงอายุ (อายุ 65 ปีขึ้นไป)

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาจากปัจจัยเรื่องอายุเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม อาจต้องปรับขนาดยาเนื่องจากค่า creatinine clearance ที่ลดลงซึ่งสัมพันธ์กับอายุ (ดูหัวข้อ *ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง* ด้านล่าง และ 4.2 *ขนาดยาและวิธีการบริหารยา*)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ควรลดขนาดยาของยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย ไม่แนะนำให้ใช้ยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาในผู้ป่วยที่ไตบกพร่องขั้นปานกลางหรือรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.2 *ขนาดยาและวิธีการบริหารยา*) มีการศึกษาการกำจัดยา พาลิเพอริโดนชนิดเม็ดสำหรับรับประทานแบบปลดปล่อยนาน ขนาด 3 มิลลิกรัม ที่ให้เพียงครั้งเดียวในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของไตบกพร่องหลายระดับ การกำจัดของยา พาลิเพอริโดน ลดลงเมื่อค่า creatinine clearance ลดลง ค่าการขจัดโดยรวมของยา paliperidone ลดลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง 32% โดยเฉลี่ยในผู้ป่วยไตบกพร่องขั้นเล็กน้อย (CrCl เท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 80 มิลลิลิตรต่อนาที) 64% ในผู้ป่วยไตบกพร่องขั้นปานกลาง (CrCl เท่ากับ 30 ถึงน้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที) และ 71% ในผู้ป่วยไตบกพร่องขั้นรุนแรง (CrCl เท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที) เทียบเท่ากับการเพิ่มขึ้นเฉลี่ยของปริมาณยา (AUC_{inf}) 1.5, 2.6 และ 4.8 เท่าตามลำดับ เปรียบเทียบกับในผู้ที่สุขภาพดี จากข้อมูลที่ได้อธิบายในการสังเกตการใช้ยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาในผู้ป่วยที่ไตบกพร่องขั้นเล็กน้อยที่มีอยู่อย่างจำกัดและการใช้แบบจำลองเภสัชจลนศาสตร์ ขนาดเริ่มต้นของยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ไตบกพร่องขั้นเล็กน้อย คือ อินวีร์ก้า ชัสเทนนา 100 มิลลิกรัม ในการรักษาวันที่ 1 และ 75 มิลลิกรัม ในเวลาหลังจากนั้นเป็นเวลา 1 สัปดาห์ ยาทั้งสองขนาดถูกบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดอลดอย หลังจากนั้นตามด้วยการฉีดยาเดอลดอยครั้ง (ทุก 4 สัปดาห์) ในขนาด 50 มิลลิกรัม สามารถฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดอลดอยหรือกล้ามเนื้ออกเดียวสัปดาห์ได้ สามารถปรับขนาดยาได้ในช่วง 25-100 มิลลิกรัม ขึ้นอยู่กับความสามารถในการทนต่อยาและ/หรือประสิทธิผลในผู้ป่วยแต่ละราย (ดูหัวข้อ 4.2 *ขนาดยาและวิธีการบริหารยา*)

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ยา พาลิเพอริโดน ไม่ได้ถูกเมแทบอลิซึมอย่างมากที่ตับ ถึงแม้ว่าจะไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยที่ไตบกพร่อง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องขั้นเล็กน้อยหรือปานกลาง ในการศึกษา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องขั้นปานกลาง (Child-Pugh class B) ความเข้มข้นของยา พาลิเพอริโดน ในรูปอิสระใกล้เคียงกับที่พบในผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรง ยังไม่มีการศึกษา พาลิเพอริโดน ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องขั้นรุนแรง

เชื้อชาติ

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของประชากรของข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ ของยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานเปิดเผยว่าไม่มีหลักฐานใดที่แสดงถึงความแตกต่างในเภสัชจลนศาสตร์ของยา พาลิเพอริโดน ที่สัมพันธ์กับเชื้อชาติหลังจากให้ยาอินวีร์ก้า ชัสเทนนา

เพศ

ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่างเพศชายกับเพศหญิง

การสูบบุหรี่

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) โดยใช้เอนไซม์จากตับของมนุษย์ ยา พาลิเพอริโดน ไม่ได้เป็นสารตั้งต้นของ CYP1A2 ดังนั้น การสูบบุหรี่จึงไม่น่ามีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา พาลิเพอริโดน การประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรก็ไม่ได้แสดงถึงความแตกต่างใด ๆ ระหว่างผู้สูบบุหรี่กับผู้ไม่สูบบุหรี่ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) นี้

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

พิษวิทยา

เช่นเดียวกับยาต้านตัวรับโดพามีน D₂ ตัวอื่นๆ ยา พาลิเพอริโดน พาลมิเตท ที่ให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อและยา พาลิเพอริโดน ที่ให้โดยการรับประทานสามารถเพิ่มระดับของโปรแลคตินในซีรัมในการศึกษาการเกิดพิษโดยการให้ยาซ้ำ

ในการศึกษาพิษวิทยาในลูกหนูแรท (juvenile rat) เป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์การศึกษาหนึ่งโดยให้พาลิเพอริโดนทางปากที่ขนาด 0.16, 0.63 และ 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันซึ่งคิดเป็น 0.12, 0.5 และ 1.8 เท่าของขนาดยารับประทานสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ (12 มิลลิกรัมต่อวันสำหรับวัยรุ่นในหน่วย มิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ผลการศึกษาไม่พบผลต่อการเจริญเติบโต พัฒนาการทางเพศ และพฤติกรรม การสืบพันธุ์ การให้ยาทางปากที่ขนาดสูงถึง 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันไม่ทำให้เกิดความบกพร่องของพฤติกรรม การตอบสนองการทำงานของระบบประสาท (neurobehavioral development) ในหนูแรทเพศผู้และเพศเมีย ยกเว้นมีผลต่อการเรียนรู้และการจดจำในหนูแรทเพศเมียที่ได้รับยาขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ทั้งนี้ จะไม่พบผลดังกล่าวหลังจากการหยุดให้ยา

ในการศึกษาในลูกสุนัข (juvenile dog) เป็นระยะเวลา 40 สัปดาห์การศึกษาหนึ่งโดยให้ริสเพอริโดนทางปาก (ซึ่งจะถูกเปลี่ยนไปเป็นพาลิเพอริโดน) ที่ขนาด 0.31, 1.25 และ 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันไม่พบผลกระทบที่ไม่ดีต่อพัฒนาการทางเพศที่ขนาดยา 0.31 และ 1.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน การเติบโตของกระดูกทางยาว (long bone growth) ไม่ได้รับผลกระทบเมื่อให้ยาขนาด 0.31 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่จะพบผลดังกล่าวเมื่อให้ยาขนาด 1.25 และ 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

การก่อกวนเรื่อง

การก่อกวนเรื่องของยา พาลิเพอริโดน พาลมิเตท ที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้รับการประเมินในหนูแรท มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของมวลของต่อม난ดในหนูแรทเพศเมียในขนาดยา 10, 30 และ 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อเดือน หนูแรทเพศผู้แสดงการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดเนื้องอกที่ต่อม난ดและมดลูกในขนาดยา 30 และ 60 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อเดือน ซึ่งคือ 1.2 และ 2.2 เท่าของการได้รับยาในระดับขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์คือ 150 มิลลิกรัม ของยาอินทรีก้า ซัสเทนนา

การก่อกวนเรื่องของยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานซึ่งเป็นเมแทบอลิท์ที่ออกฤทธิ์ของยา ริสเพอริโดน ได้รับการประเมินจากการศึกษาด้วยยา ริสเพอริโดน ในหนูเม้าส์และหนูแรท ให้ยา ริสเพอริโดน ในขนาด

10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลานาน 18 เดือนกับหนูเม้าส์และนาน 25 เดือนกับหนูแรท มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการเกิดเนื้องอกที่ต่อมใต้สมอง เนื้องอกตับอ่อน และมะเร็งต่อมไทรอยด์ การเพิ่มขึ้นของการเกิดเนื้องอกของต่อมไทรอยด์ ต่อมใต้สมอง และตับอ่อน พบในสัตว์กักตุนหลังจากได้รับยาต้านโรคจิตชนิดอื่นๆ เป็นระยะเวลานาน และพิจารณาได้นานที่จะเกิดผ่านการต้านตัวรับโดพามีนชนิด D₂ เป็นระยะเวลานาน ความสัมพันธ์ของการพบการเกิดเนื้องอกเหล่านี้ในสัตว์กักตุนในแง่ของความเสี่ยงในมนุษย์ยังไม่เป็นที่ทราบ

การก่อการกลายพันธุ์

ไม่มีหลักฐานของการที่จะทำให้การก่อการกลายพันธุ์ของยา พาลิเพอริโดน ใน Ames reverse mutation test, the mouse lymphoma assay หรือ micronucleus test ในหนูแรท ยา พาลิเพอริโดน พาลมิเตด ไม่มีคุณสมบัติในการก่อพิษในระดับพันธุกรรมใน Ames reverse mutation test หรือ mouse lymphoma assay

การเจริญพันธุ์

ถึงแม้ว่าการรักษาด้วยยา พาลิเพอริโดน ชนิดรับประทานส่งผลต่อฤทธิ์ของโปรแลคตินและระบบประสาทส่วนกลาง การมีลูกของหนูแรทเพศผู้และเพศเมียไม่ได้รับผลกระทบ ในขนาดยาที่ทำให้เกิดพิษต่อตัวแม่ มีผลให้จำนวนของตัวอ่อนในท้องซึ่งมีชีวิตในหนูแรทเพศเมียลดลงเล็กน้อย

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

สารที่ไม่มีฤทธิ์ในยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนา คือ citric acid monohydrate, disodium hydrogen phosphate anhydrous, polyethylene glycol 4000, polysorbate 20, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, sodium hydroxide, น้ำปราศจากเชื้อสำหรับฉีด

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่ควรผสมยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนากับผลิตภัณฑ์หรือสารเจือจางใดๆ และต้องให้ยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อโดยตรงจากหลอดฉีดยาที่บรรจุมาด้วยเท่านั้น

6.3 อายุของยา

ดูวันหมดอายุที่อยู่บนกล่องด้านนอก

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

ห้ามเก็บยาในที่ที่มีอุณหภูมิสูงกว่า 30 องศาเซลเซียส

เก็บยาให้พ้นจากสายตาและมือเด็ก

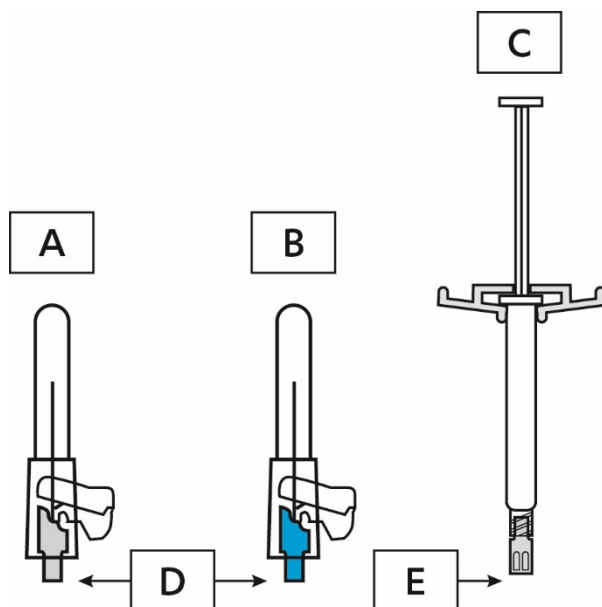
6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของบรรจุภัณฑ์

1 ชุดประกอบด้วยหลอดฉีดยา (cyclic-olefin-copolymer) ซึ่งบรรจุยาแขวนตะกอนพร้อมฉีด ขนาด 25 มิลลิกรัม (0.25 มิลลิลิตร) 50 มิลลิกรัม (0.5 มิลลิลิตร) 75 มิลลิกรัม (0.75 มิลลิลิตร) 100 มิลลิกรัม

(1 มิลลิลิตร) หรือ 150 มิลลิกรัม (1.5 มิลลิลิตร) (เทียบเท่ากับ พาลิเพอริโดน พาลมิเดท ขนาด 39 มิลลิกรัม 78 มิลลิกรัม 117 มิลลิกรัม 156 มิลลิกรัม หรือ 234 มิลลิกรัม) พร้อมจุกยาง (bromobutyl) อุดปลายหลอดฉีดยา, backstop, เข็มฉีดยา 2 ขนาดคือ เบอร์ 22 ขนาด 1½ นิ้ว และเบอร์ 23 ขนาด 1 นิ้ว

คำแนะนำในการใช้ การจัดการ และการกำจัดยา

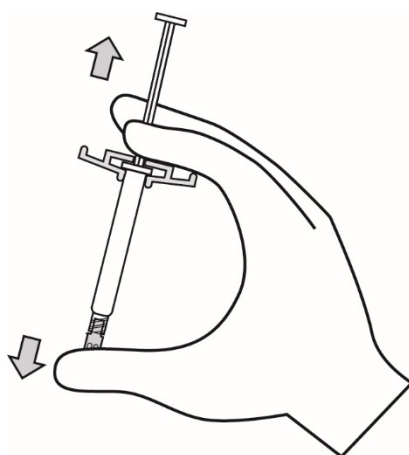
ใน 1 ชุดประกอบด้วยหลอดฉีดยาที่บรรจุมาแล้ว 1 หลอดและเข็มฉีดยาที่ปลดกั๊ย 2 เข็ม (เข็มฉีดยา เบอร์ 22 ขนาด 1½ นิ้ว และเข็มฉีดยาเบอร์ 23 ขนาด 1 นิ้ว) สำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อ



A-เข็มเบอร์ 22 ขนาด 1½ นิ้ว หัวเข็มสีเทา; B-เข็มเบอร์ 23 ขนาด 1 นิ้ว หัวเข็มสีน้ำเงิน; C-ไซริงจ์พร้อมฉีดยา; D-หัวเข็ม; E-ส่วนต่อกับเข็ม (Tip-cap)

ยาอินวีร์ก้า ซัสเทนนาใช้สำหรับฉีดเพียงครั้งเดียวเท่านั้น

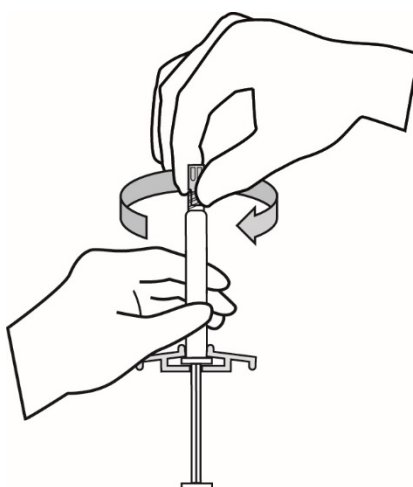
1. เขย่าหลอดฉีดยาแรงๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 10 วินาที เพื่อให้มั่นใจว่าสารแขวนตะกอนรวมเป็นเนื้อเดียวกัน



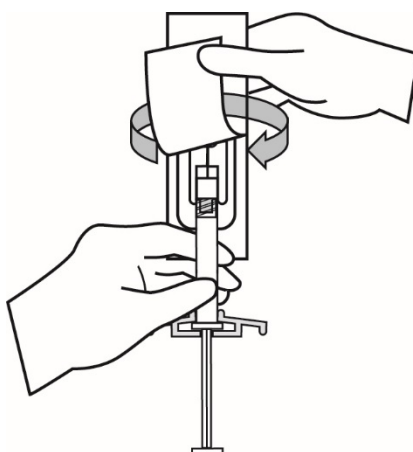
2. เลือกเข็มฉีดยาที่เหมาะสม

สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดลดอย ถ้าผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 200 ปอนด์ (น้อยกว่า 90 กิโลกรัม) ให้ใช้เข็มฉีดยาเบอร์ 23 ขนาด 1 นิ้ว (เข็มฉีดยาที่มีแกนสีฟ้า) ถ้าผู้ป่วยน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 200 ปอนด์ (มากกว่าหรือเท่ากับ 90 กิโลกรัม) ให้ใช้เข็มฉีดยาเบอร์ 22 ขนาด 1½ นิ้ว (เข็มฉีดยาที่มีแกนสีเทา) สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเดส ให้ใช้เข็มฉีดยาเบอร์ 22 ขนาด 1½ นิ้ว (เข็มฉีดยาที่มีแกนสีเทา)

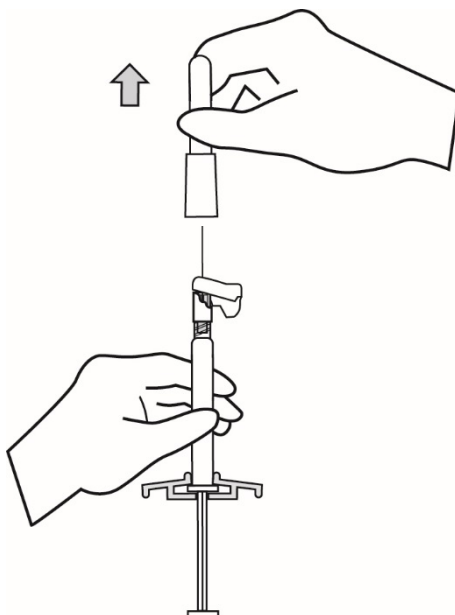
3. จับหลอดฉีดยาให้ฝาปิดที่ปลายชี้ขึ้น ให้นำฝาปิดที่ปลายซึ่งเป็นยางออกโดยการบิดเบา ๆ



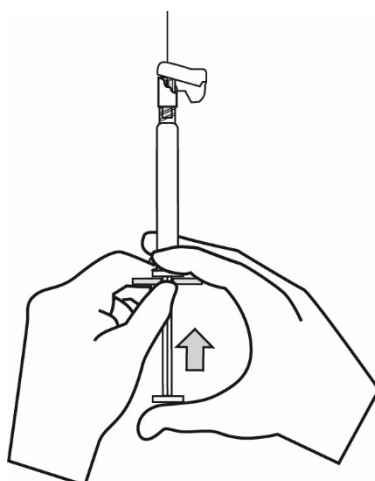
4. แกะซองที่บรรจุเข็มฉีดยาออกครึ่งหนึ่ง จับเข็มฉีดยาด้วยซองที่บรรจุเข็มฉีดยา จับหลอดฉีดยาให้ชี้ขึ้น นำเข็มฉีดยาสวมเข้ากับหลอดฉีดยาโดยใช้การบิดเบา ๆ เพื่อหลีกเลี่ยงไม่ให้ฐานของหลอดฉีดยาเกิดรอยร้าวหรือความเสียหาย ตรวจสอบร่องรอยความเสียหายหรือการรบกวนการบริหารยาเสมอ



5. ดึงช่องที่บรรจุเข็มฉีดยาออกจากเข็มฉีดยาโดยการดึงออกตรงๆ อย่าบิดช่องที่บรรจุเนื่องจากเข็มฉีดยาอาจหลุดออกจากหลอดฉีดยา



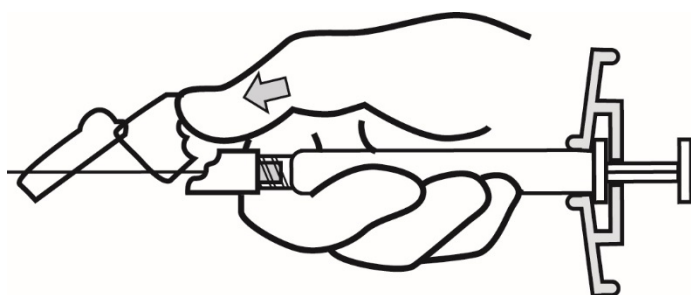
6. นำหลอดฉีดยาที่มีเข็มฉีดยาติดอยู่ด้วยในตำแหน่งตั้งตรงขึ้นเพื่อไล่อากาศออก ไล่อากาศออกโดยเคลื่อนก้านหลอดฉีดยาเข้าไปตามภาพอย่างระมัดระวัง



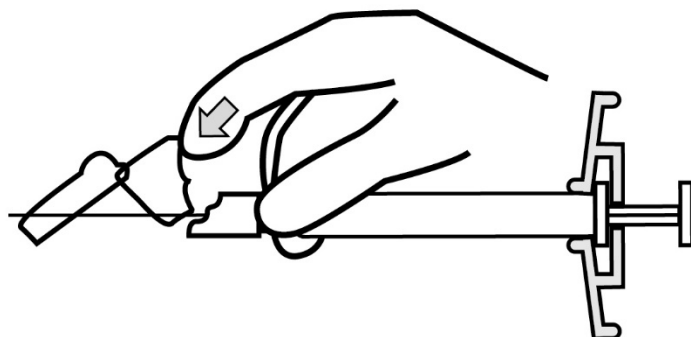
7. ฉีดยาทั้งหมดอย่างช้าและลึกเข้ากล้ามเนื้อเดลทอยหรือกล้ามเนื้ออกของผู้ป่วยที่เลือกไว้ ห้ามให้ยาโดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือเข้าใต้ผิวหนัง

8. หลังจากที่ได้ฉีดยาเสร็จใช้นิ้วโป้งหรือนิ้วอื่น (8a, 8b) หรือวางบนที่ราบ (8c) เพื่อที่จะกระตุ้นระบบป้องกันของเข็มฉีดยา ระบบป้องกันของเข็มฉีดยาจะถูกกระตุ้นอย่างเต็มที่เมื่อได้ยินเสียง “คลิก” จากนั้นกำจัดหลอดฉีดยาและเข็มฉีดยาอย่างเหมาะสม

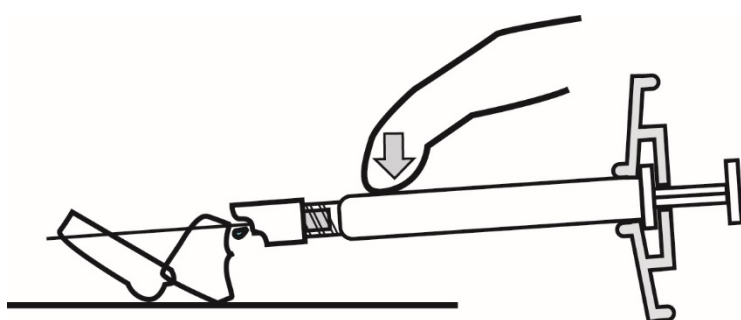
8a



8b



8c



7. ขอผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

ผลิตโดย

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, ประเทศเบลเยียม

นำเข้าโดย

บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

หากต้องการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สงสัยเกิดจากการใช้ยา กรุณาติดต่อบริษัทฯ ทางอีเมล
aepqcjacth@its.jnj.com

หากท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ กรุณาติดต่อบริษัทฯ ทางอีเมล
medinfosea@its.jnj.com

8. เลขทะเบียนตำรับยา

1C 21/54 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

7 มิถุนายน 2554

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

CCDS version 05 ธันวาคม 2565_Translation review

ใช้ภายใต้การดูแลของจิตแพทย์เท่านั้น