

## เอกสารกำกับยาสำหรับแพทย์ฉบับภาษาไทย

### อินวีگا®

#### ชื่อผลิตภัณฑ์

ยาเม็ดอินวีกาชนิดออกฤทธิ์นาน

#### ชื่อสามัญทางยา

พาลีเพอริโดน (INN: Paliperidone)

#### รูปแบบของยาและความแรง

ยาอินวีกาประกอบด้วยพาลีเพอริโดน 3 6 หรือ 9 มิลลิกรัม

- 3 มิลลิกรัม ยาเม็ดออกฤทธิ์นานรูปแบบแคปซูลสีขาว และมีอักษรคำว่า "PAL 3"
- 6 มิลลิกรัม ยาเม็ดออกฤทธิ์นานรูปแบบแคปซูลสีเหลืองออกน้ำตาล และมีอักษรคำว่า "PAL 6"
- 9 มิลลิกรัม ยาเม็ดออกฤทธิ์นานรูปแบบแคปซูลสีชมพู และมีอักษรคำว่า "PAL 9"

ชื่อทางเคมีของตัวยาสำคัญ คือ  $(\pm)$ -3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

สำหรับสารปรุงแต่งยา โปรดดูหัวข้อ *รายการสารปรุงแต่งยา*

ยาอินวีกาใช้เทคโนโลยีการปลดปล่อยยาแบบออสโมซิสโดยอาศัยแรงดันออสโมซิสในการนำส่งตัวยาพาลีเพอริโดนจากเม็ดยาด้วยอัตราการปลดปล่อยยาที่มีการควบคุม ระบบซึ่งหมายถึงเม็ดยารูปแคปซูลจะประกอบด้วยยาเม็ดแกนสามชั้นที่หุ้มด้วยเยื่อเลือกผ่าน (semipermeable membrane) และเคลือบทับด้วยฟิล์มสีอีกชั้นหนึ่ง ยาเม็ดแกนสามชั้นประกอบด้วยชั้นของตัวยาสำคัญสองชั้นที่มีตัวยาและสารปรุงแต่งยาผสมกันอยู่ ส่วนอีกชั้นเป็นชั้นที่มีสารก่อแรงดันออสโมซิสเรียกว่า "ชั้นผลัก (push layer)" ที่ผิวโค้งของเม็ดยาด้านที่เป็นชั้นของตัวยาถูกเจาะรูด้วยแสงเลเซอร์อย่างแม่นยำจำนวน 2 รู ยาเม็ดแต่ละความแรงจะมีตัวพิมพ์บนเม็ดยาและฟิล์มสีที่แตกต่างกัน ในสภาวะที่มีน้ำ เช่น ในทางเดินอาหาร ฟิล์มสีที่เคลือบเม็ดยาจะละลายออกอย่างรวดเร็ว น้ำจึงถูกดูดผ่านทางเยื่อเลือกผ่าน (semipermeable membrane) ซึ่งเป็นตัวควบคุมอัตราการผ่านของน้ำเข้าสู่ยาเม็ดแกนและเป็นการควบคุมการนำส่งยาไปในตัว เมื่อน้ำผ่านเข้าสู่ด้านในทำให้พอลิเมอร์ชนิดชอบน้ำ (hydrophilic polymer) ของยาเม็ดแกนเกิดการดูดน้ำและพองขยายตัวเกิดเป็นเจลที่ประกอบด้วยยาพาลีเพอริโดนและทำการผลักตัวยาพาลีเพอริโดนให้ผ่านออกมาทางรูที่เจาะไว้บนผิวเม็ดยา ส่วนประกอบอื่นๆ ภายในเม็ดยาซึ่งไม่ทำปฏิกิริยากับร่างกายจะคงสภาพเดิมอยู่ตลอดทางเดินอาหารและถูกขจัดออกทางอุจจาระในรูปของเปลือกยาเม็ดพร้อมๆ กับส่วนประกอบที่ไม่ละลายน้ำที่คงเหลืออยู่ภายในเม็ด

#### คุณสมบัติของยาทางคลินิก

##### ข้อบ่งใช้

ยาอินวีกามีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคจิตเภท (schizophrenia) ในผู้ใหญ่ ทั้งการรักษาแบบเฉียบพลันและการป้องกันกำเริบเป็นซ้ำ

ยาอินรีกามีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคจิตเภท (schizophrenia) สำหรับวัยรุ่นอายุระหว่าง 12-17 ปี

ยาอินรีกามีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาอาการฟุ้งพล่าน (mania) เฉียบพลันและอาการแบบผสมในโรคไบโพลาร์ I (bipolar I disorder) ในผู้ใหญ่

ยาอินรีกามีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรค schizoaffective disorder ทั้งการให้การรักษาด้วยยาเพียงชนิดเดียวและการให้การรักษาพร้อมกับยาแก้ซึมเศร้า และ/หรือ ยาควบคุมอารมณ์ (mood stabilizers) ในผู้ใหญ่

## ขนาดและการบริหารยา

### ขนาดยา

#### โรคจิตเภท

*ผู้ใหญ่ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี)*

ขนาดยาอินรีก้าที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคจิตเภทในผู้ใหญ่ คือ 6 มิลลิกรัม ให้โดยการรับประทานวันละ 1 ครั้งในตอนเช้า โดยไม่จำเป็นต้องค่อยๆ ปรับขนาดยาที่น้อยสำหรับการใช้ยาครั้งแรก ผู้ป่วยบางรายอาจตอบสนองต่อขนาดยาที่ต่ำกว่าหรือสูงกว่าโดยมีขนาดยาที่แนะนำให้ใช้อยู่ในช่วง 3 ถึง 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง การปรับขนาดยาควรกระทำหลังจากประเมินผลทางคลินิกในผู้ป่วยแต่ละรายแล้วเท่านั้น หากต้องการปรับเพิ่มขนาดยา แนะนำให้เพิ่มขนาดยาครั้งละ 3 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งการเพิ่มขนาดยาในแต่ละครั้งควรเว้นช่วงระยะเวลามากกว่า 5 วัน

*วัยรุ่น (อายุ 12-17 ปี)*

ขนาดยาอินรีก้าที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคจิตเภทในวัยรุ่นอายุ 12-17 ปี คือ 3 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งในตอนเช้า โดยไม่จำเป็นต้องค่อยๆ ปรับขนาดยาที่น้อยสำหรับการใช้ยาครั้งแรก ผู้ป่วยบางรายอาจตอบสนองต่อขนาดยาที่สูงกว่าที่ขนาดยา 6 ถึง 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง การเพิ่มขนาดยาควรทำภายหลังการประเมินผลการรักษาทางคลินิกแล้วเท่านั้น การเพิ่มขนาดยาแต่ละครั้ง ควรเพิ่มขนาดยาครั้งละ 3 มิลลิกรัมต่อวัน และ ควรเว้นช่วงระยะเวลาในการปรับขนาดยาแต่ละครั้งมากกว่า 5 วัน

#### โรคไบโพลาร์

*ผู้ใหญ่ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี)*

ขนาดยาอินรีก้าที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาอาการฟุ้งพล่านเฉียบพลันและอาการแบบผสมที่มีความสัมพันธ์กับโรคไบโพลาร์ I ในผู้ใหญ่ คือ 9 มิลลิกรัม ให้โดยการรับประทานวันละ 1 ครั้งในตอนเช้า โดยไม่จำเป็นต้องค่อยๆ ปรับขนาดยาที่น้อยสำหรับการใช้ยาครั้งแรก ผู้ป่วยบางรายอาจตอบสนองต่อขนาดยาที่ต่ำกว่าหรือสูงกว่าโดยมีขนาดยาที่แนะนำให้ใช้อยู่ในช่วง 3 ถึง 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง การปรับขนาดยาควรกระทำหลังจากประเมินผลทางคลินิกในผู้ป่วยแต่ละรายแล้วเท่านั้น หากต้องปรับขนาดยาถึงขนาด 12 มิลลิกรัมต่อวันควรเว้นช่วงระยะเวลาในการปรับขนาดยาเป็นระยะเวลา 2 วันหรือมากกว่า

#### โรค schizoaffective disorder

*ผู้ใหญ่ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี)*

ขนาดยาอินรีก้าที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาโรค schizoaffective disorder ในผู้ใหญ่ คือ 6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ให้โดยการรับประทานในตอนเช้าโดยไม่จำเป็นต้องค่อยๆ ปรับขนาดยาที่น้อยสำหรับการใช้ยาครั้งแรก ผู้ป่วยบางรายอาจตอบสนองต่อขนาดยาที่ต่ำกว่าหรือสูงกว่าโดยมีขนาดยาที่ให้อยู่ในช่วง 3 ถึง 12

มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง มีแนวโน้มว่าจะเห็นผลของยามากขึ้นเมื่อใช้ขนาดยาสูงขึ้น การปรับขนาดยาควรกระทำหลังประเมินผลทางคลินิกในผู้ป่วยแต่ละรายแล้วเท่านั้น หากต้องการปรับเพิ่มขนาดยาแนะนำให้เพิ่มขนาดยาครั้งละ 3 มิลลิกรัมต่อวันซึ่งการเพิ่มขนาดยาในแต่ละครั้งควรเว้นช่วงระยะเวลาในการปรับขนาดยาเป็นระยะเวลามากกว่า 4 วัน

## **ประชากรกลุ่มพิเศษ**

### **วัยรุ่นและเด็ก**

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิผลการรักษาของยาอินวีร์ก้าในการรักษาโรคจิตเภทสำหรับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 12 ปี ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิผลการรักษาของยาอินวีร์ก้าในการรักษาโรคไบโพลาร์ I หรือโรค schizoaffective disorder ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี

### **ผู้สูงอายุ**

ขนาดยาอินวีร์ก้าที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ (อัตราการกำจัดครีเอตินีนมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 80 มิลลิลิตรต่อนาที) เท่ากันกับในผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ (โปรตีนดูหัวข้อขนาดยา) อย่างไรก็ตาม เนื่องจากผู้ป่วยสูงอายุอาจมีประสิทธิภาพการทำงานของไตลดลง จึงอาจพิจารณาปรับขนาดยาในผู้ป่วยแต่ละรายโดยดูจากประสิทธิภาพการทำงานของไต (โปรตีนดูหัวข้อ *ภาวะไตบกพร่อง*)

### **ภาวะไตบกพร่อง**

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อย (อัตราการกำจัดครีเอตินีนมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 50 ถึง น้อยกว่า 80 มิลลิลิตรต่อนาที) ขนาดยาเริ่มต้นของยาอินวีร์ก้าที่แนะนำให้ใช้ คือ 3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ขนาดยาอาจเพิ่มขึ้นถึง 6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ขึ้นกับการตอบสนองทางคลินิกและความทนต่อยา

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (อัตราการกำจัดครีเอตินีนมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 10 ถึง น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที) ขนาดยาอินวีร์ก้าที่แนะนำให้ใช้ คือ 3 มิลลิกรัม วันเว้นวัน ซึ่งอาจเพิ่มขนาดเป็น 3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งได้ภายหลังการประเมินผลการรักษาทางคลินิก เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาอินวีร์ก้าในผู้ป่วยไตทำงานบกพร่องที่มีอัตราการกำจัดครีเอตินีนมีค่าน้อยกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที จึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยเหล่านี้

### **ภาวะตับบกพร่อง**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาการใช้ยาอินวีร์ก้าในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องรุนแรง

### **ประชากรกลุ่มอื่นๆ**

ไม่มีการแนะนำให้ปรับขนาดยาอินวีร์ก้าเมื่อพิจารณาถึงปัจจัยทางด้านเพศ เชื้อชาติ หรือการสูบบุหรี่ (สำหรับการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร โปรดดูหัวข้อ *การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร*)

### **การเปลี่ยนไปใช้ยารักษาโรคจิตชนิดอื่นๆ**

ยังไม่มีการศึกษาข้อมูลอย่างเป็นระบบในผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากการใช้ยาอินวีร์ก้าไปใช้ยารักษาโรคจิตชนิดอื่นๆ เนื่องจากยารักษาโรคจิตแต่ละตัวมีเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างกัน การพิจารณาเปลี่ยนไปใช้ยารักษาโรคจิตชนิดอื่นๆ จำเป็นต้องอยู่ภายใต้การควบคุมดูแลของแพทย์ผู้รักษา

## การบริหารยา

ยาอินวีร์กาให้โดยการรับประทานซึ่งสามารถรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ เมื่อรับประทานยาอินวีร์กาให้กลืนยาทั้งเม็ดพร้อมน้ำ และห้ามเคี้ยว หักแบ่ง บดเม็ดยาหรือทำให้เม็ดยาแตก ด้วยยาประกอบด้วยเปลือกซึ่งไม่ถูกดูดซึมโดยร่างกายซึ่งเป็นตัวควบคุมอัตราการปลดปล่อยยา เปลือกยาเม็ดพร้อมกับส่วนประกอบอื่นๆ ที่ไม่ละลายน้ำของยาเม็ดแกนจะถูกขับออกจากร่างกาย ดังนั้น ผู้ป่วยไม่ควรวิตกกังวลหากสังเกตเห็นสิ่งที่มีลักษณะคล้ายเม็ดยาขับออกมาปนอยู่กับอุจจาระ

## ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาอินวีร์กาในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีภูมิไวเกินต่อตัวยาพาลิเพอริโดนหรือส่วนประกอบอื่นๆ ในยาเม็ด เนื่องจากพาลิเพอริโดนเป็นสารเมแทบอลิท์ที่มีฤทธิ์ของยาริสเพอริโดน (risperidone) ดังนั้น ห้ามใช้ยาอินวีร์กาในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีภูมิไวเกินต่อยาริสเพอริโดนเช่นกัน

## คำเตือนและข้อควรระวัง

### Neuroleptic Malignant Syndrome

กลุ่มอาการ Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) ได้แก่ ภาวะมีไข้สูง กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง ระบบประสาทอัตโนมัติแปรปรวน ภาวะความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลงไป และระดับเอนไซม์ creatinine phosphokinase ในซีรัมเพิ่มขึ้น มีรายงานว่าเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคจิตรวมทั้งพาลิเพอริโดน อาการทางคลินิกอื่นๆ ที่อาจเกิดขึ้นเพิ่มเติมได้แก่ พบไมโอโกลบินในปัสสาวะ (myoglobinuria) ซึ่งเป็นผลอันเนื่องมาจากการสลายตัวของกล้ามเนื้อ (rhabdomyolysis) และภาวะไตวายเฉียบพลัน หากผู้ป่วยมีสัญญาณหรืออาการแสดงของกลุ่มอาการ NMS ดังกล่าวควรหยุดการใช้ยารักษาโรคจิตทุกชนิดรวมทั้งยาอินวีร์กา

### Tardive Dyskinesia/extrapyramidal symptoms

ยาที่มีคุณสมบัติต้านฤทธิ์ที่ดาร์โบโดพามีนมีส่วนในการเหนี่ยวนำให้เกิดการเคลื่อนไหวของร่างกายอย่างผิดปกติเป็นจังหวะซ้ำๆ โดยไม่ได้ตั้งใจ (tardive dyskinesia) ซึ่งอาการ มักเกิดที่บริเวณลิ้น และ/หรือ ใบหน้า หากผู้ป่วยมีสัญญาณหรืออาการแสดงของภาวะ tardive dyskinesia ดังกล่าวควรพิจารณาหยุดการใช้ยารักษาโรคจิตทุกชนิดรวมทั้งยาอินวีร์กา

### Extrapyramidal symptoms และ ยากลุ่ม psychostimulants

ควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม psychostimulants (เช่น methylphenidate) และพาลิเพอริโดน ร่วมกันเนื่องจากอาจเกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของร่างกาย (Extrapyramidal symptoms) เมื่อปรับยาหนึ่งหรือทั้งสองชนิด ควรพิจารณาค่อยๆ ถอนยาตัวใดตัวหนึ่งหรือทั้งสองชนิดทีละน้อย (ดูหัวข้อ *ปฏิกริยากับยาอื่น*)

### QT interval

เช่นเดียวกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่น ควรระมัดระวังการใช้ยาอินวีร์กาในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias) ในผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการ long QT syndrome ตั้งแต่กำเนิดและผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาที่ทราบว่าจะทำให้เกิด prolong QT interval ได้ (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์: ผลต่อ QT/QTc interval และ สรีรวิทยาหัวใจ*)

## ภาวะน้ำตาลสูงในเลือดและโรคเบาหวาน

มีรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง โรคเบาหวาน และการกำเริบของโรคเบาหวานที่เป็นอยู่ระหว่างการรักษาด้วยยาอินรีก้า การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อย่างไรก็ตาม (atypical antipsychotics) กับความผิดปกติของระดับกลูโคสเป็นเรื่องที่ซับซ้อน เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยโรคจิตเภทจะมีความเสี่ยงในการเป็นโรคเบาหวานเพิ่มขึ้น และอุบัติการณ์การเกิดโรคเบาหวานเพิ่มสูงขึ้นในประชากรทั่วไป จากเหตุผลดังกล่าวซึ่งเป็นตัวแปรกวน (confounder) ทำให้ไม่สามารถเข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อย่างไรก็ตาม (atypical antipsychotics) กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินรีก้า (atypical antipsychotics) รวมถึงยาอินรีก้าจึงควรได้รับการเฝ้าติดตามอาการของภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและโรคเบาหวาน (ดูเพิ่มเติมที่หัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*)

## ภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

พบภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจากการใช้อย่างไรก็ตาม (atypical antipsychotics) จึงแนะนำให้ทำการเฝ้าติดตามประเมินน้ำหนักตัวทางคลินิกของผู้ป่วยระหว่างการใช้อย่างไรก็ตาม

## ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ

ในผู้ป่วยบางรายพาลีเพอริโดนอาจเหนียวทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถอันเนื่องมาจากฤทธิ์ในการปิดกั้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา จึงควรใช้ยาอินรีก้าอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ทราบว่าเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือดหรือหัวใจขาดเลือดเฉพาที่ การนำไฟฟ้าของหัวใจผิดปกติ) โรคหลอดเลือดสมอง หรือผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะซึ่งนำไปสู่ความดันโลหิตต่ำ (เช่น ภาวะขาดน้ำ สูญเสียของเหลวในร่างกาย และการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต)

## การชัก

เช่นเดียวกับการใช้อย่างไรก็ตาม (atypical antipsychotics) ควรระวังในการใช้ยาอินรีก้า ในผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคลมชักหรืออยู่ในภาวะที่ส่งผลในการลดระดับกันของการชัก (seizure threshold)

## ความเสี่ยงในการเกิดภาวะทางเดินอาหารอุดตัน

เนื่องจากยาเมดอินรีก้าจะไม่มีเปลี่ยนแปลงรูปร่างในทางเดินอาหารจึงไม่ควรใช้ยาอินรีก้าในผู้ป่วยที่มีภาวะทางเดินอาหารตีบอย่างรุนแรง (อันเนื่องมาจากโรคหรือการผ่าตัด) หรือในผู้ป่วยที่มีอาการกลืนลำบากหรือกลืนยาเม็ดได้ยากอย่างมีนัยสำคัญ เคยมีรายงานน้อยมากถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะทางเดินอาหารอุดตันในกลุ่มผู้ป่วยที่ทราบว่ามีทางเดินอาหารตีบและได้รับยาชนิดปลดปล่อยแบบควบคุมซึ่งไม่มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง และเนื่องจากรูปแบบของยาอินรีก้าถูกออกแบบให้ปลดปล่อยแบบควบคุม จึงควรใช้ยาอินรีก้าเฉพาะในผู้ป่วยที่สามารถกลืนยาทั้งเม็ดได้ (*โปรดดูหัวข้อ ขนาดยาและการบริหารยา - การบริหารยา*)

## ผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อม

ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้อย่างไรก็ตาม (atypical antipsychotics) ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคสมองเสื่อม

## อัตราการตายโดยรวม

การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบควบคุมจำนวน 17 การศึกษา พบว่ากลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมและได้รับยาอินรีก้า (atypical antipsychotics) เช่น ริสเพอริโดน (risperidone) แอริพิราโซล (aripiprazole) โอลานซาพิน (olanzapine) และควีทิเอพิน (quetiapine) มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ในกลุ่มผู้ป่วยที่

ได้รับการรักษาด้วยริสเพอริโดนพบว่ามียัตราการตายร้อยละ 4 ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยามีอัตราการตายร้อยละ 3.1

### **เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหลอดเลือดในสมอง**

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่มีการควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคสมองเสื่อม และได้รับการรักษาโรคจิตกลุ่มใหม่บางชนิด เช่น ริสเพอริโดน แอริพิพราโซล และโอแลนซาพิน พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับหลอดเลือดสมองสูงขึ้น (โรคเหตุหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident) และภาวะสมองขาดเลือดเฉาะที่ชั่วคราว) รวมถึงการเสียชีวิต เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

### **ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดน้อย (Leukopenia) ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดน้อย (Neutropenia) และภาวะแกรนูโลไซต์น้อย (Agranulocytosis)**

มีรายงานเหตุการณ์ภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดน้อย ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดน้อย และภาวะแกรนูโลไซต์น้อยจากการใช้ยารักษาโรคจิตรวมถึงยาอินวีร์กา ภาวะแกรนูโลไซต์น้อย มีรายงานการเกิดน้อยมาก (พบในผู้ป่วยน้อยกว่า 1 ใน 10000 ราย) ระหว่างการเฝ้าติดตามหลังการวางตลาด

ผู้ป่วยที่มีประวัติมีปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกหรือมีภาวะเม็ดเลือดขาวในเลือดน้อย/ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดน้อยจากการเหนี่ยวนำของยาควรได้รับการเฝ้าติดตามในช่วง 2-3 เดือนแรกของการรักษา และควรพิจารณาหยุดยาอินวีร์กาทันทีเมื่อพบว่าผู้ป่วยมีปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกโดยไม่มีสาเหตุจากปัจจัยอื่น

ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดน้อยอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกควรได้รับการเฝ้าติดตามอย่างระมัดระวังในด้านการเกิดไข้หรืออาการแสดงหรืออาการอื่นๆ ของการติดเชื้อ และให้การรักษาทันทีหากมีอาการแสดงหรืออาการใดๆ เกิดขึ้น ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดน้อยอย่างรุนแรง (absolute neutrophil count น้อยกว่า  $1 \times 10^9$  ต่อลิตร) ควรหยุดยาอินวีร์กาและควรได้รับการติดตามปริมาณเม็ดเลือดขาวจนกระทั่งกลับมาเป็นปกติ

### **ภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (Venous Thromboembolism)**

มีรายงานการเกิดภาวะลิ่มเลือดในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism, VTE) จากการใช้ยารักษาโรคจิต เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคจิตมักมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ VTE จึงควรหาปัจจัยเสี่ยงที่เป็นไปได้ทั้งหมดต่อการเกิดภาวะ VTE ทั้งก่อนและระหว่างการรักษาด้วยยาอินวีร์กา และใช้มาตรการป้องกันปัจจัยเสี่ยงเหล่านั้น

### **โรคพาร์กินสันและโรคสมองเสื่อมที่มี Lewy Bodies (Dementia with Lewy Bodies)**

แพทย์ควรประเมินระหว่างประโยชน์ที่ได้รับกับความเสี่ยงอันเกิดจากการใช้ยารักษาโรคจิตชนิดต่างๆ รวมทั้งยาอินวีร์กาในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันหรือผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมที่มี Lewy Bodies (DLB) เนื่องจากผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด Neuroleptic Malignant Syndrome เพิ่มขึ้นและยังมีความไวต่อยารักษาโรคจิตเพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งอาการแสดงของการมีความไวต่อยารักษาโรคจิตเพิ่มขึ้นนี้รวมถึงอาการสับสน อาการมึนตึ๋ม การทรงตัวไม่ดีซึ่งทำให้หกล้มบ่อยๆ ซึ่งเกิดขึ้นเพิ่มเติมจากกลุ่มอาการ extrapyramidal symptoms

### **ภาวะองคชาติแข็งค้าง (Priapism)**

เคยมีรายงานว่ายาที่มีฤทธิ์ในการปิดกั้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟาจะเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะองคชาติแข็งค้าง (priapism) โดยมีรายงานการเกิดภาวะองคชาติแข็งค้างระหว่างการเฝ้าติดตามหลังยาพาลิเพอริโดน

ออกสู่ตลาด (โปรดดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*)

### การควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย

การใช้ยารักษาโรคจิตจะรบกวนความสามารถในการลดอุณหภูมิของร่างกาย จึงแนะนำให้มีการดูแลอย่างเหมาะสมเมื่อให้ยาอินรีก้าในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะซึ่งอาจทำให้มีอุณหภูมิของร่างกายสูงขึ้น เช่น ออกกำลังกายอย่างหนัก สัมผัสความร้อนสูง ได้รับยาที่มีฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิกร่วมด้วย หรืออยู่ในภาวะขาดน้ำ

### ฤทธิ์แก้แอาเจียน

ในการศึกษาขั้นพรีคลินิกพบว่าพาลีเพอริโดนมีฤทธิ์แก้แอาเจียนซึ่งหากเกิดฤทธิ์นี้ในบางคนอาจบดบังอาการและอาการแสดงของการได้รับยาบางชนิดเกินขนาดหรือบดบังสภาวะอื่นๆ เช่น ล้าไส้เล็กอุดตัน กลุ่มอาการเรย์ซินโดรม (Reye's syndrome) และเนื้องอกในสมอง

### กลุ่มอาการม่านตายัวโป่งทะลุแผลผ่าตัด (Intraoperative Floppy Iris Syndrome)

ได้มีการสังเกตการเกิดกลุ่มอาการม่านตายัวโป่งทะลุแผลผ่าตัด (IFIS) ระหว่างการผ่าตัดต้อกระจกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์ในการปิดกั้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา1a เช่นอินรีก้า (ดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*)

IFIS อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนทางตาระหว่างและภายหลังการผ่าตัด การใช้ยาที่มีฤทธิ์ในการปิดกั้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา1a ในปัจจุบันหรือในอดีต ควรแจ้งให้ศัลยแพทย์ที่ทำการผ่าตัดตาได้ทราบก่อนการผ่าตัด ยังไม่ทราบถึงประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นจากการหยุดการรักษาด้วยยาที่มีฤทธิ์ในการปิดกั้นตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิดแอลฟา1 ก่อนหน้าการผ่าตัดต้อกระจก และต้องมีการเปรียบเทียบถึงความเสี่ยงจากการหยุดการรักษาด้วยยาต้านโรคจิตเภท

### ปฏิกิริยากับยาอื่นๆ

ควรระวังการใช้ยาอินรีก้าร่วมกับยาที่ทราบว่าจะทำให้เกิด prolong QT interval

### ผลของยาอินรีก้าต่อยาอื่นๆ

พาลีเพอริโดนไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ cytochrome P-450 จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) โดยใช้ไมโครโซมตับของคนแสดงให้เห็นว่าพาลีเพอริโดนไม่ยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ cytochrome P-450 รวมทั้งเอนไซม์ CYP1A2 CYP2A6 CYP2C8/9/10 CYP2D6 CYP2E1 CYP3A4 และ CYP3A5 ดังนั้น จึงคาดว่าพาลีเพอริโดนไม่มีผลยับยั้งการกำจัด (clearance) ของยาที่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านทางวิถีดังกล่าวในระดับที่มีผลทางคลินิก การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ชี้ให้เห็นว่าพาลีเพอริโดนไม่ได้เป็นตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP1A2 2C19 หรือ 3A4

พาลีเพอริโดนที่ความเข้มข้นสูงมีฤทธิ์อย่างอ่อนในการยับยั้ง P-glycoprotein (P-gp) แต่ยังไม่มียุขมูลการศึกษาในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) อีกทั้งยังไม่ทราบถึงความสัมพันธ์ทางคลินิก

เนื่องจากพาลีเพอริโดนมีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (โปรดดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*) จึงควรระมัดระวังการใช้ยาอินรีก้าร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางและแอลกอฮอล์ พาลีเพอริโดนอาจต้านฤทธิ์ของยา levodopa และสารอื่นที่เสริมฤทธิ์ที่ตัวรับโดพามีน

เนื่องจากพาลีเพอริโดนสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถได้ (โปรดดูหัวข้อ *คำเตือนและข้อควรระวัง-ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ*) การใช้ยาอินวีการ่วมกับยาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์เดียวกันนี้อาจทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์กันมากขึ้น

ปฏิกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาอินวีการ่วมกับยาลิเทียม (lithium) นั้นไม่น่าจะเกิดขึ้นได้

การให้ยาร่วมกันระหว่างยาอินวีการที่สภาวะขนาดยาคงที่ (steady-state) (ขนาด 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ร่วมกับยาเม็ดไดวาโลโปรเอกซ์โซเดียมชนิดออกฤทธิ์นาน (divalproex sodium extended-release tablets) (ขนาด 500 ถึง 2000 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ไม่ส่งผลกระทบต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สภาวะขนาดยาคงที่ (steady-state) ของยาวาลโปรเอต (valproate)

### ผลของยาอื่น ๆ ต่อยาอินวีการ

พาลีเพอริโดนไม่ได้เป็นสารตั้งต้น (substrate) ของเอนไซม์ CYP1A2 CYP2A6 CYP2C9 CYP2C19 และ CYP3A5 ดังนั้น จึงไม่น่าจะเกิดอันตรกิริยากับตัวยับยั้งหรือตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์เหล่านี้ ขณะที่การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ชี้ให้เห็นว่าเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 อาจมีผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาพาลีเพอริโดนเล็กน้อย แต่จากการศึกษาทั้งในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) ไม่มีสิ่งที่ยืนยันว่าเอนไซม์เหล่านี้มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาพาลีเพอริโดน การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) แสดงให้เห็นว่าพาลีเพอริโดนเป็นสารตั้งต้น (substrate) ของ P-gp

พาลีเพอริโดนถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP2D6 อย่างจำกัด (โปรดดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์-เมแทบอลิซึมและการกำจัดยา*) การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาอินวีการ่วมกับยาพาร็อกซีทีน (paroxetine) ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 อย่างแรงในอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่พบผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของพาลีเพอริโดนที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิก

การใช้ยาอินวีการวันละ 1 ครั้งร่วมกับยาคาร์บามาซีปีน (carbamazepine) ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีผลในการลดความเข้มข้นสูงสุดเฉลี่ยของยาในเลือดที่สภาวะระดับยาเฉลี่ยคงที่ (mean steady-state  $C_{max}$ ) และ AUC ของพาลีเพอริโดนประมาณร้อยละ 37 โดยผลของการลดระดับพาลีเพอริโดนนี้น่าจะมีสาเหตุเนื่องมาจากการที่ยาคาร์บามาซีปีนเหนี่ยวนำ P-gp ที่ใดทำให้เพิ่มการกำจัดพาลีเพอริโดนทางไตประมาณร้อยละ 35 การลดลงเพียงเล็กน้อยของปริมาณพาลีเพอริโดนที่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง ส่งผลเพียงเล็กน้อยต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP หรือค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของพาลีเพอริโดนระหว่างการใช้ยาพาลีเพอริโดนร่วมกับยาคาร์บามาซีปีน เมื่อเริ่มใช้ยาคาร์บามาซีปีนร่วมกับยาอินวีการควรทำการประเมินซ้ำเพื่อปรับเพิ่มขนาดยาอินวีการหากจำเป็น ในทางกลับกัน หากมีการหยุดยาคาร์บามาซีปีนในขณะที่ใช้ยาอินวีการ่วมด้วยควรทำการประเมินซ้ำอีกครั้งเพื่อปรับลดขนาดยาอินวีการหากจำเป็น

ภายใต้สภาวะความเป็นกรด-ด่าง (pH) ในสภาวะปกติของร่างกายพบว่าพาลีเพอริโดนซึ่งมีประจุบวก (cation) จะถูกขับออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่ โดยประมาณครึ่งหนึ่งถูกขับออกผ่านทางกรรกรองและอีกครั้งหนึ่งผ่านทางกรรขับออกแบบใช้พลังงาน (active secretion) การใช้พาลีเพอริโดนร่วมกับยา trimethoprim ซึ่งเป็นยาที่ทราบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการขนส่งแบบใช้พลังงานของยาที่มีประจุบวกของไตไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของพาลีเพอริโดน

การใช้ยาอินวีการในขนาด 12 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียวร่วมกับยาเม็ดไดวาโลโปรเอกซ์โซเดียมชนิดออกฤทธิ์นาน (ขนาด 500 มิลลิกรัม จำนวน 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง) ส่งผลให้ค่า  $C_{max}$  และ AUC ของพาลีเพอริโดนเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 50 ควรพิจารณาขนาดยาอินวีการเมื่อให้ยาอินวีการร่วมกับวาลโปรเอตหลังจากการประเมินอาการทางคลินิก



## ผลของการใช้อินวิทา์ร่วมกับริสเพอริโดน

ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้อินวิทา์ร่วมกับริสเพอริโดน แต่เนื่องจากพาลีเพอริโดนเป็นเมแทบอลิท์ที่มีฤทธิ์จากกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาริสเพอริโดนจึงควรพิจารณาหากมีการใช้ยาสองตัวนี้ร่วมกัน เนื่องจากจะทำให้ได้รับพาลีเพอริโดนเพิ่มมากขึ้นได้

## การใช้อินวิทา์ร่วมกับยากลุ่ม psychostimulants

การใช้ยาในกลุ่ม psychostimulants (เช่น methylphenidate) ร่วมกับพาลีเพอริโดนอาจก่อให้เกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของร่างกาย (extrapyramidal symptoms) เมื่อมีการเปลี่ยนยาชนิดใดชนิดหนึ่งหรือทั้งสองชนิด (ดูหัวข้อ *ค่าเดือนและข้อควรระวัง*)

## การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีระยะให้นมบุตร

### สตรีมีครรภ์

ความปลอดภัยของการใช้ยาพาลีเพอริโดนในสตรีมีครรภ์ยังไม่เป็นที่แน่ชัด

ในการศึกษากลุ่มประชากรโดยการสังเกตแบบย้อนหลัง (retrospective observational cohort study) โดยอาศัยฐานข้อมูลจากการเคลมของสหรัฐอเมริกา (US claims database) เพื่อเปรียบเทียบความเสี่ยงของความพิการโดยกำเนิดของทารกที่เกิดในระหว่างผู้หญิงที่มีการใช้และไม่ใช้ยารักษาโรคจิตระหว่างการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก การศึกษานี้ไม่ได้ทำการประเมินผลโดยจำเพาะกับพาลีเพอริโดนซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ของริสเพอริโดน จากการศึกษาพบว่าความเสี่ยงของการพิการโดยกำเนิดกับริสเพอริโดนสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกรณีที่ไม่ได้รับยารักษาโรคจิต เมื่อได้ทำการตัดปัจจัยกวน (confounder) ที่อยู่ในฐานข้อมูลออกไปแล้ว (ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk, RR) เท่ากับ 1.26, 95%CI:1.02-1.56) ไม่ได้มีการระบุกลไกด้านชีวภาพเพื่ออธิบายสิ่งที่พบเหล่านี้และยังไม่พบการเกิดทารกพิการในการศึกษาที่ไม่ใช่ทางคลินิก เนื่องจากยังมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาโดยการสังเกตครั้งนี้เพียงการศึกษาเดียว ยังไม่พบความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างการได้รับริสเพอริโดนในมดลูก (*in utero* exposure) และการพิการโดยกำเนิด

การให้ยาพาลีเพอริโดนขนาดสูงในสัตว์ทดลองทำให้มีการตายของตัวอ่อนในครรภ์เพิ่มขึ้นเล็กน้อยซึ่งขนาดยาที่สูงนี้เป็นขนาดที่เป็นพิษต่อมารดา ตัวลูกจะไม่ได้รับผลกระทบจากการได้รับยาในขนาดสูง 20 ถึง 34 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่ใช้ในคน

ทารกแรกเกิดที่ได้สัมผัสกับยารักษาโรคจิต (รวมถึงพาลีเพอริโดน) ระหว่างช่วงไตรมาสสุดท้ายของการตั้งครรภ์มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการทางระบบประสาท extrapyramidal และ/หรือ อาการถอนยา โดยอาจมีความรุนแรงที่พบได้หลังการคลอดแตกต่างกันไป อาการดังกล่าวที่พบในทารกแรกเกิดอาจรวมถึงภาวะงอแงไม่สงบ (agitation) ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวมาก (hypertonia) ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) สั่น (tremor) ง่วงซึม (somnolence) หายใจลำบาก (respiratory distress) หรือมีความผิดปกติของการกิน (feeding disorder)

ควรใช้อินวิทา์ในสตรีระหว่างตั้งครรภ์เฉพาะในกรณีที่ประเมินแล้วว่ามิมีประโยชน์ที่จะได้รับจากการใช้ยามากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น ยังไม่ทราบถึงข้อมูลเกี่ยวกับผลของยาอินวิทา์ต่อการคลอดในคน

### สตรีระยะให้นมบุตร

ในการศึกษาถึงยาพาลีเพอริโดนในสัตว์ทดลองและการศึกษาถึงยาริสเพอริโดนในคนพบว่าพาลีเพอริโดนถูกขับออกทางน้ำนมได้ ดังนั้น สตรีระหว่างให้นมบุตรจึงไม่ควรให้นมบุตรในระหว่างที่ได้รับยา

## ผลต่อความสามารถในการขับชี่และการทำงานกับเครื่องจักร

ยาอินรีก้าอาจรบกวนกิจกรรมต่างๆ ที่ต้องการความตื่นตัวและอาจมีผลต่อการมองเห็น (โปรดดูหัวข้อ *อาการไม่พึงประสงค์*) ดังนั้น ควรแนะนำผู้ป่วยว่าไม่ควรขับชี่ยานยนต์หรือใช้เครื่องจักรจนกว่าจะทราบถึงการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยแต่ละราย

## อาการไม่พึงประสงค์

ในหัวข้อนี้จะแสดงถึงอาการไม่พึงประสงค์ อาการไม่พึงประสงค์เป็นเหตุการณ์ที่มีการพิจารณาแล้วว่ามีความเกี่ยวข้องกับการใช้ยาพาลีเพอริโดนโดยได้มีการประเมินที่ครอบคลุมเกี่ยวกับข้อมูลด้านเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สามารถพบได้ ความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาพาลีเพอริโดนยังไม่สามารถระบุได้จากข้อมูลที่พบรายงานในรายบุคคล เพราะว่าการวิจัยทางคลินิกมีการศึกษาภายใต้เงื่อนไขที่มีความหลากหลาย อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในการวิจัยทางคลินิกกับยาตัวหนึ่งไม่สามารถทำการเปรียบเทียบได้โดยตรงกับอัตราที่เกิดขึ้นกับยาอีกตัว และอาจไม่สามารถสะท้อนให้เห็นถึงอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในทางเวชปฏิบัติ

### ข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิก

ความปลอดภัยของยาอินรีก้าในการรักษาโรคจิตเภทได้รับการประเมินในผู้ป่วยโรคจิตเภทจำนวน 1205 ราย ที่เข้าร่วมการศึกษารายงานทางคลินิกควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา โดยผู้ป่วยจำนวน 850 รายได้รับยาอินรีก้าในขนาดคงที่ซึ่งแตกต่างกันไป ในช่วงตั้งแต่ 3 มิลลิกรัม ถึง 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

ความปลอดภัยของยาอินรีก้าได้รับการประเมินในอาสาสมัครวัยรุ่นอายุ 12-17 ปีที่เป็นโรคจิตเภทจำนวน 314 ราย อาสาสมัครจะได้รับยาอินรีก้าในขนาดยาตั้งแต่ 1.5 มิลลิกรัม ถึง 12 มิลลิกรัมต่อวัน ในการศึกษาในระยะที่ 3 จำนวน 2 การศึกษา โดยการศึกษาแรกเป็นการศึกษารายงานควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ซึ่งทำในอาสาสมัครจำนวน 201 ราย และอีกการศึกษาหนึ่งเป็นการศึกษารายงานถึงความปลอดภัยแบบกลุ่มเดียว (single-arm) และเปิดเผยชื่อยา ซึ่งทำในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาเป็นเวลานานถึง 2 ปี

ความปลอดภัยของยาอินรีก้าในการรักษาอาการฟุ้งพล่านเฉียบพลันและอาการแบบผสมที่มีความสัมพันธ์กับโรคไบโโพลาร์ I ถูกประเมินในการศึกษารายงานทางคลินิกในผู้ใหญ่ทั้งหมด 3 การศึกษาในอาสาสมัครจำนวน 1257 ราย โดยแต่ละการศึกษาจะมีสถานะและระยะเวลาการรักษาด้วยอินรีก้าที่มีความแตกต่างกันออกไป (การศึกษามีการกำหนดสถานะที่คาบเกี่ยวกัน) ประกอบด้วย การศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกและตัวยาที่มีฤทธิ์ การศึกษาแบบปกปิดสองทาง และการศึกษาที่กำหนดขนาดยาคงที่และการศึกษาในขนาดยาที่ปรับได้ จากจำนวนอาสาสมัครทั้งหมด 1257 รายมีอาสาสมัครที่ได้รับยาอินรีก้าจำนวน 739 รายในขนาดแตกต่างกันไปในช่วงตั้งแต่ 3 มิลลิกรัมถึง 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และจำนวน 376 รายได้รับยาหลอก

ความปลอดภัยของยาอินรีก้ายังได้รับการประเมินในอาสาสมัครโรค schizoaffective disorder ในผู้ใหญ่จำนวน 622 รายที่เข้าร่วมการศึกษารายงานทางคลินิกควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 2 การศึกษา ในการศึกษาหนึ่งอาสาสมัครจำนวน 206 รายถูกกำหนดให้ได้รับยาอินรีก้าในระดับขนาดยาระดับหนึ่งจากสองระดับ กล่าวคือ อาสาสมัครจำนวน 108 รายจะได้รับยาอินรีก้าขนาด 6 มิลลิกรัมซึ่งอาจปรับลดขนาดยาได้ถึง 3 มิลลิกรัม และอาสาสมัครจำนวน 98 รายจะได้รับยาขนาด 12 มิลลิกรัมซึ่งอาจปรับลดขนาดยาได้ถึง 9 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งอาสาสมัครจำนวน 214 รายได้รับยาอินรีก้าในขนาดที่ปรับได้ (flexible doses) (ขนาด 3-12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ทั้งสองการศึกษานี้ได้รวมผู้ป่วยทั้งที่ได้รับยาอินรีก้าเป็นยาเดี่ยวหรือได้รับร่วมกับยาด้านซึมเศร้าและ/หรือ ยาควบคุมอารมณ์ (mood stabilizers)

ข้อมูลในส่วนนี้ได้จากการรวบรวมจากข้อมูลทั้งหมด

ความรุนแรงของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่จะจัดอยู่ในระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง

**ข้อมูลจากการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง – โรคจิตเภทในผู้ใหญ่**

ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินรีก้าในการศึกษาวิจัยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในขนาดยาคงที่ เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ในผู้ใหญ่โรคจิตเภท จำนวน 3 การศึกษา ได้แสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1. ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ในอาสาสมัครโรคจิตเภทที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินรีก้าในการศึกษาวิจัยทางคลินิกควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในขนาดยาคงที่ เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา ในผู้ใหญ่**

ระบบ/กลุ่มอวัยวะ	ร้อยละของผู้ป่วย				
	ยาอินวีกำ 3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 127)	ยาอินวีกำ 6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 235)	ยาอินวีกำ 9 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 246)	ยาอินวีกำ 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 242)	ยาหลอก (N = 355)
ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous System Disorders)</b>					
ปวดศีรษะ (Headache)	11	12	14	14	12
เวียนศีรษะ (Dizziness)	6	5	4	5	4
ความผิดปกติของการเคลื่อนไหวทางระบบ extrapyramidal (Extrapyramidal disorder)	5	2	7	7	2
ง่วงซึม (Somnolence)	5	3	7	5	3
อาการนั่งไม่ติดที่ (Akathisia)	4	3	8	10	4
สั่น (Tremor)	3	3	4	3	3
กล้ามเนื้อตึงตัวมาก (Hypertonia)	2	1	4	3	1
กล้ามเนื้อบิดเกร็ง (Dystonia)	1	1	4	4	1
ทำให้สงบ (Sedation)	1	5	3	6	4
การเคลื่อนไหวแบบพาร์กินสัน (Parkinsonism)	0	< 1	2	1	0
<b>ความผิดปกติของตา (Eye Disorders)</b>					
ตาเหลือกค้าง (Oculogyric crisis)	0	0	2	0	0
<b>ความผิดปกติของหัวใจ (Cardiac Disorders)</b>					
หัวใจเต้นเร็วจากเหตุปุ่มไซนัส (Sinus tachycardia)	9	4	4	7	4
อัตราหัวใจเต้นเร็ว (Tachycardia)	2	7	7	7	3

ระบบ/กลุ่มอวัยวะ	ร้อยละของผู้ป่วย				
	ยาอินวีร่า 3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 127)	ยาอินวีร่า 6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 235)	ยาอินวีร่า 9 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 246)	ยาอินวีร่า 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 242)	ยาหลอก (N = 355)
ปฏิบัติกริยาไม่พึงประสงค์	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ
ภาวะหัวใจขาดที่ bundle branch (Bundle branch block)	3	1	3	< 1	2
ภาวะหัวใจเสียจังหวะจากเหตุปุ่ม ไซนัส (Sinus arrhythmia)	2	1	1	< 1	0
ภาวะหัวใจขาดที่ atrioventricular ระดับที่ 1 (Atrioventricular block first degree)	2	0	2	1	1
<b>ความผิดปกติของระบบหลอดเลือด (Vascular Disorders)</b>					
ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ 2 (Orthostatic hypotension)	2	1	2	4	1
<b>ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Disorders)</b>					
อาเจียน (Vomiting)	2	3	4	5	5
ปากแห้ง (Dry mouth)	2	3	1	3	1
เจ็บปวดของท้องช่วงบน (Abdominal pain upper)	1	3	2	2	1
น้ำลายไหลมาก (Salivary hypersecretion)	0	< 1	1	4	< 1
<b>ความผิดปกติทั่วไป (General Disorders)</b>					
อ่อนเปลี้ย (Asthenia)	2	< 1	2	2	1
ความล้า (Fatigue)	2	1	2	2	1

**ข้อมูลจากการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง – โรคจิตเภทในวัยรุ่น**

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานในอัตราสูงกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ในผู้ป่วยวัยร่นอายุ 12-17 ปีที่เป็นโรคจิตเภทในการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกโดยใช้ขนาดยาครั้งที่การศึกษาหนึ่ง ได้แสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2. ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานในอัตราสูงกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ในอาสาสมัครโรคจิตเภทที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร่าในการศึกษาวิจัยทางคลินิกควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกโดยใช้ขนาดยาครั้งที่ในวัยร่น**

	ร้อยละของผู้ป่วย				
	ยาอินวีร่า 1.5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 54)	ยาอินวีร่า 3 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 16)	ยาอินวีร่า 6 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 45)	ยาอินวีร่า 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 35)	ยาหลอก วันละ 1 ครั้ง (N = 51)
ระบบ/กลุ่มอวัยวะ					
ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ
<b>การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต (Infections and infestations)</b>					
คอหอยส่วนจมูกอักเสบ (Nasopharyngitis)	4	0	4	0	2
<b>ความผิดปกติทางจิตเวช (Psychiatric disorders)</b>					
นอนไม่หลับ (Insomnia)	9	6	7	14	22
วิตกกังวล (Anxiety)	0	0	2	9	4
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous system disorders)</b>					
ง่วงซึม (Somnolence)	6	13	13	26	2
อาการนั่งไม่ติดที่ (Akathisia)	4	6	11	17	0
ปวดศีรษะ (Headache)	9	6	4	14	4
สั่น (Tremor)	2	6	7	11	0
ความผิดปกติในความตึงของกล้ามเนื้อ (Dystonia)	2	0	4	9	0
อาการแข็งเกร็งแบบ cogwheel rigidity	0	0	0	11	0

ระบบ/กลุ่มอาการ	ร้อยละของผู้ป่วย				
	ยาอินวีกำ 1.5 มิลลิกรัม	ยาอินวีกำ 3 มิลลิกรัม	ยาอินวีกำ 6 มิลลิกรัม	ยาอินวีกำ 12 มิลลิกรัม	ยาหลอก
ปฏิบัติกริยาไม่พึงประสงค์	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ
เวียนศีรษะ (Dizziness)	2	6	2	3	0
ภาวะการเคลื่อนไหวผิดปกติ (Dyskinesia)	2	6	2	3	0
ภาวะสงบ (Sedation)	4	0	2	0	2
อาการนอนมาก (Hypersomnia)	0	0	4	0	0
ความผิดปกติของ extrapyramidal	0	6	0	0	0
ภาวะง่วงงุน (Lethargy)	0	0	0	3	0
กล้ามเนื้อหดตัวโดยไม่ตั้งใจ (Muscle contractions involuntary)	0	0	0	3	0
อัมพาตลิ้น (Tongue paralysis)	0	0	0	3	0
<b>ความผิดปกติของตา (Eye disorders)</b>					
ภาวะตาเหลือกค้าง oculogyric crisis	0	0	4	3	0
ตาพร่ามัว (Vision blurred)	0	0	0	3	0
<b>ความผิดปกติของหัวใจ (Cardiac disorders)</b>					
อัตราหัวใจเต้นเร็ว (Tachycardia)	0	6	7	6	0
อัตราหัวใจเต้นเร็วจากเหตุปุ่มไขนั้ส (Sinus tachycardia)	0	0	2	0	0
<b>ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และผนังประจัน</b>					



ระบบ/กลุ่มอวัยวะ	ร้อยละของผู้ป่วย				
	ยาอินวีร่า 1.5 มิลลิกรัม	ยาอินวีร่า 3 มิลลิกรัม	ยาอินวีร่า 6 มิลลิกรัม	ยาอินวีร่า 12 มิลลิกรัม	ยาหลอก
ปฏิบัติกริยาไม่พึงประสงค์	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ
<b>(Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)</b>					
เลือดกำเดาไหล (Epistaxis)	0	0	2	0	0
<b>ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal disorders)</b>					
อาเจียน (Vomiting)	0	6	11	3	10
คลื่นไส้ (Nausea)	0	0	2	9	12
ภาวะหลั่งน้ำลายมาก (Salivary hypersecretion)	2	6	2	0	0
ปวดช่องท้องส่วนบน (Abdominal pain upper)	2	0	2	0	2
ปากแห้ง (Dry mouth)	0	0	0	3	2
ลิ้นบวม (Swollen tongue)	0	0	0	3	0

ระบบ/กลุ่มอวัยวะ	ร้อยละของผู้ป่วย				
	ยาอินวีร่า 1.5 มิลลิกรัม	ยาอินวีร่า 3 มิลลิกรัม	ยาอินวีร่า 6 มิลลิกรัม	ยาอินวีร่า 12 มิลลิกรัม	ยาหลอก
ปฏิบัติกริยาไม่พึงประสงค์	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ	ร้อยละ
<b>ความผิดปกติของโครงร่าง กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and connective tissue disorders)</b>					
กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (Muscle rigidity)	0	0	2	3	0
กล้ามเนื้อหดค้าง (Muscle contracture)	0	0	0	3	0
อาการคอบิด (Torticollis)	0	0	2	0	0
<b>ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์ และเต้านม (Reproductive system and breast disorders)</b>					
อาการน้ำนมไหล (Galactorrhea)	0	0	4	0	0
ภาวะขาดประจำเดือน (Amenorrhea)	0	6	0	0	0
เต้านมบวม (Breast swelling)	0	0	0	3	0
<b>ความผิดปกติทั่วไป (General disorders)</b>					
ล้า (Fatigue)	4	0	2	3	0
อ่อนเพลีย (Asthenia)	0	0	2	3	0
<b>ความผิดปกติจากการตรวจพบ (Investigations)</b>					
น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (Weight increased)	7	6	2	3	0

**ข้อมูลจากการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง – โรคไบโพลาร์ในผู้ใหญ่**

ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้าในการศึกษาวิจัยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ จำนวน 3 การศึกษา ในผู้ใหญ่ ได้แสดงตามตารางที่ 3

**ตารางที่ 3. ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์จากการที่มีรายงานมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ในอาสาสมัครโรคไบโพลาร์ I ที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้าในการศึกษาวิจัยทางคลินิกควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง จำนวน 3 การศึกษา ในผู้ใหญ่**

ระบบ/กลุ่มอวัยวะ	ร้อยละของผู้ป่วย	
	ยาอินวีร์ก้า 3-12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 739) ร้อยละ	ยาหลอก (N = 376) ร้อยละ
<b>ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและภาวะโภชนาการ (Metabolism and Nutrition Disorders)</b>		
ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น (Increased appetite)	3	1
<b>ความผิดปกติทางจิตเวช (Psychiatric Disorders)</b>		
ภาวะกายใจไม่สงบ (Agitation)	3	3
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous System Disorders)</b>		
ปวดศีรษะ (Headache)	14	10
ง่วงซึม (Somnolence)	8	5
อาการนั่งไม่ติดที่ (Akathisia)	7	2
อาการสงบระงับ (Sedation)	7	3
เวียนศีรษะ (Dizziness)	6	2
สั่น (Tremor)	5	3
ความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของระบบ extrapyramidal (Extrapyramidal disorder)	4	2
น้ำลายไหล (Drooling)	4	1
กล้ามเนื้อตึงตัวมาก (Hypertonia)	3	2
กล้ามเนื้อบิดเกร็ง (Dystonia)	2	0
<b>ความผิดปกติของตา (Eye Disorders)</b>		
ตาพร่ามัว (Vision blurred)	2	< 1
<b>ความผิดปกติของหัวใจ (Cardiac Disorders)</b>		
หัวใจเต้นเร็ว (Tachycardia)	2	1

ระบบ/กลุ่มอวัยวะ	ร้อยละของผู้ป่วย	
	ยาอินวีร์ก้า 3-12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 739) ร้อยละ	ยาหลอก (N = 376) ร้อยละ
ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์		
<b>ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Disorders)</b>		
ท้องผูก (Constipation)	6	4
อาเจียน (Vomiting)	4	3
คลื่นไส้ (Nausea)	4	6
อาหารไม่ย่อย (Dyspepsia)	4	2
<b>ความผิดปกติทั่วไป (General Disorders)</b>		
ความล้า (Fatigue)	3	1
<b>จากการตรวจพบ</b>		
น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (Weight increased)	4	2

**ข้อมูลจากการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง – โรค *schizoaffective disorder* ในผู้ใหญ่**

ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีก้าในการศึกษาวิจัยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกในโรค *schizoaffective disorder* จำนวน 2 การศึกษา ในผู้ใหญ่ ได้แสดงในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4. ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ในอาสาสมัครโรค *schizoaffective disorder* ที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีก้าในการศึกษาวิจัยทางคลินิกควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง จำนวน 2 การศึกษา ในผู้ใหญ่**

	ร้อยละของผู้ป่วย	
	ยาอินวีก้า 3-12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 420)*	ยาหลอก (N = 202)
ระบบ/กลุ่มอวัยวะ	ร้อยละ	ร้อยละ
<b>การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต (Infections and Infestations)</b>		
คอหอยส่วนจมูกอักเสบ (Nasopharyngitis)	3	1
<b>ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและภาวะโภชนาการ (Metabolism and Nutrition Disorders)</b>		
ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น (Increased appetite)	2	< 1
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous System Disorders)</b>		
สั่น (Tremor)	8	3
อาการนั่งไม่ติดที่ (Akathisia)	5	4
ทำให้สงบ (Sedation)	5	3
อาการง่วงซึม (Somnolence)	5	2
ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวมาก (Hypertonia)	5	2
น้ำลายไหลยืด (Drooling)	2	0
อาการพูดไม่เป็นความ (Dysarthria)	2	0
<b>ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Disorders)</b>		

ระบบ/กลุ่มอวัยวะ	ร้อยละของผู้ป่วย	
	ยาอินวีร์ก้า 3-12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง (N = 420)*	ยาหลอก (N = 202)
ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์	ร้อยละ	ร้อยละ
คลื่นไส้ (Nausea)	6	6
อาหารไม่ย่อย (Dyspepsia)	5	2
ท้องผูก (Constipation)	4	2
<b>ความผิดปกติของโครงร่างกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders)</b>		
อาการปวดกล้ามเนื้อ (Myalgia)	2	< 1
<b>จากการตรวจพบ (Investigations)</b>		
น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น (Weight increased)	4	1

\*ในอาสาสมัครจำนวน 420 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้า มีอาสาสมัครจำนวน 230 ราย (ร้อยละ 55) รับประทานยาอินวีร์ก้าเป็นยาเดี่ยว และมีอาสาสมัครจำนวน 190 ราย (ร้อยละ 45) รับประทานยาอินวีร์ก้าร่วมกับยาต้านซึมเศร้า และ/หรือ ยาควบคุมอารมณ์ (mood stabilizers)

#### **การรักษาโดยใช้เป็นยาเดี่ยวเทียบกับการรักษาโดยใช้ยาร่วม**

ได้มีการออกแบบการศึกษาริวิจัยควบคุมเปรียบเทียบเทียบกันยาหลอก แบบปกปิดสองทาง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 2 การศึกษา ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่เป็นโรค schizoaffective disorder ซึ่งได้รวมอาสาสมัครที่ได้รับยาอินวีร์ก้าร่วมกับยาต้านซึมเศร้า (ยกเว้นยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitors) และ/หรือ ยาควบคุมอารมณ์ (mood stabilizers) (ยาลิเทียม วาลโพรเอต หรือลาโมโทรจีน (lamotrigine)) โดยในอาสาสมัครทั้งหมดที่ได้รับการประเมินความปลอดภัยพบว่า มีอาสาสมัครจำนวน 230 ราย (ร้อยละ 55) รับประทานยาอินวีร์ก้าเป็นยาเดี่ยวและมีอาสาสมัครจำนวน 190 ราย (ร้อยละ 45) รับประทานยาอินวีร์ก้าร่วมกับยาต้านซึมเศร้า และ/หรือ ยาควบคุมอารมณ์ (mood stabilizers) เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มนี้พบว่ามีเพียงอาการคลื่นไส้เท่านั้นที่เกิดขึ้นบ่อยกว่า (ความแตกต่างตั้งแต่ร้อยละ 3 ขึ้นไป) ในกลุ่มที่รับประทานยาอินวีร์ก้าเป็นยาเดี่ยว

#### **ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับขนาดยา (Dose-related adverse reactions)**

ในการศึกษาในขนาดยาสูงและขนาดยาต่ำที่มีการควบคุมเปรียบเทียบเทียบกันยาหลอกเป็นเวลา 6 สัปดาห์ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่เป็นโรค schizoaffective disorder พบว่าอาการกล้ามเนื้อบิดเกร็ง อาการปวดไม่เป็นที่ และความคอหอยส่วนจมูกอักเสบเกิดขึ้นได้บ่อยกว่า (เช่น มีความแตกต่างอย่างน้อยร้อยละ 3) ในอาสาสมัครที่รับประทานยาอินวีร์ก้าในขนาดสูงเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่รับประทานยาในขนาดต่ำ แต่จะพบการเกิดกล้ามเนื้อตึงตัว (Hypertonica) ได้บ่อยกว่าในอาสาสมัครที่รับประทานยาอินวีร์ก้าในขนาดต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่รับประทานยาในขนาดสูง

### ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยอื่นๆ

พาลีเพอริโดนเป็นเมแทบอลิทที่มีฤทธิ์ของริสเพอริโดน ดังนั้น ข้อมูลปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของสารทั้งสองชนิด (ทั้งในรูปแบบรับประทานและรูปแบบฉีด) จะมีความสัมพันธ์ซึ่งกันและกัน ในหัวข้อนี้จะแสดงปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเพิ่มเติมที่มีรายงานจากการใช้พาลีเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน จากการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิก

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานจากการใช้พาลีเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ในอัตรามากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ของอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีก้าในการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาวินิจฉัยแบบปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก ในโรคจิตเภท โรคไบโพลาร์ และ schizoaffective disorder จำนวน 9 การศึกษา (เป็นการศึกษาในผู้ใหญ่จำนวน 8 การศึกษา และในเด็กวัยรุ่นจำนวน 1 การศึกษา) ได้แสดงในตารางที่ 5



ตารางที่ 5 ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานจากการใช้พาลิเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ในอัตราสูงกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2 ของอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอื่นในศึกษาชุดข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยแบบปกปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก ในโรคจิตเภท โรดไบโพลาร์ และ schizoaffective disorder จำนวน 9 การศึกษา(เป็นการศึกษาในผู้ใหญ่ จำนวน 8 การศึกษา และในเด็กวัยรุ่นจำนวน 1 การศึกษา) โดยปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มอวัยวะตามระบบจะแสดงเรียงตามลำดับตัวอักษรตามพยัญชนะภาษาอังกฤษ

---

#### ระบบ/กลุ่มอวัยวะ

##### ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์

---

#### การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต (Infections and Infestations)

การติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจส่วนบน (Upper respiratory tract infection)

#### ความผิดปกติทางจิตเวช (Psychiatric Disorders)

นอนไม่หลับ (Insomnia)\*

#### ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous System Disorders)

อาการนั่งไม่ติดที่ (Akathisia)\* ความผิดปกติในความตึงของกล้ามเนื้อ (Dystonia)\* อาการพาร์กินสัน (Parkinsonism)\*

#### ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Disorders)

รู้สึกไม่สบายท้อง (Abdominal discomfort) ท้องเสีย (Diarrhea)

#### ความผิดปกติของโครงร่างกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders)

ปวดโครงร่างกล้ามเนื้อ (Musculoskeletal pain)

---

\* **นอนไม่หลับ (Insomnia)** หมายถึง การเริ่มต้นนอนหลับยาก (initial insomnia) การนอนไม่หลับหลังจากสะดุ้งตื่นกลางดึกหรือเมื่อตื่นก่อนเวลาปกติในตอนเช้า (middle insomnia) **อาการนั่งไม่ติดที่ (Akathisia)** หมายถึง อาการอยู่ไม่นิ่ง (hyperkinesia) กลุ่มอาการ restless legs syndrome กระสับกระส่าย (restlessness) **ความผิดปกติในความตึงของกล้ามเนื้อ (Dystonia)** หมายถึง ตาปิดเกร็ง (blepharospasm) คอหดเกร็ง (cervical spasm) อาการหลังแข็งเกร็งหัวท้ายแอ่น (emprosthotonus) ใบหน้าหดเกร็ง (facial spasm) ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวมาก (hypertonia) กล้องเสียงหดเกร็ง (laryngospasm) กล้ามเนื้อหดตัวโดยไม่ตั้งใจ (muscle contractions involuntary) อาการหดเกร็งตึงตัวของกล้ามเนื้อ (myotonia) การเคลื่อนที่ของตารอบแกนหน้าหลัง (oculogyration) อาการเกร็งหลังแอ่น (opisthotonus) คอหอยส่วนปากหดเกร็ง (oropharyngeal spasm) อาการงอเกร็งของร่างกายไปข้างใดข้างหนึ่ง (pleurothotonus) อาการยิ้มแสบะ (risus sardonicus) การชักเกร็ง (tetany) อัมพาตลิ้น (tongue paralysis) ลิ้นหดเกร็ง (tongue spasm) อาการคอบิด (torticollis) ชากรรไกรแข็ง (trismus) **โรคพาร์กินสัน (Parkinsonism)** หมายถึง ภาวะเสียการเคลื่อนไหว (akinesia) อาการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) อาการแข็งเกร็งแบบ cogwheel rigidity อาการน้ำลายไหลยืด (drooling) อาการทางระบบ extrapyramidal (extrapyramidal symptoms) รีเฟลกซ์บริเวณหว่างคิ้วผิดปกติ (glabellar reflex abnormal) สภาพกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (muscle rigidity) กล้ามเนื้อคับตึง (muscle tightness) โครงร่างกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (musculoskeletal stiffness)

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานจากการใช้พาลิเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ในอัตราน้อยกว่าร้อยละ 2 ของอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีกาในชุดข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยแบบปกปิดสองทาง ความคมเปรียบเทียบกับยาหลอก ในโรคจิตเภท โรคไบโพลาร์ และ schizoaffective disorder จำนวน 9 การศึกษา (เป็นการศึกษาในผู้ใหญ่จำนวน 8 การศึกษา และในเด็กวัยรุ่นจำนวน 1 การศึกษา) ได้แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานจากการใช้พาลิเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ในอัตราน้อยกว่าร้อยละ 2 ของอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร์ก้าในชุดข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยแบบปกปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก ในโรคจิตเภท โรคไบโพลาร์ และ **schizoaffective disorder** จำนวน 9 การศึกษา (เป็นการศึกษาในผู้ใหญ่จำนวน 8 การศึกษา และในเด็กวัยรุ่นจำนวน 1 การศึกษา) โดยปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มอวัยวะตามระบบจะแสดงเรียงตามลำดับตัวอักษรตามพยัญชนะภาษาอังกฤษ

#### ระบบ/กลุ่มอวัยวะ

##### ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์

#### การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต (Infections and Infestations)

ผิวหนังอักเสบจากไร (Acarodermatitis) หลอดลมอักเสบ (Bronchitis) เซลล์เนื้อเยื่ออักเสบ (Cellulitis) กระเพาะปัสสาวะอักเสบ (Cystitis) การติดเชื้อบริเวณหู (Ear infection) ไข้หวัดใหญ่ (Influenza) โรคติดเชื้อราที่เล็บ (Onychomycosis) ปอดอักเสบ (Pneumonia) การติดเชื้อบริเวณทางเดินหายใจ (Respiratory tract infection) ไซนัสอักเสบ (Sinusitis) ทอนซิลอักเสบ (Tonsillitis) การติดเชื้อบริเวณทางเดินปัสสาวะ (Urinary tract infection)

#### ความผิดปกติของระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง (Blood and Lymphatic System Disorders)

ภาวะโลหิตจาง (Anemia) ซีมาโทคริตลดลง (Hematocrit decreased) ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลในเลือดน้อย (Neutropenia) ปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลง (White blood cell count decreased)

#### ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune System Disorders)

ปฏิกริยาภูมิแพ้อย่างรุนแรง (Anaphylactic reaction) ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity)

#### ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (Endocrine Disorders)

ภาวะระดับฮอร์โมนโพรแลคตินในเลือดสูง (Hyperprolactinemia)

#### ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและภาวะโภชนาการ (Metabolism and Nutritional Disorders)

เบื่ออาหาร (Anorexia) คอเลสเตอรอลในเลือดเพิ่มขึ้น (Blood cholesterol increased) ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้น (Blood triglycerides increased) ความอยากอาหารลดลง (Decreased appetite) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia) น้ำหนักตัวลดลง (Weight decreased)

#### ความผิดปกติทางจิตเวช (Psychiatric Disorders)

ไม่ถึงจุดสุดยอดทางเพศ (Anorgasmia) ภาวะซึมเศร้า (Depression) ความต้องการทางเพศลดลง (Libido decreased) ฝันร้าย (Nightmare) ความผิดปกติของการนอนหลับ (Sleep disorder)

#### ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous System Disorders)

โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular accident) อาการชัก (Convulsion)\* ขาดความใส่ใจ (Disturbance in attention) เวียนศีรษะเมื่อเปลี่ยนท่า (Dizziness postural) ภาวะการเคลื่อนไหวผิดปกติ (Dyskinesia)\* ความรู้สึกน้อยเกินไป (Hypoesthesia) ขาดความรู้สึกตัว (Loss of consciousness)

ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (Paresthesia) ภาวะมีการเคลื่อนไหวที่มาก (Psychomotor hyperactivity) หหมดสติชั่วคราว (Syncope) ภาวะ tardive dyskinesia

### **ความผิดปกติของตา (Eye Disorders)**

เยื่อตาอักเสบ (Conjunctivitis) ตาแห้ง (Dry eye) น้ำตาไหลมากขึ้น (Lacrimation increased) กลัวแสง (Photophobia)

### **ความผิดปกติของหูและห้องหูชั้นใน (Ear and Labyrinth Disorders)**

ปวดหู (Ear pain) มีเสียงในหู (Tinnitus) อาการรู้สึกหมุน (Vertigo)

### **ความผิดปกติของหัวใจ (Cardiac Disorders)**

ภาวะ atrioventricular block อัตราหัวใจเต้นช้า (Bradycardia) ความผิดปกติของการนำสัญญาณ (Conduction disorder) ภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (Electrocardiogram abnormal) ภาพคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวขึ้น (Electrocardiogram QT prolonged) ใจสั่น (Palpitations)

### **ความผิดปกติของหลอดเลือด (Vascular Disorders)**

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

### **ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และผนังประจัน (Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders)**

ไอ (Cough) อาการหายใจลำบาก (Dyspnea) ภาวะที่ความถี่ของการหายใจมากกว่าปกติ (Hyperventilation) คัดจมูก (Nasal congestion) ปวดคอหอยและกล่องเสียง (Pharyngolaryngeal pain) หายใจมีเสียงหวีด (Wheezing)

### **ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Disorders)**

ริมฝีปากอักเสบ (Cheilitis) กลืนลำบาก (Dysphagia) กลั้นอุจจาระไม่อยู่ (Fecal incontinence) ท้องอืด (Flatulence) ภาวะอาหารและลำไส้อักเสบ (Gastroenteritis) ลำไส้อุดตัน (Intestinal obstruction) ลิ้นบวม (Swollen tongue) ปวดฟัน (Toothache)

### **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) คัน (Pruritus) ผื่นผิวหนัง (Rash) ผิวหนังอักเสบเนื่องจากมีการหลั่งไขมันออกมากเกินไป (Seborrheic dermatitis) ผิวหนังเปลี่ยนสี (Skin discoloration)

### **ความผิดปกติของโครงร่างกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders)**

ปวดข้อ (Arthralgia) ปวดหลัง (Back pain) เอนไซม์ creatine phosphokinase ในเลือดเพิ่มขึ้น ข้อติดแข็ง (Joint stiffness) ข้อบวม (Joint swelling) กล้ามเนื้อหดเกร็ง (Muscle spasms) กล้ามเนื้ออ่อนแรง (Muscular weakness) ปวดคอ (Neck pain)

### ความผิดปกติของไตและการปัสสาวะ (Renal and Urinary Disorders)

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

### ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม (Reproductive System and Breast Disorders)

มีสารคัดหลั่งจากเต้านม (Breast discharge) เจ็บคัดเต้านม (Breast discomfort) มีเลือดคั่งคัดบริเวณเต้านม (Breast engorgement) ความผิดปกติของการหลั่งอสุจิ (Ejaculation disorder) การแข็งตัวของอวัยวะเพศชายผิดปกติ (Erectile dysfunction) ภาวะเต้านมโตขึ้นในเพศชาย (Gynecomastia) ความผิดปกติของการมีประจำเดือน (Menstrual disorder)\* ความผิดปกติทางเพศ (Sexual dysfunction) มีสารคัดหลั่งจากช่องคลอด (Vaginal discharge)

### ความผิดปกติทั่วไป (General Disorders)

อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น (Body temperature increased) เจ็บแน่นหน้าอก (Chest discomfort) หนาวสั่น (Chills) ใบหน้าบวม (Face edema) ท่าเดินผิดปกติ (Gait abnormal) ภาวะบวมทั่วร่างกาย (Edema)\* 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) **ความผิดปกติของการมีประจำเดือน (Menstrual disorder)** หมายถึง ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ (menstruation irregular) ประจำเดือนมาน้อย (oligomenorrhea) **ภาวะบวมทั่วร่างกาย (Edema)** หมายถึง ภาวะบวมทั่วร่างกาย (generalised edema) ภาวะบวมบริเวณส่วนปลาย (edema peripheral) ภาวะบวมทั่วร่างกาย (pitting edema)

ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานจากการใช้พาลีเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกอื่นๆ แต่ไม่มีรายงานในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีกา (ขนาด 3-12 มิลลิกรัม) ในการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาวิจัยแบบปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก ในโรคจิตเภท โรควิถีโพลา และ schizoaffective disorder จำนวน 9 การศึกษา (เป็นการศึกษาในผู้ใหญ่ จำนวน 8 การศึกษา และในเด็กวัยรุ่นจำนวน 1 การศึกษา) ได้แสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานจากการใช้พาลิเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกอื่นๆ แต่ไม่มีรายงานในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินรีก้า) ขนาด 3-12 มิลลิกรัม (ในชุดข้อมูลรวมจากการศึกษาวิจัยแบบปกปิดสองทาง ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก ในโรคจิตเภท โรคไบโพลาร์ และ schizoaffective disorder จำนวน 9 การศึกษา (เป็นการศึกษาในผู้ใหญ่จำนวน 8 การศึกษา และในเด็กวัยรุ่นจำนวน 1 การศึกษา) โดยปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ในแต่ละกลุ่มอวัยวะตามระบบจะแสดงเรียงตามลำดับตัวอักษรตามพยัญชนะภาษาอังกฤษ

---

#### ระบบ/กลุ่มอวัยวะ

#### ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์

---

#### การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต (Infections and Infestations)

การติดเชื้อบริเวณตา (Eye infection)

#### ความผิดปกติของระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง (Blood and Lymphatic System Disorders)

ปริมาณเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลเพิ่มขึ้น (Eosinophil count increased)

#### ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (Endocrine Disorders)

ตรวจพบกลูโคสในปัสสาวะ (Glucose urine present)

#### ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและภาวะโภชนาการ (Metabolism and Nutritional Disorders)

ภาวะมีฮอร์โมนอินซูลินในเลือดสูง (Hyperinsulinemia) อาการดื่มน้ำมากเรื้อรัง (Polydipsia)

#### ความผิดปกติทางจิตเวช (Psychiatric Disorders)

อารมณ์เฉยเมย (Blunted affect) สภาวะสับสน (Confusional state)

#### ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous System Disorders)

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

#### ความผิดปกติของตา (Eye Disorders)

การเคลื่อนไหวตาผิดปกติ (Eye movement disorder) อาการตากลอก (Eye rolling) ต้อหิน (Glaucoma) ภาวะเลือดคั่งที่ตา (Ocular hyperemia)

#### ความผิดปกติของหัวใจ (Cardiac Disorders)

กลุ่มอาการ postural orthostatic tachycardia syndrome

### **ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และผนังประจัน (Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders)**

ออกเสียงลำบาก (Dysphonia) ภาวะ pneumonia aspiration ภาวะ pulmonary congestion มีเสียง  
 แฉกหายใจ (Rales) ภาวะ respiratory tract congestion

### **ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Disorders)**

พบขี้เนื้อที่มีลักษณะคล้ายเนื้องอกในอุจจาระ (Fecaloma)

### **ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (Skin and Subcutaneous Tissue Disorders)**

ผื่นแพ้ยา (Drug eruption) ภาวะเยื่อหนา (Hyperkeratosis) ผื่นลมพิษ (Urticaria)

### **ความผิดปกติของโครงร่างกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders)**

ความผิดปกติของท่าทาง (Posture abnormal) การสลายของเซลล์กล้ามเนื้อลาย (Rhabdomyolysis)

### **ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม (Reproductive System and Breast Disorders)**

เต้านมขยายใหญ่ขึ้น (Breast enlargement) ประจำเดือนมาช้า (Menstruation delayed)

### **ความผิดปกติทั่วไป (General Disorders)**

อุณหภูมิร่างกายลดลง (Body temperature decreased) กลุ่มอาการถอนยา (Drug withdrawal syndrome) เนื้อเยื่อแข็งกระด้าง (Induration) ความรู้สึกไม่สบาย (Malaise)

### **ผู้สูงอายุ**

ความปลอดภัยของยาอินวีทาก้าถูกประเมินในผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคจิตเภท (อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป) จำนวน 81 รายที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยทางคลินิกควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง โดยจะได้รับยาในขนาดที่ปรับได้ (จำนวน 76 ราย) หรือขนาดยาคงที่ (จำนวน 5 ราย) ในช่วง 3 ถึง 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นระยะเวลาจนถึง 6 สัปดาห์ แม้ว่าชุดข้อมูลนี้จะไม่ได้อำนาจการเปรียบเทียบโดยตรงอย่างเป็นระบบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้สูงอายุแต่พบว่าข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกัน อย่างไรก็ตาม ด้วยข้อมูลที่มีจำกัดและตามวิธีการทางคลินิกโดยทั่วไปจึงไม่สามารถประเมินถึงความไวที่เพิ่มขึ้นต่อการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุแต่ละรายได้

### **เหตุการณ์อาการที่น่าสนใจที่เกิดขึ้นกับยาในกลุ่ม (Events of Particular Interest to the Class)**

**ความผิดปกติของการเคลื่อนไหวทางระบบประสาท (Extrapyramidal Symptoms - EPS)** ข้อมูลที่รวบรวมจากการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ที่ขนาดยาคงที่ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา ในผู้ป่วยโรคจิตเภท (โปรดดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ หัวข้อประสิทธิภาพทางคลินิก*) แสดงให้เห็นว่าการเกิด EPS ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 11) ไม่แตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาอินวีทาก้าในขนาด 3 และ 6 มิลลิกรัม (ร้อยละ 13 และร้อยละ 10 ตามลำดับ) แต่การเกิด EPS จะมี

ความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ในกลุ่มที่ได้รับยาอินรีก้าในขนาดสูง (ร้อยละ 25 ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 9 มิลลิกรัม และร้อยละ 26 ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 12 มิลลิกรัม) กลุ่มอาการ EPS ดังกล่าวจะรวมถึงการวิเคราะห์รวมของอาการต่างๆ ได้แก่ อาการยึกยือเหตยา (dyskinesia) กล้ามเนื้อบิดเกร็ง การเคลื่อนไหวมากผิดปกติ การเคลื่อนไหวแบบพาร์กินสัน และอาการสั่น ข้อมูลที่รวบรวมจากการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 2 การศึกษา ในอาสาสมัครโรค schizoaffective disorder (โปรดดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ หัวข้อประสิทธิภาพทางคลินิก*) ได้แสดงผลที่คล้ายคลึงกัน

*น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น* จากข้อมูลที่รวบรวมจากการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก ที่ขนาดยาคงที่ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา ในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคจิตเภท (โปรดดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ หัวข้อประสิทธิภาพทางคลินิก*) เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราส่วนของผู้ป่วยที่เข้าข่ายว่ามีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 7 ขึ้นไปของน้ำหนักตัวปกติในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอินรีก้าในขนาด 3 มิลลิกรัมและ 6 มิลลิกรัมพบว่ามีอุบัติการณ์ไม่แตกต่าง (ร้อยละ 7 และร้อยละ 6 ตามลำดับ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 5) และจะพบอุบัติการณ์ดังกล่าวเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 9 ทั้งในกลุ่มที่ใช้ยาอินรีก้าในขนาด 9 มิลลิกรัม และ 12 มิลลิกรัม

มีการประเมินถึงภาวะน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในอาสาสมัครวัยรุ่นที่เป็นโรคจิตเภทในการศึกษาวิจัยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ และการศึกษาส่วนต่อขยาย (extension) แบบเปิดเผยชื่อยา ซึ่งมีความถี่ฐานของระยะเวลาในการได้รับยาอินรีก้าอยู่ที่ 182 วัน ในการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง พบว่าร้อยละ 6 ของอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินรีก้าในขนาดยาต่ำ ร้อยละ 13 ของอาสาสมัครที่ได้รับขนาดยาปานกลาง และร้อยละ 13 ของอาสาสมัครที่ได้รับขนาดยาสูง จะมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 7 ขึ้นไปเทียบกับน้ำหนักตัวก่อนร่วมโครงการ ซึ่งมีค่ามากกว่าเมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก (ร้อยละ 2) (ดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ หัวข้อประสิทธิภาพทางคลินิก*) ในการศึกษาการใช้ยาในระยะยาว แบบเปิดเผยชื่อยา พบว่าสัดส่วนของอาสาสมัครทั้งหมดที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินรีก้าและมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 7 ขึ้นไปเทียบกับน้ำหนักตัวก่อนร่วมโครงการ เท่ากับร้อยละ 33 เมื่อทำการรักษาผู้ป่วยวัยรุ่นด้วยยาอินรีก้าควรประเมินน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นเทียบกับค่าที่คาดหวังจากการเจริญเติบโตปกติ เมื่อพิจารณาค่ามัธยฐานของช่วงเวลาในการรักษาด้วยยาอินรีก้าในการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยา (182 วัน) ร่วมกับน้ำหนักตัวที่คาดหวังจากการเจริญเติบโตปกติของกลุ่มประชากรกลุ่มนี้พบว่าการประเมินของคะแนนที่มีการปรับมาตรฐาน (standardized scores) แสดงความสัมพันธ์ทางคลินิกในการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวมากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับค่าข้อมูลปกติ ซึ่งค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวที่ baseline ของการศึกษาแบบเปิดเผยชื่อยาถึงจุดยุติของการศึกษาโดยใช้คะแนนที่มีการปรับมาตรฐานสำหรับน้ำหนักตัวมีค่า 0.1 (มีค่าสูงกว่าค่ามัธยฐานของข้อมูลปกติอยู่ร้อยละ 4) เมื่อเปรียบเทียบกับค่านี้กับข้อมูลปกติ การเปลี่ยนแปลงระดับนี้ไม่ได้รับการพิจารณาว่ามีนัยสำคัญทางคลินิก

จากข้อมูลที่รวบรวมจากการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 2 การศึกษา ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่เป็นโรค schizoaffective disorder (โปรดดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ หัวข้อประสิทธิภาพทางคลินิก*) พบว่าจำนวนอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินรีก้าซึ่งมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 7 ขึ้นไปมีมากกว่า (ร้อยละ 5) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 1) ส่วนการศึกษาที่ทำในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดสูงและขนาดต่ำพบการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวตั้งแต่ร้อยละ 7 ขึ้นไปในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดต่ำจำนวนร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดสูงจำนวนร้อยละ 7 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวนร้อยละ 1

*ผลทางห้องปฏิบัติการ ระดับโปรแลคตินในซีรัม* จากข้อมูลที่รวบรวมจากการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ที่ขนาดยาคงที่ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา ในผู้ป่วยโรคจิตเภท (โปรดดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ หัวข้อประสิทธิภาพทางคลินิก*) พบว่าผู้ป่วยทั้งเพศชายและหญิงที่ได้รับยาอินรีก้าจะมีระดับโปรแลคตินในซีรัมเพิ่มขึ้นซึ่งโดยทั่วไปการเพิ่มขึ้นเฉลี่ยของความเข้มข้นของโปรแลคตินในซีรัมจะมีค่าสูงสุดในวันที่ 15 ของการรักษา แต่ยังคงมีค่าสูงกว่าค่า baseline ที่ study endpoint



### ข้อมูลการศึกษาวิจัยทางคลินิก ปฏิบัติการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกในระยะยาว

ความปลอดภัยของยาอินรีก้ายังถูกประเมินในการศึกษาวิจัยระยะยาวซึ่งถูกออกแบบมาเพื่อประเมินผลการรักษาในระยะยาวของยาอินรีก้าในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคจิตเภท (โปรดดูหัวข้อ *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์หัวข้อประสิทธิภาพทางคลินิก*) โดยทั่วไปพบว่าชนิด ความถี่ และความรุนแรงของปฏิบัติการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานในช่วง 14 สัปดาห์แรกซึ่งเป็นช่วงเปิดเผยชื่อยา (open-label) ของการศึกษานี้ใกล้เคียงกันกับปฏิบัติการไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานในการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก ที่ขนาดยาคงที่ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ สำหรับชนิดและความรุนแรงของปฏิบัติการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่มีรายงานในช่วงการศึกษาแบบปกปิดสองทางในระยะยาวของการศึกษานี้เหมือนกับที่พบในช่วง 14 สัปดาห์แรกซึ่งเป็นช่วงเปิดเผยชื่อยา แต่มีความถี่ของการเกิดน้อยกว่า

#### ข้อมูลหลังการวางตลาด

นอกเหนือจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีการรายงานระหว่างการวิจัยทางคลินิกที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น มีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ระหว่างประสบการณ์หลังการวางตลาดของยาพาลีเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดน (ตารางที่ 8) โดยในตารางได้แสดงด้วยความถี่ดังต่อไปนี้

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

ในตารางที่ 8 ได้แสดงปฏิบัติการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาตามความถี่จากอัตราการรายงานโดยความสมัครใจ (spontaneous reporting rate)

**ตารางที่ 8: ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยระหว่างประสบการณ์หลังการวางตลาดของพาลีเพอริโดน และ/หรือ ริสเพอริโดนโดยประเมินตามความถี่จากอัตราการรายงานโดยความสมัครใจ (spontaneous reporting rates) ของพาลีเพอริโดน**

<b>ความผิดปกติของระบบเลือดและระบบน้ำเหลือง (Blood and Lymphatic System Disorders)</b>	
<i>พบน้อยมาก</i>	ภาวะแกรนูโลไซต์น้อย (Agranulocytosis) ภาวะเกล็ดเลือดน้อย (Thrombocytopenia)
<b>ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (Endocrine Disorders)</b>	
<i>ไม่ทราบความถี่</i>	ภาวะ inappropriate antidiuretic hormone secretion
<b>ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมและภาวะโภชนาการ (Metabolism and Nutrition Disorders)</b>	
<i>พบน้อยมาก</i>	โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus) ภาวะ diabetic ketoacidosis ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (Hypoglycemia)
<i>ไม่ทราบความถี่</i>	อาการพิษจากน้ำ (Water intoxication)
<b>ความผิดปกติทางจิตเวช (Psychiatric Disorders)</b>	
<i>พบน้อยมาก</i>	อาการเคลื่อนไหวน้อยหรือมากเกินไป (Catatonia) อาการฟุ้งพล่าน (Mania), เดินละเมอ (Somnambulism)
<i>ไม่ทราบความถี่</i>	ละเมอกินขณะหลับ (Sleep-related eating disorder)
<b>ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous System Disorders)</b>	
<i>พบน้อยมาก</i>	ความผิดปกติของการรับรส (Dysgeusia)
<b>ความผิดปกติทางตา (Eye Disorders)</b>	
<i>ไม่ทราบความถี่</i>	ม่านต่าย้วยโป่งทะลุแผลผ่าตัด (Floppy iris syndrome (intraoperative))
<b>ความผิดปกติของหัวใจ (Cardiac Disorders)</b>	
<i>พบน้อยมาก</i>	หัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ (Atrial fibrillation)
<b>ความผิดปกติของหลอดเลือด (Vascular Disorder)</b>	
<i>พบน้อยมาก</i>	ภาวะหลอดเลือดดำส่วนลึกมีลิ่มเลือด (Deep vein thrombosis) โรคลิ่มเลือดอุดตันในปอด (Pulmonary embolism)
<b>ความผิดปกติของการหายใจ ทรวงอก และผนังประจัน (Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders)</b>	

<i>พบน้อยมาก</i>	กลุ่มอาการหยุดหายใจขณะนอนหลับ (Sleep apnea syndrome)
<b>ความผิดปกติของทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Disorders)</b>	
<i>พบน้อยมาก</i>	ตับอ่อนอักเสบ (Pancreatitis)
<i>พบน้อยมาก</i>	ลำไส้อุดตัน (Ileus)
<b>ความผิดปกติของตับและน้ำดี (Hepatobiliary Disorders)</b>	
<i>ไม่ทราบความถี่</i>	ดีซ่าน (Jaundice)
<b>ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (Skin and Subcutaneous Tissue Disorders)</b>	
<i>พบน้อย</i>	ภาวะบวมน้ำแบบ angioedema
<i>พบน้อยมาก</i>	ศีรษะล้าน (Alopecia)
<i>ไม่ทราบความถี่</i>	กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน (Stevens Johnson Syndrome)/ การตายแยกสลายของหนังกำพร้าเห็ดพิษ (Toxic Epidermal Necrolysis)
<b>ความผิดปกติของไตและการปัสสาวะ (Renal and Urinary Disorders)</b>	
<i>พบน้อยมาก</i>	ปัสสาวะคั่ง (Urinary retention)
<b>สภาวะขณะตั้งครรภ์ ระยะเวลาหลังคลอด และระยะก่อนคลอด (Pregnancy, Puerperium and Perinatal Conditions)</b>	
<i>พบน้อยมาก</i>	กลุ่มอาการถอนยาในทารกแรกเกิด (Drug withdrawal syndrome neonatal)
<b>ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม (Reproductive System and Breast Disorders)</b>	
<i>พบน้อยมาก</i>	ภาวะองคชาติแข็งค้าง (Priapism)
<b>ความผิดปกติทั่วไป (General Disorders)</b>	
<i>พบน้อยมาก</i>	อุณหภูมิร่างกายต่ำกว่าปกติ (Hypothermia)

## การได้รับยาเกินขนาด

### อาการและอาการแสดง

โดยทั่วไปอาการและอาการแสดงที่คาดว่าจะเกิดขึ้นเป็นผลมาจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพาลิเพอริโดนที่

มากขึ้นไป ได้แก่ ง่วงซึมและอาการสงบระงับ อัตราหัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำ คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาวนานขึ้น และความผิดปกติของการเคลื่อนไหวทางระบบ extrapyramidal มีรายงานการเกิดภาวะ Torsade de pointes และ หัวใจห้องล่างเต้นแผ่วระรัว (ventricular fibrillation) ในการได้รับยาพาลิเพอริโดนชนิดรับประทานเกินขนาด ในรายที่มีอาการจากการได้รับยาเกินขนาดอย่างเฉียบพลัน ควรคำนึงถึงความเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยอาจได้รับยามากกว่าหนึ่งชนิดร่วมกัน

## การรักษา

ในการพิจารณาถึงความจำเป็นของการรักษาและการฟื้นตัวของผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดควรมีการคำนึงถึงธรรมชาติของรูปแบบยาชนิดออกฤทธิ์นานด้วย เนื่องจากพาลิเพอริโดนยังไม่มียาแก้พิษที่จำเพาะ ดังนั้น ควรรักษาแบบประคับประคองตามอาการทั่วไปของผู้ป่วยโดยทำให้ผู้ป่วยหายใจได้สะดวก อยู่ในบริเวณที่มีอากาศถ่ายเท และได้รับออกซิเจนอย่างเพียงพอ ควรเริ่มเฝ้าติดตามการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดทันทีรวมถึงการเฝ้าติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่องเพื่อสังเกตภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่อาจเกิดขึ้น หากความดันโลหิตลดต่ำลงและระบบไหลเวียนโลหิตในร่างกายล้มเหลวควรได้รับการรักษาด้วยวิธีการที่เหมาะสม เช่น การให้สารเหลวทางหลอดเลือดดำ และ/หรือ ให้ยากระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ควรพิจารณาให้ถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ร่วมกับยาระบาย และควรพิจารณาให้ยาต้านโคลิเนอร์จิก ในรายที่มีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวทางระบบประสาท extrapyramidal อย่างรุนแรง รวมทั้งควรควบคุมดูแลและเฝ้าติดตามอาการของผู้ป่วยต่อเนื่องอย่างใกล้ชิดจนกว่าจะเข้าสู่ภาวะปกติ

## คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มในการรักษาทางเภสัชวิทยา: ยาด้านโรคจิต, ยาด้านโรคจิตชนิดอื่นๆ ATC code: N05AX13

### กลไกการออกฤทธิ์

พาลิเพอริโดนซึ่งเป็นตัวยาสาคัญในยาอินวีก้าเป็นยารักษาโรคจิตที่ถูกจัดกลุ่มทางเคมีว่าเป็นอนุพันธ์ของ benzisoxazole (ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่) อินวีก้าประกอบด้วยสารผสมแรซีเมต (racemic mixture) ของ (+)-paliperidone และ (-)-paliperidone

พาลิเพอริโดนมีคุณสมบัติด้านฤทธิ์ที่ตัวรับโดพามีนชนิด D<sub>2</sub> ที่บริเวณระบบประสาทส่วนกลาง และมีฤทธิ์หลักในการต้านฤทธิ์ที่ตัวรับซีโรโทนินชนิด 5-HT<sub>2A</sub> นอกจากนี้ พาลิเพอริโดนยังต้านฤทธิ์ที่ตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิด α<sub>1</sub> และ α<sub>2</sub> และที่ตัวรับฮิสตามีนชนิด H<sub>1</sub> แต่พาลิเพอริโดนไม่มีความชอบจับกับตัวรับโคลิเนอร์จิกชนิดมัสคารินิกหรือตัวรับอะดรีเนอร์จิกชนิด β<sub>1</sub> และ β<sub>2</sub> ทั้ง (+)-paliperidone และ (-)-paliperidone มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้ายกันทั้งในเชิงคุณภาพและปริมาณ

กลไกการออกฤทธิ์ของพาลิเพอริโดนยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดเช่นเดียวกับยารักษาโรคจิตชนิดอื่นๆ อย่างไรก็ตาม มีผู้เสนอไว้ว่าฤทธิ์ในการรักษาโรคจิตเภทของยาเกิดจากการต้านฤทธิ์ที่ตัวรับโดพามีนชนิด D<sub>2</sub> และตัวรับซีโรโทนินชนิด 5-HT<sub>2A</sub> ร่วมกัน สำหรับการต้านฤทธิ์ที่ตัวรับชนิดอื่นๆ นอกเหนือจากตัวรับ D<sub>2</sub> และ 5-HT<sub>2A</sub> อาจใช้อธิบายถึงผลอื่นๆ ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาพาลิเพอริโดน

### การตรวจติดตามข้อมูลทางสรีรวิทยาระหว่างการนอนหลับ (Polysomnography)

เนื่องจากกลไกของยา รูปแบบการปลดปล่อยยา และ/หรือ เวลาในการบริหารยาของยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางอาจมีผลต่อการนอนหลับ ดังนั้น จึงมีการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรคจิตเภทจำนวน 36 รายที่ได้รับยาอินวีก้าขนาด 9 มิลลิกรัมหรือได้รับยาหลอก วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน เพื่อประเมินผลของการให้ยาอินวีก้าในตอนเช้าต่อรูปแบบและความต่อเนื่องของการนอนหลับ ข้อมูลเฉลี่ยที่รวบรวมจากการสังเกตเปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอกพบว่ายาอินวีก้ามีผลให้ช่วงเวลาก่อนเข้าสู่การ

นอนหลับอย่างต่อเนื่องลดลง 41.0 นาที (SE 18.70) ระยะเวลาตั้งแต่เข้านอนจนกระทั่งหลับลดลง 35.2 นาที (SE 14.99) หลังจากเริ่มนอนหลับมีจำนวนครั้งของการตื่นลดลง 7 ครั้ง (SE 3.88) เวลาทั้งหมดที่ใช้ในการนอนหลับเพิ่มขึ้น 52.8 นาที (SE 24.01) ระยะเวลาที่นอนหลับเพิ่มขึ้น 41.7 นาที (SE 18.75) และดัชนีประสิทธิผลของการนอนหลับเพิ่มขึ้นร้อยละ 11 (SE 5.00) นอกจากนี้ ระยะเวลาที่นอนหลับในการนอนหลับช่วงแรกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก) 11.9 นาที (SE 4.44) และระยะเวลาที่นอนหลับในการนอนหลับช่วงที่สองเพิ่มขึ้น 50.7 นาที (SE 17.67) แต่ไม่พบผลที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกต่อการนอนหลับชนิด REM

### ผลต่อ QT/QTc interval และสรีรวิทยาไฟฟ้าหัวใจ

ผลของพาลีเพอริโดนต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 ซึ่งเป็นการศึกษาสหสถาบัน แบบสุ่ม และปกปิดสองทาง ในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคจิตเภทและโรค schizoaffective disorder จำนวน 2 การศึกษา และจากการศึกษาควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอกและตัวยาที่มีฤทธิ์ (active-controlled) ที่ขนาดยาคงที่ เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา ในแง่ประสิทธิผลของยาอินวีร์ก้าในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคจิตเภท

ในการศึกษาในระยะที่ 1 การศึกษาแรก (อาสาสมัครจำนวน 141 ราย) อาสาสมัครจะถูกสุ่มให้รับประทานยาพาลีเพอริโดนชนิดปลดปล่อยทันที วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน (โดยมีการปรับเพิ่มขนาดยาตั้งแต่ 4 ถึง 8 มิลลิกรัม) หรือได้รับยามอซิฟลอกซาซิน (moxifloxacin) ขนาด 400 มิลลิกรัม ครั้งเดียว พบว่าอาสาสมัครจำนวน 44 รายที่รับประทานยาพาลีเพอริโดนชนิดปลดปล่อยทันทีขนาด 8 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง มีความเข้มข้นเฉลี่ยสูงสุดในพลาสมาที่สภาวะระดับยาเฉลี่ยคงที่ซึ่งเป็นสองเท่าของอาสาสมัครที่ได้รับยาอินวีร์ก้าในขนาด 12 มิลลิกรัมซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ ( $C_{max-ss}$  เท่ากับ 113 และ 45 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ) ในการศึกษา model-adjusted day-averaged linear-derived QT correction (QTcLD) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์ก้า (จำนวน 44 ราย) มีค่า QTcLD เพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 5.5 มิลลิวินาที (90%CI: 3.66; 7.25)

ในการศึกษาระยะที่ 1 การศึกษาที่ 2 (อาสาสมัครจำนวน 109 ราย) อาสาสมัครจะถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอกหรือยาอินวีร์ก้าที่ขนาดสูงสุดที่แนะนำคือ 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ซึ่งหลังจากนั้นจะปรับเพิ่มขนาดยาสูงกว่าขนาดที่แนะนำคือ 18 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หรือได้รับยาในกลุ่มควบคุมซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอยู่ในกลุ่มเดียวกัน ได้แก่ ยาควิทิเอพีน (quetiapine) ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในเบื้องต้นเป็นการศึกษาเปรียบเทียบแบบไม่ด้อยกว่า (เทียบเท่ากัน) เป็นระยะเวลา 10 วันระหว่างยาอินวีร์ก้าขนาด 12 มิลลิกรัมกับยาควิทิเอพีน จากการเฝ้าสังเกตในอาสาสมัครแต่ละรายพบว่ากลุ่มที่ได้ยาอินวีร์ก้าในขนาด 12 มิลลิกรัมมีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงค่า QTcLD จากค่าพื้นฐานเมื่อคำนวณโดยใช้วิธี least square ในช่วงเวลาที่มีความเข้มข้นของยาสูงสุด ( $t_{max}$ ) น้อยกว่าอยู่ 5.1 มิลลิวินาที (ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 34 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) เมื่อเปรียบเทียบกับยาควิทิเอพีนขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 1183 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) (90%CI: -9.2; -0.9) ซึ่งตรงตามเกณฑ์สัดส่วนที่ตั้งไว้สำหรับการศึกษาแบบไม่ด้อยกว่า (เทียบเท่ากัน) คือ 10 มิลลิวินาที การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของค่า QTcLD จากพื้นฐานจากการเฝ้าสังเกตในอาสาสมัครแต่ละรายในช่วงเวลาที่มีความเข้มข้นของยาสูงสุด ( $t_{max}$ ) ในกลุ่มที่ได้ยาอินวีร์ก้าขนาด 18 มิลลิกรัมถูกประเมินว่ามีค่าน้อยกว่าอยู่ 2.3 มิลลิวินาที (ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 53 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) เมื่อเปรียบเทียบกับยาควิทิเอพีนขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 1183 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) (90%CI: -6.8; 2.3)

ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงค่า QTcLD จากพื้นฐานจากการเฝ้าสังเกตในอาสาสมัครแต่ละรายในช่วงเวลาที่มีความเข้มข้นของยาสูงสุด ( $t_{max}$ ) ในกลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์ก้าขนาด 12 มิลลิกรัมมีค่าสูงกว่าอยู่ 1.5 มิลลิวินาที (90%CI: -3.3; 6.2) และในกลุ่มที่ได้รับยาควิทิเอพีนขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง จะมีค่าสูงกว่าอยู่ 8.0 มิลลิวินาที (90%CI: 3.1; 12.9) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงค่า QTcLD จากพื้นฐาน ณ มัชยฐานของความเข้มข้นของยาสูงสุด ( $t_{max}$ ) (ของ active drug ในการเปรียบเทียบ) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงค่า QTcLD จากพื้นฐานจากการเฝ้าสังเกตในอาสาสมัครแต่ละรายในช่วงเวลาที่มีความเข้มข้นของยาสูงสุด ( $t_{max}$ ) ในกลุ่มที่ได้รับยาพาลีเพอริ

โดนอีอาร์ขนาด 18 มิลลิกรัมถูกประเมินว่าสูงกว่าอยู่ 4.9 มิลลิวินาที (ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 90: -0.5; 10.3) และในกลุ่มที่ได้รับยาควิทิเอพินขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งถูกประเมินว่ามีค่าสูงกว่าอยู่ 7.5 มิลลิวินาที (90%CI: 2.5; 12.5) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงค่า QTcLD จากพื้นฐาน ณ มัชยฐานของความเข้มข้นของยาสูงสุด ( $t_{max}$ ) (ของ active drug ในการเปรียบเทียบ) ในกลุ่มที่ได้รับยา หลอก

ไม่มีอาสาสมัครรายใดที่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบเทียบกับพื้นฐานเกินกว่า 60 มิลลิวินาที หรือมีค่า QTcLD มากกว่า 500 มิลลิวินาที ณ เวลาใด ๆ ก็ตามระหว่างการศึกษานี้

สำหรับการศึกษาประสิทธิผลของยาอินวีร์ก้าที่ขนาดคงที่จำนวน 3 การศึกษาโดยการบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจ จำนวน 15 ครั้งตามวันที่กำหนดไว้ (รวมถึงเวลาที่คาดว่าจะมีความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด) ด้วยวิธีการมาตรฐาน เมื่อพิจารณาจากข้อมูลที่รวบรวมได้จากกลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์ก้าจำนวน 836 ราย กลุ่มที่ได้รับยาโอแลนซาพินจำนวน 357 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 350 รายพบว่าทุกกลุ่มมีค่าเฉลี่ยของค่า QTcLD เพิ่มขึ้นไม่เกิน 5 มิลลิวินาทีตลอดการศึกษา มีเพียงผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์ก้าในขนาด 12 มิลลิกรัมและกลุ่มที่ได้รับยาโอแลนซาพินกลุ่มละ 1 รายที่มีการเปลี่ยนแปลงเกินกว่า 60 มิลลิวินาที ณ จุดเวลาหนึ่งระหว่างการศึกษาดังกล่าว (เพิ่มขึ้น 62 และ 110 มิลลิวินาทีตามลำดับ)

## ประสิทธิผลทางคลินิก

### โรคจิตเภทในผู้ใหญ่

ประสิทธิผลของยาอินวีร์ก้าได้รับการประเมินในการศึกษาวิจัยทางคลินิกควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบ ปกปิดสองทาง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา ในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่เข้าตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV) โดยใช้ยาโอแลนซาพินเป็นยาควบคุมซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอยู่ เพื่อดูความไวของวิธีวิเคราะห์ ขนาดยาอินวีร์ก้าที่ใช้ในทั้งสามการทดลองอยู่ในช่วงตั้งแต่ 3 ถึง 15 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง การประเมินประสิทธิผลจะดูจาก Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) โดยตัวแปรผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) คือการลดลงของค่าคะแนนรวม PANSS การประเมินการตอบสนองต่อยาในประชากรกลุ่มย่อยไม่พบหลักฐานที่แสดงถึงความแตกต่างอันเนื่องมาจาก อายุ เชื้อชาติ และเพศ ส่วนตัวแปรผลลัพธ์รอง (secondary endpoint) จะประเมินจาก Personal and Social Performance (PSP) และ Clinical Global Impression-Severity scale (CGI-S) ค่า PSP เป็นสเกลทางคลินิกซึ่งได้รับการตรวจสอบความถูกต้องโดยจะถูกประเมินโดยแพทย์ ไข้เป็นตัววัดหน้าที่ในด้านต่าง ๆ ต่อตัวเองและสังคมทั้งหมด 4 ด้านดังต่อไปนี้ 1) กิจกรรมที่เป็นประโยชน์ต่อสังคมรวมถึงการทำงานและการเรียน 2) สัมพันธภาพกับผู้อื่นและสังคม 3) การดูแลตัวเอง และ 4) พฤติกรรมความหงุดหงิดและก้าวร้าว ส่วนค่า CGI-S เป็นสเกลที่ใช้ประเมินความรุนแรงโดยรวมของความเจ็บป่วยโดยผู้สังเกตการณ์อิสระ การวิเคราะห์ข้อมูลที่รวบรวมได้จากทั้งสามการทดลองพบว่ายาอินวีร์ก้าแต่ ละขนาดมีความเหนือกว่ายาหลอกเมื่อพิจารณาจากค่า PSP และ CGI-S นอกจากนี้ ผลต่อค่า PSP มีความแตกต่างอย่างชัดเจนจากค่าคะแนนรวม PANSS ซึ่งเป็นตัวแปรผลลัพธ์หลัก (primary endpoint) ที่แสดงถึงการมีอาการของโรคดีขึ้น การประเมินเพิ่มเติมในช่วงเปิดเผยชื่อยาของทั้งสามการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการให้ยาอินวีร์ก้าในขนาดที่ปรับได้ทุกขนาด (3 ถึง 15 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) เป็นเวลา 52 สัปดาห์มีความสัมพันธ์กับการทำให้ค่า PSP ดีขึ้นอย่างต่อเนื่อง

ในการศึกษาระยะยาวที่ถูกออกแบบมาเพื่อประเมินผลในระยะยาวพบว่ายาอินวีร์ก้ามีประสิทธิผลในการควบคุมอาการของโรคจิตเภทมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญและทำให้การกลับมามีอาการของโรคช้าลงด้วย ใน การศึกษานี้ผู้ใหญ่ที่เป็นโรคจิตเภทตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV และผู้ที่ยังมีอาการทางคลินิกอย่างคงที่เมื่อได้รับยาอินวีร์ก้าในขนาดที่ใช้อยู่ (ขนาดตั้งแต่ 3 ถึง 15 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ในช่วงเปิดเผยชื่อยา เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์หลังจากที่เคยได้รับการรักษาในระยะเฉียบพลันด้วยยาอินวีร์ก้าเป็นเวลา 6 สัปดาห์ ก่อนหน้า (ขนาดยาที่ใช้ตั้งแต่ 3 ถึง 15 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) จะถูกสุ่มเลือกแบบปกปิดสองทางให้ได้รับ ยาอินวีร์ก้าต่อไปในขนาดยาที่ใช้อยู่หรือจะได้รับยาหลอกจนกระทั่งผู้ป่วยกลับมีอาการของโรคจิตเภทอีกครั้ง จากการศึกษาวิเคราะห์ระหว่างการศึกษานี้ (interim analysis) ทำให้การศึกษานี้ถูกหยุดก่อนครบเวลาด้วยเหตุผล

ด้านประสิทธิผลของยาซึ่งบรรลุดตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้โดยกลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์กาทั้งช่วงเวลาในการกลับมีอาการโรคนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.0053$ ) จากการวิเคราะห์หลังเสร็จสิ้นการทดลอง (final analysis) (รวมถึงผู้ป่วยที่ถูกแยกออกมาหลังจากจุดตัด (cut-off point) สำหรับการวิเคราะห์ระหว่างการศึกษา) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์กามีอัตราการกลับมีอาการของโรคคิดเป็นร้อยละ 22.1 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 51.5 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เมื่อสิ้นสุดการศึกษาในช่วงเปิดเผยชื่อยาซึ่งเป็นระยะคงที่ (open-label stabilization phase) พบว่าอาการของโรคดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ค่าคะแนนรวม PANSS ลดลง 38 คะแนน (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน  $\pm 16.03$ )) แต่หลังจากการสุมเพื่อเข้าสู่การรักษาแบบปกปิดสองทางแล้วพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีอาการแย่งกว่ากลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์กาอย่างมีนัยสำคัญ ( $p < 0.001$ ) และยังพบว่าประสิทธิผลในการรักษาของยาอินวีร์กาในแง่ของบุคลิกภาพและการเข้าสังคมยังดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญด้วย ในระหว่างช่วงปกปิดสองทางของการศึกษานี้เมื่อวัดค่า CGI-S พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีความรุนแรงโดยรวมของอาการทางจิตแย่งลงในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาอินวีร์กายังคงมีอาการทางคลินิกคงที่

### **โรคจิตเภทในวัยรุ่น**

ประสิทธิผลการรักษาของยาอินวีร์กาในอาสาสมัครวัยรุ่นที่ป่วยเป็นโรคจิตเภทได้มีการแสดงในการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม คู่ขนาน ควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง เป็นเวลา 6 สัปดาห์ โดยกำหนดให้ใช้ยาในขนาดคงที่ตามน้ำหนักตัวของอาสาสมัคร ในช่วง 1.5 ถึง 12 มิลลิกรัมต่อวัน อายุของอาสาสมัครอยู่ในช่วง 12-17 ปีและมีคุณลักษณะตรงตามข้อกำหนดของการวินิจฉัยโรคจิตเภทตาม DSM-IV ซึ่งได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโดยใช้ Kiddie Schedule สำหรับวินิจฉัยโรคอารมณ์แปรปรวน และ Schizophrenia-Present and Lifetime Version) K-SADS-PL)

อาสาสมัครที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือกได้ถูกสุ่มให้เข้าสู่การศึกษาหนึ่งจากทั้งหมด 4 กลุ่มการรักษา ได้แก่ กลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์กาในขนาดยาต่ำ กลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์กาในขนาดยาปานกลาง หรือกลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์กาในขนาดยาสูง ขนาดยาที่ใช้จะขึ้นอยู่กับน้ำหนักตัวของอาสาสมัครเพื่อลดความเสี่ยงที่อาสาสมัครวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวน้อยจะได้รับยาอินวีร์กาในขนาดสูง อาสาสมัครที่มีน้ำหนักตัวในช่วง 29 ถึงน้อยกว่า 51 กิโลกรัม ณ เวลาครั้งแรกที่เข้าร่วมโครงการจะถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกหรือได้รับยาอินวีร์กาขนาด 1.5 มิลลิกรัม (ขนาดต่ำ) ขนาดยา 3 มิลลิกรัม (ขนาดปานกลาง) หรือขนาดยา 6 มิลลิกรัม (ขนาดสูง) ต่อวัน และอาสาสมัครที่มีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 51 กิโลกรัม ณ จุดแรกที่เข้าร่วมโครงการจะถูกสุ่มให้รับยาหลอกหรือได้รับยาอินวีร์กาในขนาดยา 1.5 มิลลิกรัม (ขนาดต่ำ) ขนาดยา 6 มิลลิกรัม (ขนาดปานกลาง) หรือขนาดยา 12 มิลลิกรัม (ขนาดสูง) ต่อวัน โดยให้ยาในตอนเช้าและไม่คำนึงถึงมื้ออาหาร

ประสิทธิผลการรักษาของยาจะถูกประเมินโดยใช้คะแนน PANSS การศึกษานี้ได้แสดงถึงประสิทธิผลในการรักษาโรคจิตเภทของยาอินวีร์กาในอาสาสมัครวัยรุ่นเมื่อให้ยาในขนาด 3 6 และ 12 มิลลิกรัมต่อวัน ในกลุ่มการรักษาที่พิจารณาจากน้ำหนักตัว ขนาดยาต่ำที่สุดที่มีประสิทธิผลในการรักษาในกลุ่มประชากรกลุ่มนี้ คือ 3 มิลลิกรัมต่อวัน

### **โรคไบโพลาร์**

ประสิทธิผลของยาอินวีร์กาในการรักษาอาการฟุ้งพล่านเฉียบพลันได้ทำในการศึกษาวิจัยทางคลินิกควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในสหสถาบัน จำนวน 2 การศึกษา ในผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ I ที่เข้าตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV ที่เพิ่งมีอาการฟุ้งพล่านหรืออาการแบบผสม การศึกษาหนึ่งได้ทำการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาอินวีร์กาโดยใช้ขนาดยาที่ปรับได้ในช่วง 3-12 มิลลิกรัมเปรียบเทียบกับยาหลอกและยาควิทิเอพีน [ยาที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการรักษาอาการฟุ้งพล่าน] เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในขณะที่อีกการศึกษาหนึ่งได้ทำการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาอินวีร์กาในขนาดคงที่ (3 มิลลิกรัม 6 มิลลิกรัม และ 12 มิลลิกรัม) เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 3 สัปดาห์

ผลการศึกษาพบว่าทั้งการใช้ยาอินวีร์กาในขนาดที่ปรับได้ในช่วงระหว่าง 3 ถึง 12 มิลลิกรัมและที่ขนาดยาคงที่ 12 มิลลิกรัมมีประสิทธิผลเหนือกว่ายาหลอกเมื่อประเมินถึงตัวแปรปฐมภูมิของประสิทธิผลซึ่งได้แก่การ

เปลี่ยนแปลงค่าคะแนน YMRS ทั้งหมดเมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐานในช่วงยุติการศึกษา ณ สัปดาห์ที่ 3 โดยพบว่ายาอินวีร์กาแสดงประสิทธิผลที่ดีเหนือกว่ายาหลอกตั้งแต่วันที่ 2 และประสิทธิผลในการรักษาอาการฟุ้งพล่านเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกยังคงประสิทธิผลไปตลอดทุกครั้งที่มีการนัดพบจนครบเวลา 3 สัปดาห์ หลังจากได้รับการรักษาไป 3 สัปดาห์พบว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอินวีร์กาให้การตอบสนองต่อการรักษาเป็นอย่างดี กลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์กาในขนาดที่ปรับได้มีประสิทธิผลในการรักษาเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งการตอบสนองต่อการรักษาและภาวะปลอดจากโรค (remission) ณ สัปดาห์ที่ 3 การประเมินประสิทธิผลในการรักษาจากตัวแปรปฐมภูมิของประสิทธิผลได้รับการสนับสนุนจากการปรับปรุงของตัวแปรทุติยภูมิของประสิทธิผล เช่น การวัดความรุนแรงของโรคจาก CGI-BP-S และการทำหน้าที่จาก GAF รวมทั้งการประเมินอาการทางจิตด้วย PANSS

ตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ของการศึกษาวิจัยในช่วงปกปิดสองทางซึ่งสามารถปรับขนาดยาได้พบว่ายาอินวีร์กามีประสิทธิผลไม่ด้อยกว่ายาควิทิเอพิน (ยาที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการรักษาอาการฟุ้งพล่าน) ในขนาดยาที่แนะนำสำหรับการประเมินตัวแปรปฐมภูมิของประสิทธิผลตามเกณฑ์การศึกษาที่ตั้งไว้

ในการศึกษาวิจัยควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก แบบปกปิดสองทาง ในสหสถาบัน อีกการศึกษาหนึ่งในผู้ป่วยโรคไบโพลาร์ I ที่เพิ่งมีอาการฟุ้งพล่านหรืออาการแบบผสมโดยให้ยาอินวีร์กาในการรักษาพร้อมกับยาควบคุมอารมณ์ (mood stabilizers) ยา lithium หรือวาลโปรเอตเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยาอินวีร์กาได้ดี ในขณะที่การศึกษานี้ไม่สามารถแสดงถึงการเพิ่มประโยชน์ในการรักษาโดยให้ยาอินวีร์กาเป็นยาเสริมในการรักษา

### **โรค schizoaffective disorder**

ประสิทธิผลของยาอินวีร์กา (ขนาด 3 มิลลิกรัม ถึง 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) ในการรักษาโรค schizoaffective disorder ได้จากการศึกษาวิจัยทางคลินิกควบคุมเปรียบเทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ จำนวน 2 การศึกษา ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ไม่ได้เป็นผู้สูงอายุและได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค schizoaffective disorder ตามเกณฑ์ของ DSM-IV และยืนยันผลการวินิจฉัยด้วยการสัมภาษณ์อย่างเป็นระบบตามเกณฑ์ Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders การศึกษาวิจัยหนึ่งได้ทำการประเมินถึงประสิทธิผลของยาอินวีร์กาในอาสาสมัครจำนวน 203 รายซึ่งถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มให้ได้รับยาอินวีร์กาในระดับขนาดยาต่างกัน โดยอาสาสมัครกลุ่มแรกจำนวน 105 รายจะได้รับยาในขนาด 6 มิลลิกรัมและอาจปรับลดขนาดยาลงเหลือ 3 มิลลิกรัม หรืออาสาสมัครอีกกลุ่มหนึ่งจำนวน 98 รายจะได้รับยาในขนาด 12 มิลลิกรัมและอาจปรับลดขนาดยาลงเหลือ 9 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งได้ทำการประเมินประสิทธิผลในอาสาสมัครจำนวน 211 รายที่ได้รับยาอินวีร์กาในขนาดยาที่สามารถปรับได้ (ขนาด 3-12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง) การศึกษาทั้งสองการศึกษานี้ได้รวบรวมทั้งอาสาสมัครที่ได้รับยาอินวีร์กาเป็นยาเดี่ยวหรือได้รับร่วมกับยาแก้อาการซึมเศร้า และ/หรือ ยาควบคุมอารมณ์ (mood stabilizers) อาสาสมัครจะรับประทานยาในตอนเช้าโดยไม่คำนึงถึงมื้ออาหาร การศึกษาดังกล่าวได้ทำในประเทศสหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป ตะวันออก ประเทศรัสเซีย และในทวีปเอเชีย

การประเมินประสิทธิผลโดยใช้ Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ซึ่งประกอบด้วยองค์ประกอบหลายส่วนและได้รับการตรวจสอบความถูกต้องแล้ว PANSS ประกอบด้วยองค์ประกอบ 5 ส่วนเพื่อใช้ประเมินอาการด้านบวก (positive symptom) อาการด้านลบ (negative symptom) ความคิดผิดปกติ (disorganized thought) ไม่สามารถควบคุมความเกลียดชัง/อาการตื่นเต้น (uncontrolled hostility/excitement) และความวิตกกังวล/อาการซึมเศร้า (anxiety/depression)

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์กาขนาดสูงกว่าในการศึกษาที่แบ่งผู้ป่วยให้ได้รับยาอินวีร์กาในขนาดระดับยาต่างกัน 2 กลุ่ม (กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 12 มิลลิกรัมต่อวันและอาจปรับลดขนาดยาลงเหลือ 9 มิลลิกรัมต่อวัน) และกลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์กาในการศึกษาที่สามารถปรับขนาดยาได้ (ได้รับขนาดยาในช่วงระหว่าง 3 ถึง 12 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีขนาดยาเฉลี่ย (mean modal dose) เท่ากับ 8.6 มิลลิกรัมต่อวัน) พบว่าทั้งสองกลุ่มมีประสิทธิผลเหนือกว่ายาหลอกในด้านของคะแนน PANSS ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาอินวีร์กาขนาดต่ำกว่าในการศึกษาที่แบ่งผู้ป่วยให้ได้รับยาอินวีร์กาในขนาดระดับยาต่างกัน 2 กลุ่ม (กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 6 มิลลิกรัม



ต่อวันและอาจปรับลดขนาดยาลงเหลือ 3 มิลลิกรัมต่อวัน) พบว่ายาอินวีร์ก้าให้ผลไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากยาหลอกในด้านของคะแนน PANSS

ผลรวมของการศึกษาทั้งสองเมื่อเปรียบเทียบที่จุดยุติพบว่ายาอินวีร์ก้าทำให้อาการของโรค schizoaffective disorder ดีขึ้น เหนือกว่ายาหลอกทั้งการรักษาแบบที่ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยาแก้อาการซึมเศร้า และ/หรือ ยาควบคุมอารมณ์ (mood stabilizers) การประเมินผลของประชากรกลุ่มย่อยไม่พบหลักฐานที่แสดงถึงความแตกต่างของการตอบสนองต่อยาเมื่อพิจารณาในแง่ของเพศ อายุ หรือภาคพื้นภูมิศาสตร์ ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะสรุปถึงความแตกต่างของผลจากยาเมื่อพิจารณาถึงเชื้อชาติ

## คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

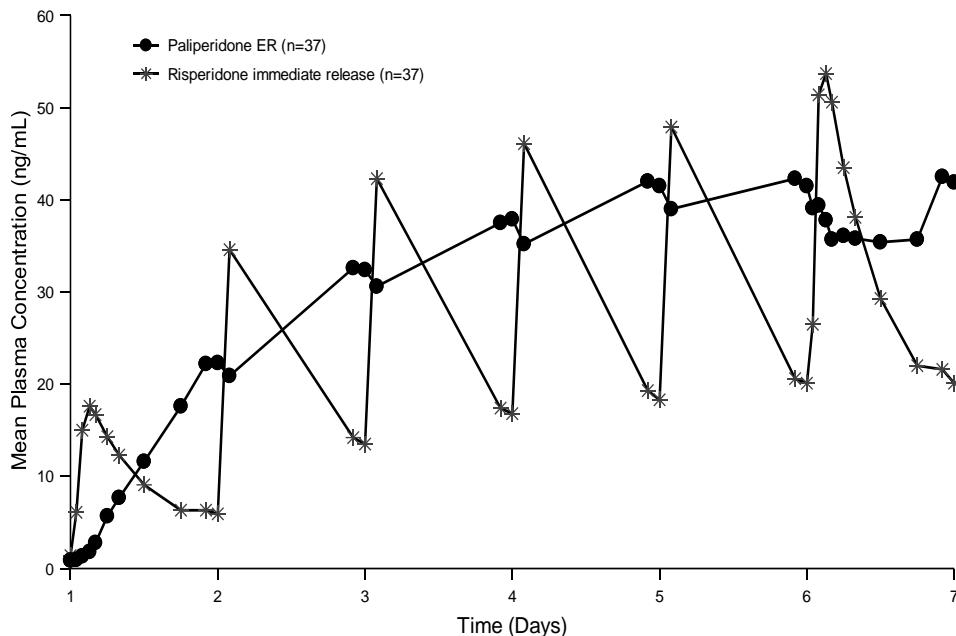
ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แสดงในหัวข้อนี้ได้อ้างอิงมาจากข้อมูลการศึกษาในผู้ใหญ่ หากไม่มีการระบุเป็นอย่างอื่น

เภสัชจลนศาสตร์ของพาลีเพอริโดนหลังจากให้ยาอินวีร์ก้ามีความสัมพันธ์กับขนาดยาในช่วงขนาดยาที่ใช้ทางคลินิก (3 ถึง 12 มิลลิกรัม)

### การดูดซึมยา

หลังจากให้ยาอินวีร์ก้าเพียงครั้งเดียวพบว่าความเข้มข้นในพลาสมาของยาพาลีเพอริโดนค่อย ๆ เพิ่มขึ้น จนกระทั่งถึงความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา ( $C_{max}$ ) ภายในเวลาประมาณ 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา การให้ยาอินวีร์ก้าวันละ 1 ครั้งพบว่าอาสาสมัครส่วนใหญ่จะมีระดับยาพาลีเพอริโดนคงที่ภายในเวลา 4-5 วันหลังจากได้รับยา

เมื่อเปรียบเทียบกับยาริสเพอริโดนชนิดปลดปล่อยทันทีพบว่าลักษณะการปลดปล่อยตัวของยาอินวีร์ก้าจะช่วยลดความกว้างไกวของระดับยาสูงสุดและระดับยาต่ำสุดในเลือดได้ ในการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สภาวะขนาดยาคงที่เปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเม็ดพาลีเพอริโดนชนิดออกฤทธิ์นานขนาด 12 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งแก่ผู้ป่วยโรคจิตเภทเปรียบเทียบกับการให้ยาริสเพอริโดนชนิดปลดปล่อยทันทีขนาด 4 มิลลิกรัม พบว่าดัชนีการกว้างไกวของระดับยาในเลือดของยาเม็ดพาลีเพอริโดนชนิดออกฤทธิ์นานคิดเป็นร้อยละ 38 ในขณะที่ของยาเม็ดริสเพอริโดนชนิดปลดปล่อยทันทีคิดเป็นร้อยละ 125 (รูปที่ 1)



**รูปที่ 1.** ความเข้มข้นของยาในเลือดที่สภาวะขนาดยาคงที่หลังการให้ยาพาลิเพอริโดนในขนาด 12 มิลลิกรัม ในรูปของยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานขนาด 2 มิลลิกรัม ครั้งละ 6 เม็ด วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 6 วัน (แสดงถึงความเข้มข้นของยาพาลิเพอริโดน) เปรียบเทียบกับการให้ยาริสเพอริโดนชนิดปลดปล่อยทันทีขนาด 2 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในวันที่ 1 ตามด้วยขนาด 4 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในวันที่ 2 ถึง 6 (แสดงถึงความเข้มข้นของยาพาลิเพอริโดนและริสเพอริโดน)

การให้ยาอินทรีก้าซึ่งอยู่ในรูปผสมของอีแนนทิโอเมอร์ (+)-paliperidone และ (-)-paliperidone พบว่า อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลา (AUC) ของ (+)-paliperidone และ (-)-paliperidone ที่สภาวะขนาดยาคงที่มีค่าประมาณ 1.6 และค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาพาลิเพอริโดนเมื่อให้โดยการรับประทานมีค่าร้อยละ 28

เมื่อให้ยาเม็ดพาลิเพอริโดนชนิดออกฤทธิ์นานในขนาด 15 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียวร่วมกับอาหารที่มีไขมันและพลังงานสูงแก่อาสาสมัครสุขภาพดีซึ่งถูกจำกัดให้อยู่ในเตียง (confined to bed) เป็นเวลา 36 ชั่วโมง เปรียบเทียบกับการให้ยาขณะท้องว่างพบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด ( $C_{max}$ ) และ AUC มีค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 42 และร้อยละ 46 ตามลำดับ ในอีกการศึกษาหนึ่งซึ่งให้ยาเม็ดพาลิเพอริโดนชนิดออกฤทธิ์นานในขนาด 12 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียวร่วมกับอาหารที่มีไขมันและพลังงานสูงในอาสาสมัครสุขภาพดีและเดินไปไหนมาไหนได้เปรียบเทียบกับกรให้ยาขณะท้องว่างพบว่าค่า  $C_{max}$  และ AUC เพิ่มขึ้นร้อยละ 60 และร้อยละ 54 ตามลำดับ แม้ว่าการมีอาหารในช่วงที่ให้อินทรีก้าอาจมีผลทำให้ระยะเวลาที่ตัวยายู่ในร่างกายเพิ่มขึ้นหรือลดลง แต่ไม่มีการพิจารณาว่ามีความสัมพันธ์ทางคลินิก การศึกษาวิจัยทางคลินิกถึงความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาอินทรีก้าในอาสาสมัครจึงไม่ได้คำนึงถึงเวลาในการรับประทานอาหาร (โปรดดูหัวข้อ *ขนาดยาและการบริหารยา*)

ในการศึกษาระยะที่ 3 ของยาอินทรีก้าชนิดเม็ดในผู้ป่วยไบโพลาร์ I พบว่าค่ามัธยฐานของความเข้มข้นในพลาสมาของพาลิเพอริโดนซึ่งโดยปรับขนาดยาแล้ว (median dose-normalized paliperidone plasma concentration) ณ ชั่วโมงที่ 8 หลังจากได้รับยาพาลิเพอริโดนไปแล้ว 6 วันเทียบเคียงกันได้ระหว่างอาสาสมัครที่ได้รับยาในขณะท้องว่างกับผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกับการรับประทานอาหารเช้ามาตรฐานหรืออาหารที่มีพลังงานสูงในช่วงระหว่าง 2 ชั่วโมงก่อนรับประทานยาและ 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา

## การกระจายยา

พาลิเพอริโดนมีการกระจายตัวอย่างรวดเร็ว มีปริมาตรการกระจายตัวปรากฏเท่ากับ 487 ลิตร ยาร้อยละ 74 จะจับกับโปรตีนในพลาสมาโดยจับกับ  $\alpha_1$ -acid glycoprotein และอัลบูมิน (albumin) เป็นส่วนใหญ่ การศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ซึ่งใช้ความเข้มข้นในการรักษาที่สูงของยาไดอะเซปแอม (diazepam) (3 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ซัลฟาเมทาซีน (sulfamethazine) (100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) วาร์ฟาริน (warfarin) (10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) และคาร์บามาซีปีน (carbamazepine) (10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) มีผลให้สัดส่วนของตัวยาพาลิเพอริโดนอิสระเพิ่มขึ้นเพียง 50 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้คาดว่าไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

## เมแทบอลิซึมและการกำจัดยา

หนึ่งสัปดาห์หลังจากได้รับประทานยา  $^{14}\text{C}$ -paliperidone ชนิดปลดปล่อยทันทีในขนาด 1 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียวพบว่ายาพาลิเพอริโดนถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 59 ของขนาดยาที่ได้รับ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าพาลิเพอริโดนไม่ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับ กัมมันตภาพรังสีที่ให้เข้าไปจะตรวจพบในปัสสาวะประมาณร้อยละ 80 และในอุจจาระร้อยละ 11 การศึกษาในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) พบว่ากระบวนการเมแทบอลิซึมของยามี 4 วิธี ได้แก่ dealkylation hydroxylation dehydrogenation และ benzisoxazole scission ซึ่งไม่มีวิถีใดที่มีบทบาทมากกว่าร้อยละ 6.5 ของขนาดยาที่ได้รับ แม้ว่าการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) จะแสดงให้เห็นถึงบทบาทของเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาพาลิเพอริโดน แต่ไม่มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าเอนไซม์เหล่านี้มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมของพาลิเพอริโดนในร่างกายของสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) แม้ว่าความสามารถของ CYP2D6 ในการเปลี่ยนแปลง substrates ในประชากรโดยทั่วไปจะมีความแปรปรวนสูง แต่การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของประชากรชี้ให้เห็นว่าหลังจากให้ยาอินวีทราการกำจัดยาพาลิเพอริโดนในประชากรกลุ่ม extensive metabolizers และกลุ่ม poor metabolizers ต่อ substrates ของ CYP2D6 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน และการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) ซึ่งใช้ microsomal preparations ของ heterologous system ชี้ให้เห็นว่าเอนไซม์ CYP1A2 CYP2A6 CYP2C9 CYP2C19 และ CYP3A5 ไม่มีส่วนร่วมในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาพาลิเพอริโดน ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาพาลิเพอริโดนในขั้นสุดท้ายมีค่าประมาณ 23 ชั่วโมง

## ประชากรกลุ่มพิเศษ

### วัยรุ่น

ปริมาณของพาลิเพอริโดนในกระแสเลือดของอาสาสมัครวัยรุ่นจะเทียบเคียงได้กับในผู้ใหญ่ ในวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 51 กิโลกรัม (น้อยกว่า 112 ปอนด์) จะมีปริมาณยาในกระแสเลือดสูงกว่าที่พบในวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 51 กิโลกรัมขึ้นไป (ตั้งแต่ 112 ปอนด์ขึ้นไป) อยุ่ร้อยละ 23 แต่ผลดังกล่าวได้รับการพิจารณาว่าไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ปัจจุบันด้านอายุเพียงอย่างเดียวไม่มีผลต่อปริมาณของพาลิเพอริโดนในกระแสเลือด

### ผู้สูงอายุ

ข้อมูลจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยสูงอายุ (อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป จำนวน 26 ราย) ชี้ให้เห็นว่าหลังจากได้รับยาอินวีทราการกำจัดยาพาลิเพอริโดนที่วัดได้ที่สภาวะขนาดยาคงที่มีค่าต่ำกว่าที่วัดได้ในผู้ใหญ่ (อายุ 18-45 ปี จำนวน 28 ราย) คิดเป็นร้อยละ 20 อย่างไรก็ตามในการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของประชากรพบว่าไม่มีความแตกต่างอันเนื่องมาจากอายุในผู้ป่วยโรคจิตเภทหลังจากนำค่าอัตราการกำจัดรีเอดิเนนที่ลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้นมาคิดคำนวณด้วย

### ภาวะไตบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรงควรลดขนาดยาที่ใช้ (โปรดดูหัวข้อ ขนาดยาและการบริหารยา) มีการศึกษาการขับออก (disposition) ของยาพาลิเพอริโดนในอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตแตกต่างกันพบว่าหากไตมีอัตราการกำจัดครีเอตินีนลดลงทำให้อัตราการกำจัดยาพาลิเพอริโดนลดลงด้วย โดยอัตราการกำจัดยาพาลิเพอริโดนทั้งหมดลดลงในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง โดยลดลงร้อยละ 32 ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องเล็กน้อย (อัตราการกำจัดครีเอตินีนมีค่าเท่ากับ 50 ถึงน้อยกว่า 80 มิลลิลิตรต่อนาที) ลดลงร้อยละ 64 ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องชนิดปานกลาง (อัตราการกำจัดครีเอตินีนมีค่าเท่ากับ 30 ถึงน้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที) และลดลงร้อยละ 71 ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องชนิดรุนแรง (อัตราการกำจัดครีเอตินีนมีค่าเท่ากับ 10 ถึงน้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที) ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของการกำจัดยาพาลิเพอริโดนเท่ากับ 24 40 และ 51 ชั่วโมงในอาสาสมัครที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องเล็กน้อย ปานกลาง และรุนแรงตามลำดับ ในขณะที่ผู้ที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ (อัตราการกำจัดครีเอตินีนมีค่าตั้งแต่ 80 มิลลิลิตรต่อนาทีขึ้นไป) จะมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาเท่ากับ 23 ชั่วโมง

### **ภาวะตับบกพร่อง**

พาลิเพอริโดนส่วนใหญ่ไม่ถูกเมแทบอลิซึมมากที่ตับ ในการศึกษาในอาสาสมัครที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh class B) พบว่าความเข้มข้นในพลาสมาของยาพาลิเพอริโดนอิสระจะคล้ายกันกับในอาสาสมัครสุขภาพดี ยังไม่มีการศึกษาถึงการใช้ยาพาลิเพอริโดนในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานบกพร่องชนิดรุนแรง

### **เชื้อชาติ**

ไม่มีการแนะนำให้ปรับขนาดยาเมื่อพิจารณาจากเชื้อชาติ การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของประชากรไม่พบหลักฐานที่แสดงถึงความแตกต่างของเภสัชจลนศาสตร์ของพาลิเพอริโดนที่เกี่ยวข้องกับเชื้อชาติหลังจากได้รับยาอินวีกา และไม่พบความแตกต่างของเภสัชจลนศาสตร์ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งทำในอาสาสมัครชาวญี่ปุ่นและชาวคอเคเซียน

### **เพศ**

หลังจากยาอินวีกาเข้าสู่ร่างกายพบว่าอัตราการกำจัดยาพาลิเพอริโดนที่วัดได้ในเพศหญิงต่ำกว่าในเพศชาย ประมาณร้อยละ 19 ความแตกต่างนี้เกิดจากมวลกายที่ไม่มีไขมัน (lean body mass) และอัตราการกำจัดครีเอตินีน (creatinine clearance) ในเพศหญิงและเพศชายแตกต่างกัน ขณะที่ในการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรหลังจากได้รับยาอินวีกาไม่พบหลักฐานที่แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในแง่เภสัชจลนศาสตร์ของพาลิเพอริโดนที่มีความสัมพันธ์กับเพศเมื่อนำค่ามวลกายที่ไม่มีไขมัน (lean body mass) และอัตราการกำจัดครีเอตินีน (creatinine clearance) มาคิดคำนวณด้วย

### **การสูบบุหรี่**

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) โดยใช้เอนไซม์จากตับของคนพบว่าพาลิเพอริโดนไม่ได้เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP1A2 ดังนั้น การสูบบุหรี่จึงไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของพาลิเพอริโดน ซึ่งการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของประชากรก็เป็นไปตามผลการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) กล่าวคือไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่สูบบุหรี่กับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่

## ข้อมูลที่ไม่ใช่ทางคลินิก

### พิษวิทยา

พาลีเพอริโดนมีผลทำให้ระดับโปรแลคตินในซีรัมเพิ่มขึ้นในการศึกษาพิษวิทยาซึ่งให้ยาต่อเนื่องซ้ำๆ กัน เช่นเดียวกับยาชนิดอื่นๆ ที่มีฤทธิ์ยับยั้งที่ตัวรับโดพามีนชนิด D<sub>2</sub>

ในการศึกษาพิษวิทยาในวัยเด็กเป็นระยะเวลา 7 สัปดาห์โดยให้ยาพาลีเพอริโดนชนิดรับประทานขนาด 0.16 0.63 และ 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันซึ่งคิดเป็น 0.12 0.5 และ 1.8 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ (ซึ่งเท่ากับ 12 มิลลิกรัมต่อวันสำหรับวัยรุ่นเมื่อคิดในหน่วยมิลลิกรัมต่อตารางเมตร) ไม่พบผลต่อการเจริญเติบโต การเจริญพันธุ์ทางเพศ และสมรรถภาพของการสืบพันธุ์ ที่ขนาดยาสูงถึง 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันไม่ส่งผลให้การพัฒนาทางพฤติกรรมการตอบสนองการทำงานของระบบประสาท (neurobehavior) ในเพศผู้และเพศเมียบกพร่อง ยกเว้นผลต่อการเรียนรู้และการจดจำในหนูแรท เพศเมียที่ได้รับขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่จะไม่พบผลดังกล่าวอีกหลังจากหยุดให้ยา

ในการศึกษาพิษวิทยาในสุนัขวัยเด็กเป็นระยะเวลา 40 สัปดาห์โดยให้ยาริสเพอริโดนชนิดรับประทาน (ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปได้เป็นพาลีเพอริโดน) ที่ขนาด 0.31 1.25 และ 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ไม่พบผลในทางลบต่อการเจริญพันธุ์ทางเพศที่ขนาดยา 0.31 และ 1.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน การเจริญของกระดูกทางยาว (long bone growth) ไม่ได้รับผลกระทบเมื่อให้ยาที่ขนาด 0.31 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แต่จะพบผลดังกล่าวเมื่อให้ยาที่ขนาด 1.25 และ 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

### ความสามารถในการก่อกมะเร็ง

การประเมินความสามารถในการเป็นสารก่อกมะเร็งของพาลีเพอริโดนซึ่งเป็นสารเมแทบอลิท์ที่มีฤทธิ์จากเมแทบอลิซึมของยาริสเพอริโดนได้ทำการศึกษาในหนูเมาส์และหนูแรทโดยให้ริสเพอริโดนในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวันเป็นเวลา 18 เดือนในหนูเมาส์และ 25 เดือนในหนูแรทพบว่าเกิดเนื้องอกต่อมใต้สมอง (pituitary gland adenomas) เนื้องอกต่อมไร้ท่อของตับอ่อน (endocrine pancreas adenomas) และมะเร็งต่อมน้ำนม (mammary gland adenocarcinomas) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญซึ่งมีรายงานว่าเมื่อให้ยารักษาโรคจิตชนิดอื่นๆ ติดต่อกันเป็นเวลานานจะทำให้เกิดเนื้องอกที่ต่อมไร้ท่อของต่อมน้ำนม ต่อมใต้สมอง และตับอ่อนในสัตว์ทะเล (rodents) เพิ่มขึ้นเช่นกัน โดยผลดังกล่าวถูกพิจารณาว่ามีความเกี่ยวข้องกับการต้านต่อตัวรับโดพามีนชนิด D<sub>2</sub> เป็นระยะเวลายาวนาน ในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดเนื้องอกในสัตว์ทะเลกับความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นในมนุษย์

### ความสามารถในการก่อกลายพันธุ์

ไม่พบหลักฐานแสดงถึงความสามารถในการก่อการกลายพันธุ์ของยาพาลีเพอริโดนเมื่อทำการทดสอบด้วย Ames reverse mutation test, mouse lymphoma assay หรือ rat micronucleus test

### ภาวะเจริญพันธุ์

แม้ว่าการรักษาด้วยยาพาลีเพอริโดนจะมีผลต่อฤทธิ์ของโปรแลคตินและระบบประสาทส่วนกลาง แต่ไม่พบว่ามีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ในหนูแรทเพศผู้และเพศเมีย ในขนาดยาที่เป็นพิษต่อแม่มีผลทำให้จำนวนของเอ็มบริโอที่มีชีวิตในหนูแรทเพศเมียลดลงเล็กน้อย

## ข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับเภสัชภัณฑ์

### รายการสารปรุงแต่งยา

สารปรุงแต่งยาในยาอินวีร์ก้า ได้แก่ butyl hydroxytoluene (E321), carnauba wax, cellulose acetate, hydroxyethyl cellulose, hypromellose, iron oxides (E172), polyethylene glycol, polyethylene oxides, povidone, propylene glycol, sodium chloride, stearic acid, และ titanium dioxide (E171) สำหรับยาเม็ดขนาด 3 มิลลิกรัม ยังประกอบด้วย lactose monohydrate และ triacetin

## ความเข้ากันไม่ได้ของตัวยา

ไม่พบ

## อายุยา

ดูวันหมดอายุของยานกกล่อง

## สภาวะการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส ป้องกันความชื้น

เก็บให้พ้นสายตาและมือเด็ก

## สภาพและขนาดบรรจุ

แผงบลิสเตอร์ แผงละ 7 เม็ด

- แผงบลิสเตอร์ทำจาก oriented polyamide (OPA)-aluminum-polyvinyl chloride (PVC) และอีกด้านของแผงเป็น aluminum สำหรับกันน้ำออกจกแผง และป้องกันเด็ก (child-resistant) ทั้งของขนาด 3 มิลลิกรัม 6 มิลลิกรัม และ 9 มิลลิกรัม

## คำแนะนำสำหรับการใช้ การจัดการ [และการทำลาย]

ไม่มีคำแนะนำพิเศษ

## ผลิตโดย

Janssen-Cilag Manufacturing LLC., Gurabo, Puerto Rico ประเทศเปอร์โตริโก

## เลขทะเบียนตำรับยาและวันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

ชื่อผลิตภัณฑ์	เลขทะเบียนตำรับยา	วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา
อินวีร์ก้า (ยาเม็ดออกฤทธิ์นาน, 3 มิลลิกรัม)	1C 61/53(N)	31 สิงหาคม 2553
อินวีร์ก้า (ยาเม็ดออกฤทธิ์นาน, 6 มิลลิกรัม)	1C 62/53(N)	31 สิงหาคม 2553
อินวีร์ก้า (ยาเม็ดออกฤทธิ์นาน, 9 มิลลิกรัม)	1C 63/53(N)	31 สิงหาคม 2553

## วันที่แก้ไขเอกสารกำกับยาล่าสุด

15 มกราคม 2567 (CCDS version 07 เมษายน 2563)

## **นำเข้าโดย**

บริษัท แจนเซน-ซีแลก จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

หากต้องการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สงสัยเกิดจากการใช้ยา กรุณาติดต่อบริษัทฯ ทางอีเมล  
aepqcjacth@its.jnj.com

หากท่านต้องการข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์ กรุณาติดต่อบริษัทฯ ทางอีเมล  
medinfosea@its.jnj.com

## เอกสารกำกับยาสำหรับแพทย์ฉบับภาษาอังกฤษ

### INVEGA®

#### PRODUCT NAME

INVEGA® Extended-Release Tablets

#### International Non-proprietary Name

Paliperidone

#### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

INVEGA contains 3, 6 or 9 mg of paliperidone.

- 3 mg: white capsule-shaped tablet imprinted with "PAL 3"
- 6 mg: beige capsule-shaped tablet imprinted with "PAL 6"
- 9 mg: pink capsule-shaped tablet imprinted with "PAL 9"

The chemical name is (±)-3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-4H-pyrido[1,2 a]pyrimidin-4-one.

For excipients, see *List of Excipients*.

INVEGA utilizes osmotic drug-release technology, whereby osmotic pressure delivers paliperidone from the dosage form at a controlled rate. The system, which resembles a capsule-shaped tablet in appearance, comprises an osmotically active trilayer core surrounded by a subcoat and semipermeable membrane. The trilayer core is composed of two drug layers containing the drug and excipients, and a push layer containing osmotically active components. There are two precision laser-drilled orifices on the drug-layer dome of the tablet. Each strength is identified by a unique color overcoat and print markings. In an aqueous environment, such as the gastrointestinal tract, the water-dispersible color overcoat erodes quickly. Water is then imbibed through the semipermeable, rate-controlling membrane. The membrane controls the rate at which water enters the tablet core, which, in turn, controls drug delivery. The hydrophilic polymers of the core hydrate and swell, creating a gel containing paliperidone that is then pushed out through the tablet orifices. The biologically inert components of the tablet remain intact during gastrointestinal transit and are eliminated in the stool as a tablet shell, along with insoluble core components.

#### CLINICAL INFORMATION

##### Indications

INVEGA is indicated for the treatment of schizophrenia in adults, including acute treatment and recurrence prevention.

INVEGA is indicated for the treatment of schizophrenia in adolescents 12-17 years of age.

INVEGA is indicated for the treatment of acute manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder in adults.

INVEGA is indicated for the treatment of schizoaffective disorder as monotherapy and in combination with antidepressants and/or mood stabilizers in adults.



## **Dosage and Administration**

### **Dosage**

#### ***Schizophrenia***

*Adults (≥ 18 years of age)*

The recommended dose of INVEGA for the treatment of schizophrenia in adults is 6 mg once daily, administered in the morning. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended range of 3 to 12 mg once daily. Dosage adjustment, if indicated, should occur only after clinical reassessment. When dose increases are indicated, increments of 3 mg/day are recommended and generally should occur at intervals of more than 5 days.

*Adolescents (12-17 years of age)*

The recommended dose of INVEGA for the treatment of schizophrenia in adolescents 12-17 years of age is 3 mg once daily, administered in the morning. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from a higher dose of 6 mg to 12 mg/day. Dose increases should be made only after clinical reassessment and should occur at increments of 3 mg/day at intervals of more than 5 days.

#### ***Bipolar Disorder***

*Adults (≥ 18 years of age)*

The recommended dose of INVEGA for the treatment of acute manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder in adults is 9 mg once daily, administered in the morning. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended range of 3 to 12 mg once daily. Dosage adjustment, if indicated, should occur only after clinical reassessment. A dose increase to 12 mg/day, if indicated, should occur at an interval of 2 days or more.

#### ***Schizoaffective Disorder***

*Adults (≥ 18 years of age)*

The recommended dose of INVEGA for the treatment of schizoaffective disorder in adults is 6 mg once daily, administered in the morning. Initial dose titration is not required. Some patients may benefit from lower or higher doses within the recommended dose range of 3 to 12 mg once daily. A general trend for greater effects was seen with higher doses. Dosage adjustment, if indicated, should occur only after clinical reassessment. When dose increases are indicated, increments of 3 mg/day are recommended and generally should occur at intervals of more than 4 days.

### **Special populations**

#### ***Adolescents and children***

Safety and effectiveness of INVEGA for the treatment of schizophrenia in patients < 12 years of age have not been established. Safety and effectiveness of INVEGA for the treatment of bipolar disorder or schizoaffective disorder in patients < 18 years of age have not been studied.

### ***Elderly***

Dosing recommendations for elderly patients with normal renal function ( $\geq 80$  mL/min) are the same as for adults with normal renal function (see *Dosage*). However, because elderly patients may have diminished renal function, dose adjustments may be required according to their renal function status (see *Renal impairment*).

### ***Renal impairment***

For patients with mild renal impairment (creatinine clearance  $\geq 50$  to  $< 80$  mL/min), the recommended initial dose is 3 mg once daily. The dose may be increased to 6 mg once daily based on clinical response and tolerability.

For patients with moderate to severe renal impairment (creatinine clearance  $\geq 10$  to  $< 50$  mL/min), the recommended dose of INVEGA is 3 mg every other day, which may then be increased to 3 mg once daily after clinical reassessment. As INVEGA has not been studied in patients with creatinine clearance  $< 10$  mL/min, use is not recommended in such patients.

### ***Hepatic impairment***

No dose adjustment is required in patients with mild to moderate hepatic impairment. INVEGA has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

### ***Other populations***

No dose adjustment for INVEGA is recommended based on gender, race, or smoking status. (For pregnant women and nursing mothers, see *Pregnancy and Breast-feeding*)

### ***Switching to other antipsychotic agents***

There are no systematically collected data to specifically address switching patients from INVEGA to other antipsychotic agents. Due to different pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles among antipsychotic products, supervision by a clinician is needed when switching to another antipsychotic product is considered medically appropriate.

### **Administration**

INVEGA is for oral administration and can be administered with or without food. INVEGA must be swallowed whole with the aid of liquids, and must not be chewed, divided, or crushed. The medication is contained within a nonabsorbable shell designed to release the drug at a controlled rate. The tablet shell, along with insoluble core components, is eliminated from the body; patients should not be concerned if they occasionally notice in their stool something that looks like a tablet.

### **Contraindications**

INVEGA is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to paliperidone or to any of the components in the formulation. Since paliperidone is an active metabolite of risperidone, INVEGA is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to risperidone.

### **Warnings and Precautions**

#### **Neuroleptic Malignant Syndrome**

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), characterized by hyperthermia, muscle rigidity, autonomic instability, altered consciousness, and elevated serum creatine phosphokinase levels has been reported to occur with antipsychotic drugs, including paliperidone. Additional clinical

signs may include myoglobinuria (rhabdomyolysis) and acute renal failure. If a patient develops signs or symptoms indicative of NMS, all antipsychotic drugs, including INVEGA, should be discontinued.

### **Tardive dyskinesia/extrapyramidal symptoms**

Drugs with dopamine receptor antagonistic properties have been associated with the induction of tardive dyskinesia characterized by rhythmical, involuntary movements, predominantly of the tongue and/or face. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear, the discontinuation of all antipsychotic drugs, including INVEGA, should be considered.

### ***Extrapyramidal symptoms and psychostimulants***

Caution is warranted in patients receiving both psychostimulants (e.g. methylphenidate) and paliperidone concomitantly, as extrapyramidal symptoms could emerge when adjusting one or both medications. Gradual withdrawal of one or both treatments should be considered (see *Interactions*).

### **QT interval**

As with other antipsychotics, caution should be exercised when INVEGA is prescribed in patients with a history of cardiac arrhythmias, in patients with congenital long QT syndrome, and in concomitant use with drugs known to prolong the QT interval (see *Pharmacodynamic Properties: Effect on QT/QTc interval and cardiac physiology*).

### **Hyperglycemia and diabetes mellitus**

Hyperglycemia, diabetes mellitus, and exacerbation of pre-existing diabetes have been reported during treatment with INVEGA. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Given these confounders, the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse events is not completely understood. Any patient treated with atypical antipsychotics, including INVEGA should be monitored for symptoms of hyperglycemia and diabetes mellitus. (See *Adverse Reactions*)

### **Weight gain**

Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use. Clinical monitoring of weight is recommended.

### **Orthostatic hypotension**

Paliperidone may induce orthostatic hypotension in some patients based on its alpha-blocking activity. INVEGA should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (e.g., heart failure, myocardial infarction or ischemia, conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions that predispose the patient to hypotension (e.g., dehydration, hypovolemia, and treatment with antihypertensive medications).

### **Seizures**

As with other antipsychotic drugs, INVEGA should be used cautiously in patients with a history of seizures or other conditions that potentially lower the seizure threshold.

### **Potential for gastrointestinal obstruction**

Because the INVEGA tablet is non-deformable and does not appreciably change shape in the gastrointestinal tract, INVEGA should not ordinarily be administered to patients with preexisting severe gastrointestinal narrowing (pathologic or iatrogenic) or in patients with dysphagia or significant difficulty in swallowing tablets. There have been rare reports of obstructive symptoms in patients with known strictures in association with the ingestion of drugs in non-deformable controlled-release formulations. Due to the controlled-release design of the dosage form, INVEGA should only be used in patients who are able to swallow the tablet whole. (See *Dosage and Administration - Administration*)

### **Elderly patients with dementia**

INVEGA has not been studied in elderly patients with dementia.

### ***Overall mortality***

In a meta-analysis of 17 controlled clinical trials, elderly patients with dementia treated with other atypical antipsychotic drugs, including risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine, had an increased risk of mortality compared to placebo. Among those treated with risperidone, the mortality was 4% compared with 3.1% for placebo.

### ***Cerebrovascular adverse events***

In placebo-controlled trials in elderly patients with dementia treated with some atypical antipsychotic drugs, including risperidone, aripiprazole, and olanzapine, there was a higher incidence of cerebrovascular adverse events (cerebrovascular accidents and transient ischemic attacks) including fatalities, compared to placebo.

### **Leukopenia, neutropenia, and agranulocytosis**

Events of leukopenia, neutropenia, and agranulocytosis have been reported with antipsychotic agents, including INVEGA. Agranulocytosis has been reported very rarely (< 1/10000 patients) during postmarketing surveillance.

Patients with a history of a clinically significant low white blood cell count (WBC) or a drug-induced leukopenia/neutropenia should be monitored during the first few months of therapy and discontinuation of INVEGA should be considered at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors.

Patients with clinically significant neutropenia should be carefully monitored for fever or other symptoms or signs of infection and treated promptly if such symptoms or signs occur. Patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count < 1 X 10<sup>9</sup>/L) should discontinue INVEGA and have their WBC followed until recovery.

### **Venous thromboembolism**

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic drugs. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with INVEGA and preventive measures undertaken.

### **Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies**

Physicians should weigh the risks versus the benefits when prescribing antipsychotic drugs, including INVEGA, to patients with Parkinson's Disease or Dementia with Lewy Bodies (DLB) since both groups may be at increased risk of Neuroleptic Malignant Syndrome as well as

having an increased sensitivity to antipsychotic medications. Manifestation of this increased sensitivity can include confusion, obtundation, postural instability with frequent falls, in addition to extrapyramidal symptoms.

### **Priapism**

Drugs with alpha-adrenergic blocking effects have been reported to induce priapism. Priapism has been reported with paliperidone during postmarketing surveillance (see *Adverse Reactions*).

### **Body temperature regulation**

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic agents. Appropriate care is advised when prescribing INVEGA to patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

### **Antiemetic effect**

An antiemetic effect was observed in preclinical studies with paliperidone. This effect, if it occurs in humans, may mask the signs and symptoms of overdosage with certain drugs or of conditions such as intestinal obstruction, Reye's syndrome, and brain tumor.

### **Intraoperative floppy iris syndrome**

Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) has been observed during cataract surgery in patients treated with medicines with alpha1a-adrenergic antagonist effect, such as INVEGA (see *Adverse Reactions*).

IFIS may increase the risk of eye complications during and after the operation. Current or past use of medicines with alpha1a-adrenergic antagonist effect should be made known to the ophthalmic surgeon in advance of surgery. The potential benefit of stopping alpha1 blocking therapy prior to cataract surgery has not been established and must be weighed against the risk of stopping the antipsychotic therapy.

## **Interactions**

Caution is advised when prescribing INVEGA with drugs known to prolong the QT interval.

### **Potential for INVEGA to affect other drugs**

Paliperidone is not expected to cause clinically important pharmacokinetic interactions with drugs that are metabolized by cytochrome P-450 isozymes. *In vitro* studies in human liver microsomes showed that paliperidone does not substantially inhibit the metabolism of drugs metabolized by cytochrome P450 isozymes, including CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, and CYP3A5. Therefore, paliperidone is not expected to inhibit clearance of drugs that are metabolized by these metabolic pathways in a clinically relevant manner. *In vitro* studies indicated that paliperidone is not an inducer of CYP1A2, 2C19, or 3A4 activity.

Paliperidone is a weak inhibitor of P-glycoprotein (P-gp) at high concentrations. No *in vivo* data are available and the clinical relevance is unknown.

Given the primary CNS effects of paliperidone (see *Adverse Reactions*), INVEGA should be used with caution in combination with other centrally acting drugs and alcohol. Paliperidone may antagonize the effect of levodopa and other dopamine agonists.

Because of its potential for inducing orthostatic hypotension (see *Warnings and Precautions - Orthostatic Hypotension*), an additive effect may be observed when INVEGA is administered with other therapeutic agents that have this potential.

Pharmacokinetic interaction between INVEGA and lithium is unlikely.

Co-administration of INVEGA at steady-state (12 mg once daily) with divalproex sodium extended-release tablets (500 mg to 2000 mg once daily) did not affect the steady-state pharmacokinetics of valproate.

### **Potential for other drugs to affect INVEGA**

Paliperidone is not a substrate of CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A5. This suggests that an interaction with inhibitors or inducers of these isozymes is unlikely. While *in vitro* studies indicate that CYP2D6 and CYP3A4 may be minimally involved in paliperidone metabolism, there are no indications *in vitro* nor *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. *In vitro* studies have shown that paliperidone is a P-gp substrate.

Paliperidone is metabolized to a limited extent by CYP2D6 (see *Pharmacokinetic Properties - Metabolism and Elimination*). In an interaction study in healthy subjects in which **INVEGA was administered concomitantly with paroxetine, a potent CYP2D6 inhibitor, no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of paliperidone were observed.**

Co-administration of INVEGA once daily with carbamazepine 200 mg twice daily caused a decrease of approximately 37% in the mean steady-state  $C_{max}$  and AUC of paliperidone. This decrease is caused, to a substantial degree, by a 35% increase in renal clearance of paliperidone likely as a result of induction of renal P-gp by carbamazepine. A minor decrease in the amount of drug excreted unchanged in the urine suggests that there was little effect on the CYP metabolism or bioavailability of paliperidone during carbamazepine co-administration. On initiation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and increased if necessary. Conversely, on discontinuation of carbamazepine, the dose of INVEGA should be re-evaluated and decreased if necessary.

Paliperidone, a cation under physiological pH, is primarily excreted unchanged by the kidneys, approximately half via filtration and half via active secretion. Concomitant administration of trimethoprim, a drug known to inhibit active renal cation drug transport, did not influence the pharmacokinetics of paliperidone.

Co-administration of a single dose of INVEGA 12 mg with divalproex sodium extended-release tablets (two 500 mg tablets once daily) resulted in an increase of approximately 50% in the  $C_{max}$  and AUC of paliperidone. Dosage reduction for INVEGA should be considered when INVEGA is co-administered with valproate after clinical assessment.

### **Concomitant use of INVEGA with risperidone**

Concomitant Use of INVEGA with risperidone has not been studied. Since paliperidone is an active metabolite of risperidone, consideration should be given to the additive paliperidone exposure if risperidone is coadministered with INVEGA.

### **Concomitant use of INVEGA with psychostimulants**

The combined use of psychostimulants (e.g. methylphenidate) with paliperidone can lead to the emergence of extrapyramidal symptoms upon change of either or both treatments (see *Warnings and Precautions*).

## Pregnancy and Breast-feeding

### Pregnancy

The safety of paliperidone for use during human pregnancy has not been established.

A retrospective observational cohort study based on a US claims database compared the risk of congenital malformations for live births among women with and without antipsychotic use during the first trimester of pregnancy. Paliperidone, the active metabolite of risperidone, was not specifically evaluated in this study. The risk of congenital malformations with risperidone, after adjusting for confounder variables available in the database, was elevated compared to no antipsychotic exposure (relative risk=1.26, 95% CI: 1.02-1.56). No biological mechanism has been identified to explain these findings and teratogenic effects have not been observed in non-clinical studies. Based on the findings of this single observational study, a causal relationship between *in utero* exposure to risperidone and congenital malformations has not been established.

Laboratory animals treated with a high dose of paliperidone showed a slight increase in fetal deaths. This high dose was toxic to the mothers. The offspring was not affected at exposures 20- to 34-fold the maximum human exposure.

Neonates exposed to antipsychotic drugs (including paliperidone) during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity following delivery. These symptoms in the neonates may include agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder.

INVEGA should only be used during pregnancy if the benefits outweigh the risks. The effect of INVEGA on labor and delivery in humans is unknown.

### Breast-feeding

In animal studies with paliperidone and in human studies with risperidone, paliperidone was excreted in the milk. Therefore, women receiving INVEGA should not breast-feed infants.

## Effects on Ability to Drive and Use Machines

INVEGA may interfere with activities requiring mental alertness and may have visual effects (see *Adverse Reactions*). Therefore, patients should be advised not to drive or operate machinery until their individual susceptibility is known.

## Adverse Reactions

Throughout this section, adverse reactions are presented. Adverse reactions are adverse events that were considered to be reasonably associated with the use of paliperidone based on the comprehensive assessment of the available adverse event information. A causal relationship with paliperidone cannot be reliably established in individual cases. Further, because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

### Clinical trial data

The safety of INVEGA in the treatment of schizophrenia was evaluated in 1205 adult subjects with schizophrenia who participated in 3 double-blind, placebo-controlled 6-week trials, of whom 850 subjects received INVEGA at fixed doses ranging from 3 mg to 12 mg once daily.

The safety of INVEGA was evaluated in 314 adolescent subjects 12-17 years of age with schizophrenia who received INVEGA in the dose range of 1.5 mg to 12 mg/day in two Phase 3 studies, including 201 subjects in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial and subjects treated for up to 2 years in an open-label, single-arm safety trial.

The safety of INVEGA in the treatment of acute manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder was evaluated in a total of 3 clinical trials in adults (n=1257). The conditions and duration of treatment with INVEGA varied across these studies and included (in overlapping categories) placebo- and active-controlled, double-blind, and fixed- and flexible-dose studies. Of the 1257 adult subjects, 739 subjects received INVEGA in the dose range of 3 mg to 12 mg once daily and 376 subjects received placebo.

The safety of INVEGA was also evaluated in 622 adult subjects with schizoaffective disorder who participated in two double-blind, placebo-controlled, 6-week trials. In one of these trials, 206 subjects were assigned to one of two dose levels of INVEGA: 6 mg with the option to reduce to 3 mg (n=108) or 12 mg with the option to reduce to 9 mg (n=98) once daily. In the other study, 214 subjects received flexible doses of INVEGA (3-12 mg once daily). Both studies included subjects who received INVEGA either as monotherapy or in combination with antidepressants and/or mood stabilizers.

The information in this section was derived from pooled data.

The majority of adverse reactions were mild to moderate in severity.



***Double-blind, placebo-controlled data – schizophrenia - adults***

Adverse reactions reported by  $\geq 2\%$  of INVEGA-treated subjects in the three 6-week double-blind, placebo-controlled, fixed-dose schizophrenia trials in adults are shown in Table 1.

**Table 1: Adverse Reactions Reported by  $\geq 2\%$  of INVEGA-Treated Subjects with Schizophrenia in Three 6-Week Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Clinical Trials in Adults**

System/Organ Class	Percentage of Patients				
	INVEGA 3 mg once daily (N=127)	INVEGA 6 mg once daily (N=235)	INVEGA 9 mg once daily (N=246)	INVEGA 12 mg once daily (N=242)	Placebo (N=355)
Adverse Reaction	%	%	%	%	%
<b>Nervous System Disorders</b>					
Headache	11	12	14	14	12
Dizziness	6	5	4	5	4
Extrapyramidal disorder	5	2	7	7	2
Somnolence	5	3	7	5	3
Akathisia	4	3	8	10	4
Tremor	3	3	4	3	3
Hypertonia	2	1	4	3	1
Dystonia	1	1	4	4	1
Sedation	1	5	3	6	4
Parkinsonism	0	<1	2	1	0
<b>Eye Disorders</b>					
Oculogyric crisis	0	0	2	0	0
<b>Cardiac Disorders</b>					
Sinus tachycardia	9	4	4	7	4
Tachycardia	2	7	7	7	3
Bundle branch block	3	1	3	<1	2

Sinus arrhythmia	2	1	1	<1	0
Atrioventricular block first degree	2	0	2	1	1
<b>Vascular Disorders</b>					
Orthostatic hypotension	2	1	2	4	1
<b>Gastrointestinal Disorders</b>					
Vomiting	2	3	4	5	5
Dry mouth	2	3	1	3	1
Abdominal pain upper	1	3	2	2	1
Salivary hypersecretion	0	<1	1	4	<1
<b>General disorders</b>					
Asthenia	2	<1	2	2	1
Fatigue	2	1	2	2	1

***Double-blind, placebo-controlled data - schizophrenia - adolescents***

Adverse reactions reported by  $\geq 2\%$  of INVEGA-treated adolescent subjects 12-17 years of age with schizophrenia in a fixed-dose, placebo-controlled study are shown in Table 2.

**Table 2: Adverse Reactions Reported by  $\geq 2\%$  of INVEGA-Treated Subjects with Schizophrenia in a Fixed-Dose, Placebo-Controlled Clinical Trial in Adolescents**

	Percentage of Patients				
	INVEGA 1.5 mg once daily (N=54)	INVEGA 3 mg once daily (N=16)	INVEGA 6 mg once daily (N=45)	INVEGA 12 mg once daily (N=35)	Placebo (N=51)
<b>Body System/Organ Class</b>					
Adverse Reaction					

### **Infections and infestations**

Nasopharyngitis	4	0	4	0	2
-----------------	---	---	---	---	---

### **Psychiatric disorders**

Insomnia	9	6	7	14	22
----------	---	---	---	----	----

Anxiety	0	0	2	9	4
---------	---	---	---	---	---

### **Nervous system disorders**

Somnolence	6	13	13	26	2
------------	---	----	----	----	---

Akathisia	4	6	11	17	0
-----------	---	---	----	----	---

Headache	9	6	4	14	4
----------	---	---	---	----	---

Tremor	2	6	7	11	0
--------	---	---	---	----	---

Dystonia	2	0	4	9	0
----------	---	---	---	---	---

Cogwheel rigidity	0	0	0	11	0
-------------------	---	---	---	----	---

Dizziness	2	6	2	3	0
-----------	---	---	---	---	---

Dyskinesia	2	6	2	3	0
------------	---	---	---	---	---

Sedation	4	0	2	0	2
----------	---	---	---	---	---

Hypersomnia	0	0	4	0	0
-------------	---	---	---	---	---

Extrapyramidal disorder	0	6	0	0	0
-------------------------	---	---	---	---	---

Lethargy	0	0	0	3	0
----------	---	---	---	---	---

Muscle contractions involuntary	0	0	0	3	0
---------------------------------	---	---	---	---	---

Tongue paralysis	0	0	0	3	0
------------------	---	---	---	---	---

### **Eye disorders**

Oculogyric crisis	0	0	4	3	0
-------------------	---	---	---	---	---

Vision blurred	0	0	0	3	0
----------------	---	---	---	---	---

### **Cardiac disorders**

Tachycardia	0	6	7	6	0
Sinus tachycardia	0	0	2	0	0
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>					
Epistaxis	0	0	2	0	0
<b>Gastrointestinal disorders</b>					
Vomiting	0	6	11	3	10
Nausea	0	0	2	9	12
Salivary hypersecretion	2	6	2	0	0
Abdominal pain upper	2	0	2	0	2
Dry mouth	0	0	0	3	2
Swollen tongue	0	0	0	3	0
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>					
Muscle rigidity	0	0	2	3	0
Muscle contracture	0	0	0	3	0
Torticollis	0	0	2	0	0
<b>Reproductive system and breast disorders</b>					
Galactorrhea	0	0	4	0	0
Amenorrhea	0	6	0	0	0
Breast swelling	0	0	0	3	0
<b>General disorders</b>					

Fatigue	4	0	2	3	0
Asthenia	0	0	2	3	0

### **Investigations**

Weight increased	7	6	2	3	0
------------------	---	---	---	---	---

---

### ***Double-blind, placebo-controlled data – bipolar disorder - adults***

Adverse reactions reported by  $\geq 2\%$  of INVEGA-treated subjects in the three double-blind, placebo-controlled bipolar disorder trials in adults are shown in Table 3.

**Table 3: Adverse Reactions Reported by  $\geq 2\%$  of INVEGA-Treated Subjects with Bipolar I Disorder in Three Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials in Adults**

<b>System/Organ Class</b>	<b>Percentage of Patients</b>	
	<b>INVEGA 3-12 mg once daily (N=739)</b>	<b>Placebo (N=376)</b>
Adverse Reaction	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>		
Increased appetite	3	1
<b>Psychiatric Disorders</b>		
Agitation	3	3
<b>Nervous System Disorders</b>		
Headache	14	10
Somnolence	8	5
Akathisia	7	2
Sedation	7	3
Dizziness	6	2
Tremor	5	3
Extrapyramidal disorder	4	2
Drooling	4	1
Hypertonia	3	2
Dystonia	2	0

**Eye Disorders**

Vision blurred	2	<1
----------------	---	----

### Cardiac Disorders

Tachycardia	2	1
-------------	---	---

### Gastrointestinal Disorders

Constipation	6	4
--------------	---	---

Vomiting	4	3
----------	---	---

Nausea	4	6
--------	---	---

Dyspepsia	4	2
-----------	---	---

### General Disorders

Fatigue	3	1
---------	---	---

### Investigations

Weight increased	4	2
------------------	---	---

### ***Double-blind, placebo-controlled data – schizoaffective disorder - adults***

Adverse reactions reported by  $\geq 2\%$  of INVEGA-treated subjects in the two placebo-controlled schizoaffective disorder trials in adults are shown in Table 4.

**Table 4: Adverse Reactions Reported by  $\geq 2\%$  of INVEGA-Treated Subjects with Schizoaffective Disorder in Two Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials in Adults**

System/Organ Class	Percentage of Patients	
	INVEGA 3-12 mg once daily (N=420)*	Placebo (N=202)
Adverse Reaction	%	%
<b>Infections and Infestations</b>		
Nasopharyngitis	3	1



**Metabolism and Nutrition Disorders**

Increased appetite	2	<1
--------------------	---	----

**Nervous System Disorders**

Tremor	8	3
--------	---	---

Akathisia	5	4
-----------	---	---

Sedation	5	3
----------	---	---

Somnolence	5	2
------------	---	---

Hypertonia	5	2
------------	---	---

Drooling	2	0
----------	---	---

Dysarthria	2	0
------------	---	---

**Gastrointestinal Disorders**

Nausea	6	6
--------	---	---

Dyspepsia	5	2
-----------	---	---

Constipation	4	2
--------------	---	---

**Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders**

Myalgia	2	<1
---------	---	----

**Investigations**

Weight increased	4	1
------------------	---	---

---

\* Among the 420 subjects treated with INVEGA, 230 (55%) received INVEGA as monotherapy and 190 (45%) received INVEGA in combination with antidepressants and/or mood stabilizers.

### ***Monotherapy versus combination therapy***

The designs of the two placebo-controlled, 6-week, double-blind trials in adult subjects with schizoaffective disorder included the option for subjects to receive antidepressants (except monoamine oxidase inhibitors) and/or mood stabilizers (lithium, valproate, or lamotrigine). In the subject population evaluated for safety, 230 (55%) subjects received INVEGA as monotherapy and 190 (45%) subjects received INVEGA in combination with antidepressants and/or mood stabilizers. When comparing these 2 subpopulations, only nausea occurred at a greater frequency ( $\geq 3\%$  difference) in subjects receiving INVEGA as monotherapy.

### ***Dose-related adverse reactions***

In the placebo-controlled, 6-week high- and low-dose study in adult subjects with schizoaffective disorder, dystonia, dysarthria, and nasopharyngitis occurred more frequently (i.e., a difference of at least 3%) in subjects who received higher doses of INVEGA compared with subjects who received lower doses. Hypertonia occurred more frequently in subjects who received lower doses of INVEGA compared with subjects who received higher doses.

### **Other clinical trial data**

Paliperidone is the active metabolite of risperidone, therefore the adverse reaction profiles of these compounds (including both the oral and injectable formulations) are relevant to one another. This subsection includes additional adverse reactions reported with paliperidone and/or risperidone in clinical trials.

Adverse reactions reported with paliperidone and/or risperidone by  $\geq 2\%$  of INVEGA-treated subjects in a pooled dataset of the 9 double-blind, placebo-controlled schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder trials (8 in adults and 1 in adolescent subjects) are shown in Table 5.

**Table 5: Adverse Reactions Reported with Paliperidone and/or Risperidone by  $\geq 2\%$  of INVEGA-Treated Subjects in a Pooled Dataset of the 9 Double-Blind, Placebo-Controlled Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Schizoaffective Disorder Trials (8 in adults and 1 in adolescent subjects). The Terms within each System Organ Class are Sorted Alphabetically.**

---

**System/Organ Class**

Adverse Reaction

---

**Infections and Infestations**

Upper respiratory tract infection

**Psychiatric Disorders**

Insomnia\*

**Nervous System Disorders**

Akathisia\*, Dystonia\*, Parkinsonism\*

**Gastrointestinal Disorders**

Abdominal discomfort, Diarrhea

**Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders**

Musculoskeletal pain

\* **Insomnia includes:** initial insomnia, middle insomnia; **Akathisia includes:** hyperkinesia, restless legs syndrome, restlessness; **Dystonia includes:** blepharospasm, cervical spasm, emprosthotonus, facial spasm, hypertonia, laryngospasm, muscle contractions involuntary, myotonia, oculogyration, opisthotonus, oropharyngeal spasm, pleurothotonus, risus sardonicus, tetany, tongue paralysis, tongue spasm, torticollis, trismus; **Parkinsonism includes:** akinesia, bradykinesia, cogwheel rigidity, drooling, extrapyramidal symptoms, glabellar reflex abnormal, muscle rigidity, muscle tightness, musculoskeletal stiffness.

---

Adverse reactions reported with paliperidone and/or risperidone by  $< 2\%$  of INVEGA-treated subjects in a pooled dataset of the 9 double-blind, placebo-controlled schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder trials (8 in adults and 1 in adolescent subjects) are shown in Table 6.

---

**Table 6: Adverse Reactions Reported with Paliperidone and/or Risperidone by <2% of INVEGA-Treated Subjects in a Pooled Dataset of the 9 Double-Blind, Placebo-Controlled Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Schizoaffective Disorder Trials (8 in adults and 1 in adolescent subjects). The Terms within each System Organ Class are Sorted Alphabetically.**

---

**System/Organ Class**

Adverse Reaction

---

**Infections and Infestations**

Acarodermatitis, Bronchitis, Cellulitis, Cystitis, Ear infection, Influenza, Onychomycosis, Pneumonia, Respiratory tract infection, Sinusitis, Tonsillitis, Urinary tract infection

**Blood and Lymphatic System Disorders**

Anemia, Hematocrit decreased, Neutropenia, White blood cell count decreased

**Immune System Disorders**

Anaphylactic reaction, Hypersensitivity

**Endocrine Disorders**

Hyperprolactinemia

**Metabolism and Nutritional Disorders**

Anorexia, Blood cholesterol increased, Blood triglycerides increased, Decreased appetite, Hyperglycemia, Weight decreased

**Psychiatric Disorders**

Anorgasmia, Depression, Libido decreased, Nightmare, Sleep disorder

**Nervous System Disorders**

Cerebrovascular accident, Convulsion\*, Disturbance in attention, Dizziness postural, Dyskinesia\*, Hypoesthesia, Loss of consciousness, Paresthesia, Psychomotor hyperactivity, Syncope, Tardive dyskinesia

**Eye Disorders**

Conjunctivitis, Dry eye, Lacrimation increased, Photophobia

**Ear and Labyrinth Disorders**

Ear pain, Tinnitus, Vertigo

**Cardiac Disorders**

Atrioventricular block, Bradycardia, Conduction disorder, Electrocardiogram abnormal, Electrocardiogram QT prolonged, Palpitations

**Vascular Disorders**

Flushing, Hypertension, Hypotension, Ischemia

**Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders**

Cough, Dyspnea, Hyperventilation, Nasal congestion, Pharyngolaryngeal pain, Wheezing

**Gastrointestinal Disorders**

Cheilitis, Dysphagia, Fecal incontinence, Flatulence, Gastroenteritis, Intestinal obstruction, Swollen tongue, Toothache

**Hepatobiliary Disorders**

Gamma-glutamyltransferase increased, Hepatic enzyme increased, Transaminases increased

**Skin and Subcutaneous Tissue Disorder**

Acne, Dry skin, Eczema, Erythema, Pruritus, Rash, Seborrheic dermatitis, Skin discoloration

**Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders**

Arthralgia, Back pain, Blood creatine phosphokinase increased, Joint stiffness, Joint swelling, Muscle spasms, Muscular weakness, Neck pain

**Renal and Urinary Disorders**

Dysuria, Pollakiuria, Urinary incontinence

**Reproductive System and Breast Disorders**

Breast discharge, Breast discomfort, Breast engorgement, Ejaculation disorder, Erectile dysfunction, Gynecomastia, Menstrual disorder\*, Sexual dysfunction, Vaginal discharge

### General Disorders

Body temperature increased, Chest discomfort, Chills, Face edema, Gait abnormal, Edema\*, Pyrexia, Thirst

### Injury, Poisoning and Procedural Complications

Fall

- \* **Convulsion includes:** grand mal convulsion; **Dyskinesia includes:** athetosis, chorea, choreoathetosis, movement disorder, muscle twitching, myoclonus; **Menstrual disorder includes:** menstruation irregular, oligomenorrhea; **Edema includes:** generalized edema, edema peripheral, pitting edema.

Adverse reactions reported with paliperidone and/or risperidone in other clinical trials but not reported by INVEGA (3-12 mg)-treated subjects in a pooled dataset of the 9 double-blind, placebo-controlled schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder trials (8 in adults and 1 in adolescent subjects) are shown in Table 7.

**Table 7: Adverse Reactions Reported with Paliperidone and/or Risperidone in Other Clinical Trials but not Reported by INVEGA (3-12 mg)-treated Subjects in a Pooled Dataset of the 9 Double-blind, Placebo-Controlled Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Schizoaffective Disorder Trials (8 in adults and 1 in adolescent subjects). The Terms within each System Organ Class are Sorted Alphabetically.**

### System/Organ Class

Adverse Reaction

#### Infections and Infestations

Eye infection

#### Blood and Lymphatic System Disorders

Eosinophil count increased

#### Endocrine Disorders

Glucose urine present

#### Metabolism and Nutritional Disorders

Hyperinsulinemia, Polydipsia

#### Psychiatric Disorders

Blunted affect, Confusional state

**Nervous System Disorders**

Balance disorder, Cerebrovascular disorder, Coordination abnormal, Depressed level of consciousness, Diabetic coma, Head titubation, Neuroleptic malignant syndrome, Unresponsive to stimuli

**Eye Disorders**

Eye movement disorder, Eye rolling, Glaucoma, Ocular hyperemia

**Cardiac Disorders**

Postural orthostatic tachycardia syndrome

**Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders**

Dysphonia, Pneumonia aspiration, Pulmonary congestion, Rales, Respiratory tract congestion

**Gastrointestinal Disorders**

Fecaloma

**Skin and Subcutaneous Tissue Disorders**

Drug eruption, Hyperkeratosis, Urticaria

**Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders**

Posture abnormal, Rhabdomyolysis

**Reproductive System and Breast Disorders**

Breast enlargement, Menstruation delayed

**General Disorders**

Body temperature decreased, Drug withdrawal syndrome, Induration, Malaise

---

***Elderly***

The safety of INVEGA was evaluated in 81 elderly subjects with schizophrenia (65 years of age and older) who received either flexible doses (n=76) or fixed doses (n=5) of INVEGA in a range of 3 to 12 mg once daily for a duration of up to 6 weeks during double-blind, placebo-controlled trials. Although this dataset does not allow for a systematic direct comparison between elderly and non-elderly subjects, the safety profile was similar in the two populations. However, based on these limited data and consistent with general clinical practice, a greater sensitivity of older individuals to adverse reactions cannot be ruled out.

### ***Events of particular interest to the class***

*Extrapyramidal symptoms (EPS).* Pooled data from the three 6-week double-blind, placebo-controlled, fixed-dose schizophrenia studies (see *Pharmacodynamic Properties - Clinical Efficacy*) showed no differences in treatment-emergent EPS between placebo (11%) and INVEGA 3 and 6 mg doses (13% and 10%, respectively). Dose-relatedness for EPS was seen with the two higher doses of INVEGA (25% and 26% for the 9 and 12 mg doses, respectively). EPS included a pooled analysis of the following terms: dyskinesia, dystonia, hyperkinesia, Parkinsonism, and tremor. Pooled data from the two 6-week, double-blind, placebo-controlled studies in subjects with schizoaffective disorder (see *Pharmacodynamic Properties - Clinical Efficacy*) showed similar results.

*Weight gain.* In the pooled data from the three placebo-controlled, 6-week, fixed-dose adult schizophrenia studies (see *Pharmacodynamic Properties - Clinical Efficacy*), the proportions of subjects meeting a weight gain criterion of  $\geq 7\%$  of body weight were compared, revealing a similar incidence of weight gain for INVEGA 3 mg and 6 mg (7% and 6%, respectively) compared with placebo (5%), and a higher incidence of weight gain for INVEGA 9 mg and 12 mg (9% and 9%, respectively).

Weight gain in adolescent subjects with schizophrenia was assessed in a 6-week, double-blind, placebo-controlled study and an open-label extension with a median duration of exposure to INVEGA of 182 days. In the double-blind, placebo-controlled study, a higher percentage of INVEGA low dose (6%), medium dose (13%), and high dose (13%) treated subjects (see *Pharmacodynamic Properties*) had an increase in body weight of  $\geq 7\%$  from baseline compared with placebo-treated subjects (2%). In the open-label long-term study the proportion of total subjects treated with INVEGA with an increase in body weight of  $\geq 7\%$  from baseline was 33%. When treating adolescent patients with INVEGA, weight gain should be assessed against that expected with normal growth. When taking into consideration the median duration of exposure to INVEGA in the open-label study (182 days) along with expected normal growth in this population, an assessment of standardized scores relative to normative data provides a more clinically relevant measure of changes in weight. The mean change from open-label baseline to endpoint in standardized score for weight was 0.1 (4% above the median of normative data). Based on comparison to the normative data, these changes are not considered to be clinically significant.

In the pooled data from the two placebo-controlled, 6-week studies in adult subjects with schizoaffective disorder (see *Pharmacodynamic Properties - Clinical Efficacy*), a higher percentage of INVEGA-treated subjects (5%) had an increase in body weight of  $\geq 7\%$  compared with placebo-treated subjects (1%). In the study that examined high- and low dose groups, the increase in body weight of  $\geq 7\%$  was 3% in the low dose group, 7% in the high-dose group, and 1% in the placebo group.

*Laboratory tests: serum prolactin.* Based on pooled data from the three 6-week double-blind, placebo-controlled, fixed-dose schizophrenia studies (see *Pharmacodynamic Properties - Clinical Efficacy*), increases in serum prolactin were observed in subjects of both genders who received INVEGA. Maximum mean increases of serum prolactin concentrations were generally observed on Day 15 of treatment, but remained above baseline levels at study endpoint.

### ***Clinical trials: Adverse reactions in a long-term, placebo-controlled study***

The safety of INVEGA was also evaluated in a long-term trial designed to assess the maintenance of effect with INVEGA in adults with schizophrenia (see *Pharmacodynamic*



*Properties - Clinical Efficacy*). In general, the types, frequencies, and severities of adverse reactions reported during the initial 14-week open-label phase of this study were comparable to those reported in the 6-week, placebo-controlled, fixed-dose studies. The adverse reactions reported during the long-term double-blind phase of this study were similar in type and severity to those observed in the initial 14-week open-label phase, but occurred at generally lower frequencies.

### **Postmarketing data**

In addition to the adverse reactions reported during clinical trials and listed above, the following adverse reactions have been reported during postmarketing experience with paliperidone and/or risperidone (Tables 8). In the table, the frequencies are provided according to the following convention:

Very common	$\geq 1/10$
Common	$\geq 1/100$ and $< 1/10$
Uncommon	$\geq 1/1000$ and $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10000$ and $< 1/1000$
Very rare	$< 1/10000$ , including isolated reports.
Not known	Cannot be estimated from the available data.

In Table 8, adverse reactions are presented by frequency category based on spontaneous reporting rates.

**Table 8: Adverse Reactions Identified During Postmarketing Experience with paliperidone and/or risperidone by Frequency Category Estimated from Spontaneous Reporting Rates with Paliperidone**

<b>Blood and Lymphatic System Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Agranulocytosis, Thrombocytopenia
<b>Endocrine Disorders</b>	
<i>Not known</i>	Inappropriate antidiuretic hormone secretion
<b>Metabolism and Nutrition Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Diabetes mellitus, Diabetic ketoacidosis, Hypoglycemia
<i>Not known</i>	Water intoxication
<b>Psychiatric Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Catatonia, Mania, Somnambulism
<i>Not known</i>	Sleep-related eating disorder
<b>Nervous System Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Dysgeusia
<b>Eye Disorders</b>	
<i>Not known</i>	Floppy iris syndrome (intraoperative)
<b>Cardiac Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Atrial fibrillation
<b>Vascular Disorder</b>	
<i>Very rare</i>	Deep vein thrombosis, Pulmonary embolism
<b>Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Sleep apnea syndrome
<b>Gastrointestinal Disorders</b>	
<i>Very rare</i>	Pancreatitis
<i>Very rare</i>	Ileus

### **Hepatobiliary Disorders**

*Not known* Jaundice

### **Skin and Subcutaneous Tissue Disorders**

*Rare* Angioedema

*Very rare* Alopecia

*Not known* Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis

### **Renal and Urinary Disorders**

*Very rare* Urinary retention

### **Pregnancy, Puerperium and Perinatal Conditions**

*Very rare* Drug withdrawal syndrome neonatal

### **Reproductive System and Breast Disorders**

*Very rare* Priapism

### **General Disorders**

*Very rare* Hypothermia

## **Overdose**

### **Signs and symptoms**

In general, expected signs and symptoms are those resulting from an exaggeration of paliperidone's known pharmacological effects, i.e., drowsiness and sedation, tachycardia and hypotension, QT prolongation, and extrapyramidal symptoms. Torsade de pointes and ventricular fibrillation have been reported in the setting of overdose with oral paliperidone. In the case of acute overdosage, the possibility of multiple drug involvement should be considered.

### **Treatment**

Consideration should be given to the extended-release [*prolonged-release*] nature of the product when assessing treatment needs and recovery. There is no specific antidote to paliperidone. General supportive measures should be employed. Establish and maintain a clear airway and ensure adequate oxygenation and ventilation. Cardiovascular monitoring should commence immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring for possible arrhythmias. Hypotension and circulatory collapse should be treated with appropriate measures such as intravenous fluid and/or sympathomimetic agents. Administration of activated charcoal together with a laxative should be considered. In case of severe extrapyramidal

symptoms, anticholinergic agents should be administered. Close supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

## PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: Antipsychotics, other antipsychotics, ATC code: N05AX13.

### Mechanism of action

Paliperidone, the active ingredient in INVEGA, is a psychotropic agent belonging to the chemical class of benzisoxazole derivatives (atypical neuroleptic antipsychotic). INVEGA contains a racemic mixture of (+)- and (-)-paliperidone.

Paliperidone is a centrally active dopamine D<sub>2</sub> antagonist with predominant serotonergic 5-HT<sub>2A</sub> antagonistic activity. Paliperidone is also active as an antagonist at  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$  adrenergic receptors and H<sub>1</sub> histaminergic receptors. Paliperidone has no affinity for cholinergic muscarinic or  $\beta_1$ - and  $\beta_2$  adrenergic receptors. The pharmacological activity of the (+)- and (-)-paliperidone enantiomers is qualitatively and quantitatively similar.

The mechanism of action of paliperidone, as with other drugs having efficacy in schizophrenia, is unknown. However, it has been proposed that the drug's therapeutic activity in schizophrenia is mediated through a combination of dopamine Type 2 (D<sub>2</sub>) and serotonin Type 2 (5HT<sub>2A</sub>) receptor antagonism. Antagonism at receptors other than D<sub>2</sub> and 5HT<sub>2A</sub> may explain some of the other effects of paliperidone.

### Polysomnography

Centrally-acting medications through their mechanism of action, drug-release profile, and/or time of dose administration may affect sleep. To evaluate the impact of morning dosing of INVEGA on sleep architecture and continuity, a placebo-controlled study was conducted in 36 subjects with schizophrenia in which INVEGA 9 mg or placebo was administered once daily for 14 days. The following observations were made (mean data compared with placebo): reduced latency to persistent sleep by 41.0 (SE 18.70) minutes, decreased sleep onset latency by 35.2 (SE 14.99) minutes, decreased number of awakenings after sleep onset by 7.0 (SE 3.88) events, increased total sleep time by 52.8 (SE 24.01) minutes, increased sleep period time by 41.7 (SE 18.75) minutes, and increased sleep efficiency index by 11.0% (SE 5.00). There was also a statistically significant decrease (relative to placebo) in Stage 1 sleep of 11.9 (SE 4.44) minutes and increase in Stage 2 sleep of 50.7 (SE 17.67) minutes. No clinically relevant effect on REM sleep was observed.

### Effect on QT/QTc interval and cardiac electrophysiology

The effects of paliperidone on the QT interval were evaluated in two randomized, double blind, multicenter, phase 1 studies in adults with schizophrenia and schizoaffective disorder, and in three placebo- and active-controlled 6-week, fixed-dose efficacy trials in adults with schizophrenia.

In the first phase 1 study (n=141), subjects were randomized to receive either 7 days of immediate-release oral paliperidone once daily (titrated from 4 to 8 mg) or a single dose of moxifloxacin (400 mg). The 8 mg once daily dose of immediate-release oral paliperidone (n=44) achieved a mean steady-state peak plasma concentration greater than twice the exposure observed with the maximum recommended INVEGA dose of 12 mg ( $C_{max\ ss} = 113$  and 45 ng/mL, respectively). In the model-adjusted day-averaged linear-derived QT correction

(QTcLD), there was a mean increase of 5.5 msec (90% CI: 3.66; 7.25) in the INVEGA treatment group (n=44).

In the second phase 1 study (n=109), subjects were randomized to receive either placebo, the maximum recommended INVEGA dose (12 mg once daily), subsequently titrated to a dose above the recommended range (18 mg once daily), or an active control from the same pharmacologic class of drugs (400 mg quetiapine twice daily). The primary comparison in this 10-day noninferiority study was between INVEGA 12 mg and quetiapine. The least squares mean change from baseline in QTcLD at each individual's observed  $t_{max}$  was estimated to be 5.1 ms lower for 12 mg INVEGA (mean  $C_{max}$  34 ng/mL) compared with 400 mg quetiapine twice daily (mean  $C_{max}$  1183 ng/mL) (90% CI: -9.2; -0.9), meeting the prespecified noninferiority criterion of 10 ms. The mean change from baseline in QTcLD at each individual's observed  $t_{max}$  was estimated to be 2.3 ms lower for 18 mg INVEGA (mean  $C_{max}$  53 ng/mL) compared with 400 mg quetiapine twice daily (mean  $C_{max}$  1183 ng/mL) (90% CI: -6.8; 2.3).

The mean change from baseline in QTcLD at each individual's observed  $t_{max}$  was estimated to be 1.5 ms higher (90% CI: -3.3; 6.2) for 12 mg INVEGA and 8.0 ms higher (90% CI: 3.1; 12.9) for 400 mg quetiapine twice daily compared with the mean change from baseline in QTcLD at median observed  $t_{max}$  (of the active drug in the comparison) in the concurrent placebo arm. The mean change from baseline in QTcLD at each individual's observed  $t_{max}$  was estimated to be 4.9 ms higher (90% CI: -0.5; 10.3) for paliperidone ER 18 mg and 7.5 ms higher (90% CI: 2.5; 12.5) for quetiapine 400 mg twice daily compared with the mean change from baseline in QTcLD at median observed  $t_{max}$  (of the active drug in the comparison) in the concurrent placebo arm.

None of the subjects had a change from baseline exceeding 60 msec or a QTcLD exceeding 500 msec at any time during either of these studies.

For the three fixed-dose efficacy studies, extensive electrocardiography (ECG) measurements were taken at 15 time points on specified days (including the times of expected  $C_{max}$ ) using a standardized methodology. Mean QTcLD increase did not exceed 5 msec in any treatment group at any time point, based on pooled data from 836 subjects treated with INVEGA, 357 subjects treated with olanzapine, and 350 subjects treated with placebo. One subject each in the INVEGA 12 mg and olanzapine groups had a change exceeding 60 msec at one time-point during these studies (increases of 62 and 110 msec, respectively).

## **Clinical efficacy**

### ***Schizophrenia - adults***

The efficacy of INVEGA was established in three placebo-controlled, double-blind, 6-week trials in subjects who met DSM-IV criteria for schizophrenia. An active control (olanzapine) was included for assay sensitivity purposes. INVEGA doses, which varied across the three studies, ranged from 3 to 15 mg once daily. Efficacy was evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS); the primary endpoint was decrease in total PANSS scores. An examination of population subgroups did not reveal any evidence of differential responsiveness on the basis of age, race, or gender. Secondary endpoints were also assessed, including Personal and Social Performance (PSP) and the Clinical Global Impression - Severity (CGI-S) scale. The PSP is a validated clinician-rated scale that measures four areas of personal and social functioning (socially useful activities including work and study, personal and social relationships, self care, and disturbing and aggressive behaviors). The CGI-S is an independent investigator-rated assessment of overall severity of illness. In a pooled analysis of these three

studies, each dose of INVEGA was superior to placebo on the PSP and CGI-S. In addition, the effect on PSP was distinct from the improvement in symptoms as measured by the primary endpoint, total PANSS. Further evaluation of the open-label extensions of these three studies showed that flexibly-dosed INVEGA (3 to 15 mg once daily) for up to 52 weeks was associated with continued improvement on PSP.

In a long-term trial designed to assess the maintenance of effect, INVEGA was significantly more effective than placebo in maintaining symptom control and delaying recurrence of schizophrenia. In this study, adults who met DSM-IV criteria for schizophrenia and who remained clinically stable on an established dose of INVEGA during an 8-week period of open-label treatment (doses ranging from 3 to 15 mg once daily) after having been treated for an acute episode for the previous 6 weeks with INVEGA (doses ranging from 3 to 15 mg once daily) were then randomized in a double-blind manner to either continue on INVEGA at their achieved stable dose or to placebo until they experienced a recurrence of schizophrenia symptoms. The trial was stopped early for efficacy reasons based on an interim analysis that achieved predefined criteria by showing a significantly longer time to recurrence in patients treated with INVEGA compared to placebo ( $p=0.0053$ ). Based on final analysis (including also those patients included after the cut-off point for the interim analysis), the rate of recurrence events was 22.1% in the INVEGA group compared with 51.5% in the placebo group. A significant improvement in symptoms was achieved at the end of the open-label stabilization phase (decrease in PANSS total scores of 38 [SD  $\pm 16.03$ ] points), but after randomization to double-blind treatment, the patients receiving placebo deteriorated significantly more than those on INVEGA ( $p<0.001$ ). INVEGA was also significantly more effective than placebo in maintaining personal and social performance. During the double-blind phase of this study as measured by the CGI-S scale, there was worsening on the overall severity of psychosis in the placebo group, while patients treated with INVEGA remained clinically stable.

### ***Schizophrenia – adolescents***

The efficacy of INVEGA in adolescent subjects with schizophrenia was established in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, 6-week study using a fixed-dose weight-based treatment group design over the dose range of 1.5 to 12 mg/day. Subjects were 12-17 years of age and met DSM-IV criteria for schizophrenia, with diagnosis confirmation using the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL).

Eligible subjects were randomly assigned to 1 of 4 treatment groups: a placebo group or INVEGA Low, Medium, or High dose groups. Doses were administered based on body weight to minimize the risk of exposing lower-weight adolescents to high doses of INVEGA. Subjects weighing between 29 kg and less than 51 kg at the baseline visit were randomly assigned to receive placebo or 1.5 mg (Low dose), 3 mg (Medium dose), or 6 mg (High dose) of INVEGA daily, and subjects weighing at least 51 kg at the baseline visit were randomly assigned to receive placebo or 1.5 mg (Low dose), 6 mg (Medium dose), or 12 mg (High dose) of INVEGA daily. Dosing was in the morning without regard to meals.

Efficacy was evaluated using PANSS. This study demonstrated the efficacy of INVEGA in adolescent subjects with schizophrenia when given at daily doses of 3, 6, and 12 mg in body weight-based treatment groups. The minimum effective dose for INVEGA in this population was 3 mg/day.

### ***Bipolar disorder***

The efficacy of INVEGA in the treatment of acute manic episodes was established in two multicenter, placebo-controlled, double-blind trials in subjects who met DSM-IV criteria for Bipolar I Disorder, most recent episode manic or mixed. One study evaluated the efficacy and safety of INVEGA over a flexible dose range of 3-12 mg relative to placebo and quetiapine [*an established antimanic agent*] over a 12-week period, while the other study evaluated the efficacy and safety of fixed doses of INVEGA (3 mg, 6 mg, and 12 mg) relative to placebo over a 3-week period.

INVEGA over a flexible dose range of 3 to 12 mg and at a fixed dose of 12 mg was superior to placebo with regard to the primary efficacy variable, change in YMRS total score from baseline at the 3-week endpoint. Superiority to placebo was established as early as Day 2, and antimanic efficacy compared to placebo was maintained at every subsequent assessment for up to 3 weeks. After 3 weeks of treatment, over one-half of subjects treated with INVEGA were rated as treatment responders. Flexibly dosed INVEGA was statistically superior to placebo with regard to both the rate of response and remission at Week 3. The efficacy observed for the primary efficacy variable was supported by improvements in secondary efficacy variables such as global measures of disease severity (CGI-BP-S) and function (GAF), as well as psychotic symptoms (PANSS).

Over the 12-week double-blind treatment period of the flexible-dose study, INVEGA was shown noninferior to quetiapine (an established antimanic agent) in the authorized dose range for the primary efficacy variable using a predefined noninferiority margin.

In a separate multicenter, placebo-controlled, double-blind trial in subjects with Bipolar I Disorder, most recent episode manic or mixed, INVEGA was shown to be well tolerated when used in combination with the mood stabilizers, lithium or valproate, over a period of 6 weeks, while the incremental benefit of INVEGA as adjunctive therapy was not demonstrated in this study.

### ***Schizoaffective disorder***

The efficacy of INVEGA (3 mg to 12 mg once daily) in the treatment of schizoaffective disorder was established in two placebo-controlled, 6-week trials in non-elderly adult subjects who met DSM-IV criteria for schizoaffective disorder, as confirmed by the Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders. In one of these trials, efficacy was assessed in 203 subjects who were assigned to one of two dose levels of INVEGA: 6 mg with the option to reduce to 3 mg (n=105) or 12 mg with the option to reduce to 9 mg (n=98) once daily. In the other study, efficacy was assessed in 211 subjects who received flexible doses of INVEGA (3-12 mg once daily). Both studies included subjects who received INVEGA either as monotherapy or in combination with antidepressants and/or mood stabilizers. Dosing was in the morning without regard to meals. Studies were carried out in the United States, Eastern Europe, Russia, and Asia.

Efficacy was evaluated using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), a validated multi-item inventory composed of five factors to evaluate positive symptoms, negative symptoms, disorganized thoughts, uncontrolled hostility/excitement, and anxiety/depression.

The higher dose group of INVEGA in the 2 dose-level study (12 mg/day with option to reduce to 9 mg/day), and the INVEGA group in the flexible-dose study (dosed between 3 and 12 mg/day, mean modal dose of 8.6 mg/day) were each superior to placebo in the PANSS. In the lower dose group of the 2 dose-level study (6 mg/day with option to reduce to 3 mg/day), INVEGA was not significantly different from placebo as measured by the PANSS.

Taking the results of both studies together, INVEGA improved the symptoms of schizoaffective disorder at endpoint relative to placebo when administered either as monotherapy or in combination with antidepressants and/or mood stabilizers. An examination of population subgroups did not reveal any evidence of differential responsiveness on the basis of gender, age, or geographic region. There were insufficient data to explore differential effects based on race.

## Pharmacokinetic Properties

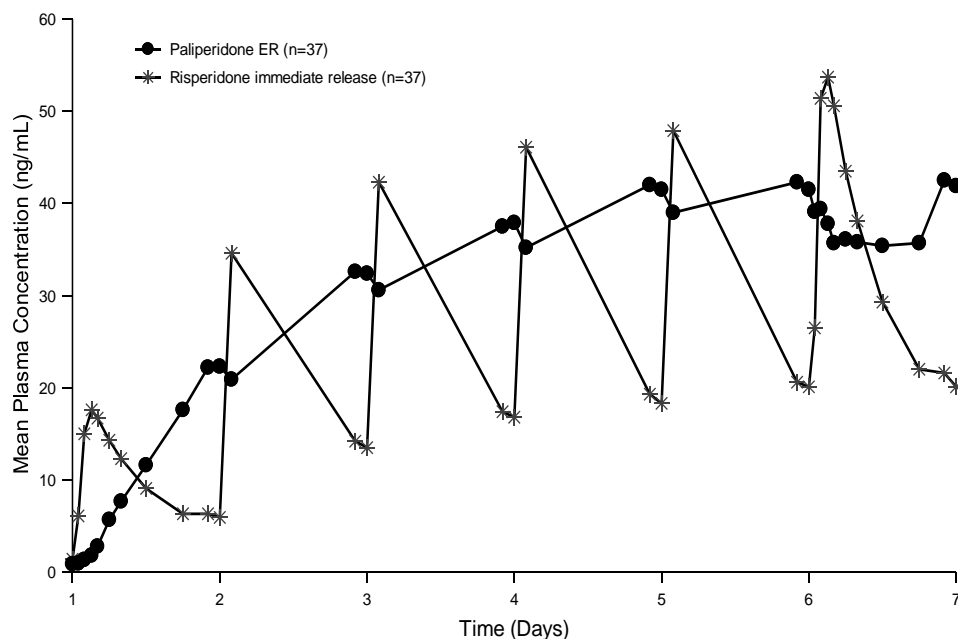
Unless where otherwise stated, the pharmacokinetic information presented in this section are based on data from studies in adults.

The pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration are dose proportional within the recommended clinical dose range (3 to 12 mg).

### Absorption

Following a single dose of INVEGA, the plasma concentrations of paliperidone steadily rise to reach peak plasma concentration ( $C_{max}$ ) in approximately 24 hours after dosing. With once-daily dosing of INVEGA, steady-state concentrations of paliperidone are attained within 4-5 days of dosing in most subjects.

The release characteristics of INVEGA result in minimal peak-trough fluctuations as compared to those observed with immediate-release risperidone. In a study comparing the steady-state pharmacokinetics following once daily administration of 12 mg paliperidone (administered as extended-release [*prolonged-release*] tablets) with 4 mg immediate-release risperidone in schizophrenic subjects, the fluctuation indexes were 38% for paliperidone extended-release [*prolonged-release*] compared to 125% for risperidone immediate-release (see Figure 1).



**Figure 1.** Steady-state concentration profile following administration of 12 mg paliperidone administered as six 2 mg extended-release [*prolonged-release*] tablets once daily for 6 days (paliperidone concentrations are represented) compared with risperidone immediate-release



administered as 2 mg once daily on Day 1 and 4 mg once daily on Days 2 to 6 (paliperidone+risperidone concentrations are represented).

Following administration of INVEGA, the (+) and (-) enantiomers of paliperidone interconvert, reaching an AUC (+) to (-) ratio of approximately 1.6 at steady state. The absolute oral bioavailability of paliperidone following INVEGA administration is 28%.

Following administration of a single 15 mg paliperidone extended-release tablet to healthy subjects, confined to bed for 36 hours, with a standard high-fat/high-caloric meal, the  $C_{max}$  and AUC values increased by 42% and 46%, respectively, compared with administration under fasting conditions. In another study involving healthy ambulatory subjects, the  $C_{max}$  and AUC of paliperidone following administration of a single 12 mg paliperidone prolonged-release tablet with a standard high-fat/high-caloric meal resulted in increases of 60% and 54%, respectively, compared with administration under fasting conditions. Although the presence or absence of food at the time of INVEGA administration may increase or decrease exposure to paliperidone, these changes are not considered clinically relevant. Clinical trials establishing the safety and efficacy of INVEGA were carried out in subjects without regard to the timing of meals (see *Dosage and Administration*).

In the Phase 3 studies of INVEGA tablets in Bipolar I Disorder, median dose-normalized paliperidone plasma concentrations at 8 hours postdose after 6 days of treatment were comparable between fasted subjects and subjects who had consumed a standard continental or high-caloric breakfast between 2 hours before and 1 hour after their medication intake.

### **Distribution**

Paliperidone is rapidly distributed. The apparent volume of distribution is 487 L. The plasma protein binding of paliperidone is 74%. It binds primarily to  $\alpha_1$ -acid glycoprotein and albumin. *In vitro*, high therapeutic concentrations of diazepam (3 mcg/mL), sulfamethazine (100 mcg/mL), warfarin (10 mcg/mL), and carbamazepine (10 mcg/mL) caused a slight increase in the free fraction of paliperidone at 50 ng/mL. These changes are not expected to be of clinical significance.

### **Metabolism and elimination**

One week following administration of a single oral dose of 1 mg immediate-release  $^{14}C$ -paliperidone, 59% of the dose was excreted unchanged into urine, indicating that paliperidone is not extensively metabolized in the liver. Approximately 80% of the administered radioactivity was recovered in urine and 11% in the feces. Four metabolic pathways have been identified *in vivo*, none of which accounted for more than 6.5% of the dose: dealkylation, hydroxylation, dehydrogenation, and benzisoxazole scission. Although *in vitro* studies suggested a role for CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of paliperidone, there is no evidence *in vivo* that these isozymes play a significant role in the metabolism of paliperidone. Despite the large variation in the general population with regard to the ability to metabolize CYP2D6 substrates, population pharmacokinetics analyses indicated no discernible difference on the apparent clearance of paliperidone after administration of INVEGA between extensive metabolizers and poor metabolizers of CYP2D6 substrates. *In vitro* studies using microsomal preparations of heterologous systems indicate that CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A5 are not involved in the metabolism of paliperidone. The terminal elimination half-life of paliperidone is about 23 hours.

## **Special populations**

### ***Adolescents***

Paliperidone systemic exposure in adolescent subjects was comparable to that in adults. In adolescents weighing < 51 kg (< 112 lbs), a 23% higher exposure was observed than in adolescents weighing  $\geq$  51 kg ( $\geq$  112 lbs); this is considered not to be clinically significant. Age alone did not influence the paliperidone exposure.

### ***Elderly***

Data from a pharmacokinetic study in elderly subjects ( $\geq$  65 years of age, n=26) indicated that the apparent steady-state clearance of paliperidone following INVEGA administration was 20% lower compared to that of adult subjects (18-45 years of age, n=28). However, there was no discernable effect of age in the population pharmacokinetic analysis involving schizophrenia subjects after correction of age-related decreases in CrCl.

### ***Renal impairment***

The dose should be reduced in patients with moderate and severe renal impairment (see *Dosage and Administration*). The disposition of paliperidone was studied in subjects with varying degrees of renal function. Elimination of paliperidone decreased with decreasing creatinine clearance (CrCl). Total clearance of paliperidone was reduced in subjects with impaired renal function by 32% in mild (CrCl = 50 to < 80 mL/min), 64% in moderate (CrCl = 30 to < 50 mL/min), and 71% in severe (CrCl = 10 to < 30 mL/min) renal impairment. The mean terminal elimination half-life of paliperidone was 24, 40, and 51 hours in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared with 23 hours in subjects with normal renal function (CrCl  $\geq$  80 mL/min).

### ***Hepatic impairment***

Paliperidone is not extensively metabolized in the liver. In a study in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B), the plasma concentrations of free paliperidone were similar to those of healthy subjects. Paliperidone has not been studied in patients with severe hepatic impairment.

### ***Race***

No dosage adjustment is recommended based on race. Population pharmacokinetics analysis revealed no evidence of race-related differences in the pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration. No differences in pharmacokinetics were observed in a pharmacokinetics study conducted in Japanese and Caucasian subjects.

### ***Gender***

The apparent clearance of paliperidone following INVEGA administration is approximately 19% lower in women than men. This difference is largely explained by differences in lean body mass and creatinine clearance between men and women, as a population pharmacokinetics evaluation revealed no evidence of clinically significant gender-related differences in the pharmacokinetics of paliperidone following INVEGA administration after correction for lean body mass and creatinine clearance.

### ***Smoking status***

Based on *in vitro* studies utilizing human liver enzymes, paliperidone is not a substrate for CYP1A2; smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of

paliperidone. Consistent with these *in vitro* results, population pharmacokinetic evaluation has not revealed any differences between smokers and non-smokers.

## **NON-CLINICAL INFORMATION**

### **Toxicology**

As with other drugs that antagonize dopamine D<sub>2</sub> receptors, paliperidone elevated serum prolactin levels in repeat-dose toxicity studies.

In a 7-week juvenile toxicity study with oral doses of paliperidone of 0.16, 0.63, and 2.5 mg/kg/day, which are 0.12, 0.5, and 1.8 times the maximum recommended human dose of 12 mg/day for adolescents on a mg/m<sup>2</sup> basis, no effects on growth, sexual maturation, and reproductive performance were observed. Doses up to 2.5 mg/kg/day did not impair neurobehavioral development in males and females, except for an effect on learning and memory in female rats treated at 2.5 mg/kg/day. This effect was not observed after discontinuation of treatment.

In a 40-week study in juvenile dogs treated with oral risperidone (which is extensively converted to paliperidone) at doses of 0.31, 1.25, and 5 mg/kg/day, sexual maturation was not adversely affected at 0.31 and 1.25 mg/kg/day. Long bone growth was not affected at 0.31 mg/kg/day; effects were observed at 1.25 and 5 mg/kg/day.

### **Carcinogenicity**

The carcinogenic potential of paliperidone, an active metabolite of risperidone, was assessed based on studies with risperidone conducted in mice and rats. Risperidone was administered at doses up to 10 mg/kg/day for 18 months to mice and for 25 months to rats. There were statistically significant increases in pituitary gland adenomas, endocrine pancreas adenomas, and mammary gland adenocarcinomas. An increase in mammary, pituitary, and endocrine pancreas tumors has been found in rodents after chronic administration of other antipsychotic drugs and is considered to be mediated by prolonged dopamine D<sub>2</sub> antagonism. The relevance of these tumor findings in rodents in terms of human risk is unknown.

### **Mutagenicity**

No evidence of mutagenic potential for paliperidone was found in the Ames reverse mutation test, the mouse lymphoma assay, or the rat micronucleus test.

### **Fertility**

Although paliperidone treatment resulted in prolactin- and CNS-mediated effects, the fertility of male and female rats was not affected. At a maternally toxic dose, female rats showed a slightly lower number of live embryos.

## **PHARMACEUTICAL INFORMATION**

### **List of Excipients**

Inactive ingredients of INVEGA are butyl hydroxytoluene (E321), carnauba wax, cellulose acetate, hydroxyethyl cellulose, hypromellose, iron oxides (E172), polyethylene glycol, polyethylene oxides, povidone, propylene glycol, sodium chloride, stearic acid, and titanium dioxide (E171). The 3 mg tablets also contain lactose monohydrate and triacetin.

## Incompatibilities

None.

## Shelf Life

See expiry date on the outer pack.

## Storage Conditions

Do not store above 30°C. Protect from moisture. Keep out of the sight and reach of children.

## Nature and Contents of Container

Blisters: 7 tablets/strip

- Blisters of 3 mg, 6 mg and 9 mg packed in oriented polyamide (OPA)-aluminum-polyvinyl chloride (PVC)/aluminum push-through child-resistant (CR) layer.

## Instructions for Use and Handling [and Disposal]

No special requirements.

## Manufactured by

Janssen-Cilag Manufacturing LLC., Gurabo, Puerto Rico

## Marketing Authorization Numbers and Date of Authorization

Product name	Marketing Authorization Number	Date of Authorization
INVEGA (EXTENDED-RELEASE TABLETS, 3 MG)	1C 61/53(N)	31 August 2010
INVEGA (EXTENDED-RELEASE TABLETS, 6 MG)	1C 62/53(N)	31 August 2010
INVEGA (EXTENDED-RELEASE TABLETS, 9 MG)	1C 63/53(N)	31 August 2010

## Date of Revision of the Text

15 Jan 2024 (CCDS version 07 April 2020)

## Imported by

Janssen-Cilag Ltd., Bangkok, Thailand

To report Suspected Adverse Reactions, please contact us at [aepqcjacth@its.jnj.com](mailto:aepqcjacth@its.jnj.com)

For any product information, please contact us at [medinfosea@its.jnj.com](mailto:medinfosea@its.jnj.com)