

กรานาด้า 40 มิลลิกรัม ชนิดยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

กรานาด้า 80 มิลลิกรัม ชนิดยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

กรานาด้า 40 มิลลิกรัม ชนิดยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

กรานาด้า 80 มิลลิกรัม ชนิดยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาลำคัญ

กรานาด้า 40 มิลลิกรัม ชนิดยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ในยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 1 เม็ด ประกอบด้วย ลูราซิโดน ไฮโดรคลอไรด์ (lurasidone HCl) 40 มิลลิกรัม

กรานาด้า 80 มิลลิกรัม ชนิดยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ในยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 1 เม็ด ประกอบด้วย ลูราซิโดน ไฮโดรคลอไรด์ (lurasidone HCl) 80 มิลลิกรัม

สำหรับส่วนประกอบทั้งหมด ดูหัวข้อ 6.1

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

กรานาด้า 40 มิลลิกรัม ชนิดยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดรูปกลม นูน เคลือบฟิล์มสีขาว ด้านหนึ่งมีตัวอักษร LU และตัวเลข 40 อีกด้านหนึ่งเรียบ

กรานาด้า 80 มิลลิกรัม ชนิดยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ด รูปรี นูน เคลือบฟิล์มสีเขียวอ่อน ด้านหนึ่งมีตัวอักษร LU และตัวเลข 80 อีกด้านหนึ่งเรียบ

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

ลูราซิโดน มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคจิตเภท

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ผู้ใหญ่

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ 40 มิลลิกรัม วันละครั้ง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเริ่มต้น ช่วงขนาดยาที่มีประสิทธิภาพของลูราซิโดนคือ 40 ถึง 160 มิลลิกรัม วันละครั้ง ลูราซิโดนควรรับประทานพร้อมอาหาร (อย่างน้อย 350 แคลอรี)

ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาลูราซิโดนสำหรับรักษาโรคจิตเภท อาจพิจารณาให้ยาต่อเนื่องโดยใช้ขนาดยาเท่าเดิม

วัยรุ่น

ขนาดเริ่มต้นที่แนะนำคือ 40 มิลลิกรัม/วัน มีการศึกษาลูราซิโดนในผู้ป่วยวัยรุ่นอายุ 13 ถึง 17 ปีที่เป็นโรคจิตเภท ที่ขนาดยา 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม ลูราซิโดนควรรับประทานพร้อมอาหาร

ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

หลังจากการให้ยาขนาด 40 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียวในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องระดับน้อย ปานกลาง และรุนแรง ค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) เพิ่มขึ้น 40%, 92% และ 54% ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟ ($AUC_{[0-\infty]}$) เพิ่มขึ้น 53%, 91% และ 2 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี แนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องระดับกลาง (ค่าการกำจัดของครีเอตินินตั้งแต่ 30 ถึง < 50 มิลลิตร/นาที) และผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องระดับรุนแรง (ค่าการกำจัดของครีเอตินิน < 30 มิลลิตร/นาที) ขนาดยาของผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ควรเกิน 80 มิลลิกรัมต่อวัน

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

มีการศึกษาโดยให้ยาขนาด 20 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียว $AUC_{[0-\infty]}$ เฉลี่ยของลูราซิโดนสูงกว่า 1.5 เท่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อย (Child-Pugh Class A) 1.7 เท่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับกลาง (Child-Pugh Class B) และ 3 เท่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรง (Child-Pugh Class C) เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี C_{max} เฉลี่ยของผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับน้อย กลาง และรุนแรง สูงกว่า 1.3, 1.2 และ 1.3 เท่า ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดี

แนะนำให้มีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับปานกลาง (Child-Pugh Score = 7-9) และระดับรุนแรง (Child-Pugh Score = 10-15) ขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับกลางไม่ควรเกิน 80 มิลลิกรัม/วัน และขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องระดับรุนแรงไม่ควรเกิน 40 มิลลิกรัม/วัน

การใช้ร่วมกับสารที่ยับยั้ง CYP3A4 ที่มีความแรง

ห้ามใช้ลูราซิโดนร่วมกับสารยับยั้ง CYP3A4 ที่มีความแรง (ตัวอย่างเช่น คีโตโคนาโซล คลาริโธรมัยซิน ริโทนาเวียร์ โวริโคนาโซล มิฟีพราดิล เป็นต้น)

หากได้มีการจ่ายลูราซิโดนและได้เพิ่มสารยับยั้ง CYP3A4 ที่มีความแรงปานกลางในการรักษา (ตัวอย่างเช่น ดิลไทอะเซม อะทาซานาเวียร์ อิริโธรมัยซิน ฟลูโคนาโซล เวอราปามิล) ควรลดขนาดยาลูราซิโดนลงครึ่งหนึ่งจากขนาดเริ่มต้น เช่นเดียวกัน หากได้มีการจ่ายสารยับยั้ง CYP3A4 ที่มีความแรงปานกลาง และได้เพิ่มลูราซิโดนในการรักษา ขนาดยาลูราซิโดนสูงสุดที่แนะนำ คือ 80 มิลลิกรัม/วัน

ควรหลีกเลี่ยงเกรปฟรุ้ต และน้ำเกรปฟรุ้ต (ผลไม้ลักษณะคล้ายส้มโอ) ในผู้ป่วยที่ได้รับลูราซิโดน ซึ่งอาจไปยับยั้ง CYP3A4 และเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของลูราซิโดน

การใช้ร่วมกับสารที่เหนี่ยวนำ CYP3A4

ห้ามใช้ลูราซิโดนร่วมกับสารเหนี่ยวนำ CYP3A4 ที่มีความแรง (ตัวอย่าง เช่น ไรแฟมพิน อะวาซิมีบ เซนต์จอห์นเวิร์ต เฟนิโทอิน คาร์บามาเซป็น เป็นต้น) หากใช้ลูราซิโดนร่วมกับสารเหนี่ยวนำ CYP3A4 ที่มีความแรงปานกลาง มีความจำเป็นในการเพิ่มขนาดยาลูราซิโดนเมื่อได้รับการรักษาต่อเนื่อง (7 วันหรือมากกว่า) เมื่อใช้ร่วมกับสารเหนี่ยวนำ CYP3A4

การเปลี่ยนใช้ผลิตภัณฑ์ยารักษาโรคจิต

ได้มีการเก็บข้อมูลในการศึกษาแบบ open-label เพื่อประเมินความคงที่ของการรักษาในการเปลี่ยนยา แต่เป็นข้อมูลในผู้ป่วยโรคจิตเภทเปลี่ยนการใช้ยารักษาโรคจิตชนิดอื่นเป็นลูราซิโดน ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำคือ 40 มิลลิกรัม/วัน ไม่ต้องปรับขนาดยาเริ่มต้น

ประชากรเด็ก

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิผลของลูราซิโดนในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 13 ปี ไม่ได้มีการรวบรวมไว้

ประชากรสูงอายุ

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ การศึกษาลูราซิโดนทางคลินิกในการรักษาโรคจิตเภทยังมีจำนวนของผู้ป่วยอายุ 65 ปีหรือมากกว่า ไม่เพียงพอในการประเมินว่ามีการตอบสนองที่แตกต่างกันหรือไม่จากผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า ในผู้ป่วยโรคจิตเภทสูงอายุ (65 ถึง 85 ปี) ใช้ขนาดยาลูราซิโดน (20 มิลลิกรัม/วัน) เช่นเดียวกับผู้ป่วยอายุน้อย

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ลูราซิโดน ในผู้ป่วยที่แพ้ลูราซิโดน ไฮโดรคลอไรด์ หรือส่วนประกอบอื่นในตำรับ

ห้ามใช้ลูราซิโดน ร่วมกับตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่มีความแรง (ตัวอย่างเช่น คีโตโคนาโซล คลาริโธรมัยซิน ริโทนาเวียร์ โวริโคนาโซล มิปีฟราดิล เป็นต้น) และตัวเหนี่ยวนำ CYP3A4 ที่มีความแรง (ตัวอย่างเช่น ไรแฟมพิน อะวาซิมีบ เซนตัจอห์นเวิร์ต เฟนิโทอิน คาร์บามาเซป็น เป็นต้น)

4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

เพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการของโรคจิตซึ่งมีเหตุสัมพันธ์กับการเป็นโรคสมองเสื่อม (dementia-related psychosis)

ผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการของโรคจิตซึ่งมีเหตุสัมพันธ์กับโรคสมองเสื่อมที่ได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคจิตมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น การเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (เช่น หัวใจล้มเหลว การเสียชีวิตอย่างกะทันหัน) หรือจากการติดเชื้อ (เช่น โรคปอดบวม) ใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมที่พบ Lewy body หรือโรคพาร์กินสัน เนื่องจากมีความเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงมากขึ้น เพิ่มความไวต่อการเกิดอาการ extrapyramidal และสัมพันธ์กับการสูญเสียความรู้ความเข้าใจอย่างถาวร หรือการเสียชีวิต ลูราซิโดนไม่ได้รับการอนุมัติสำหรับการรักษาโรคจิตที่เกี่ยวข้องกับภาวะสมองเสื่อม

กลุ่มอาการนิวโรเล็ปติกที่ร้ายแรง (Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)

มีรายงานพบกลุ่มอาการ Neuroleptic Malignant Syndrome ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต โดยมีอาการ อุณหภูมิร่างกายสูง (hyperthermia) สภาพกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (muscle rigidity) ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานไม่คงที่ (autonomic instability) การเปลี่ยนแปลงของการรู้สติ (altered consciousness) และระดับซีรีรัมครีเอทีนฟอสโฟไคเนส (serum creatine phosphokinase levels) เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาโรคจิตรวมทั้งลูราซิโดนด้วย

ควรมีการจัดการกับ NMS ดังนี้ 1) หยุดยารักษาโรคจิตหรือยาอื่นทันทีที่ไม่มีความจำเป็นในการรักษา 2) ให้การรักษาอย่างเข้มข้น และติดตามเฝ้าระวังทางการแพทย์ 3) หากมีการรักษาที่จำเพาะเจาะจงในการรักษาอาการที่ร้ายแรงที่เกิดร่วม ให้ทำการรักษาทันที ไม่มีข้อตกลงทั่วไปเกี่ยวกับการรักษาหรือยาที่ใช้รักษาที่จำเพาะเจาะจงสำหรับ NMS หลังจากหายจากอาการ NMS แล้ว หากผู้ป่วยจำเป็นต้องรักษาด้วยยาโรคจิตอีก ควรพิจารณาการนำรักษาอีกครั้งอย่างระมัดระวัง เมื่อนำมาใช้อีก ควรติดตามผู้ป่วยอย่างระมัดระวัง เพราะมีรายงานการกลับมาเป็นซ้ำของ NMS

Tardive dyskinesia

Tardive dyskinesia เป็นกลุ่มอาการที่อาจกลับคืนสู่ภาวะปกติไม่ได้ ประกอบด้วยภาวะการเคลื่อนไหวผิดปกติโดยไม่ตั้งใจ (involuntary dyskinesic movements) สามารถเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโรคจิต รวมถึงลูราซิโดน ถึงแม้ว่าความชุกของกลุ่มอาการนี้จะเกิดสูงในผู้สูงอายุ โดยเฉพาะผู้สูงอายุเพศหญิง แต่ไม่สามารถคาดการณ์ได้ว่าจะเกิดในผู้ป่วยคนใด และไม่สามารถบอกได้ว่าคนใดมีความเสี่ยงในการเกิด tardive dyskinesia มาก ควรคำนึงถึงปัญหาที่กล่าวนี้ในการจ่ายลูราซิโดน เพื่อให้มีความเป็นไปได้ต่ำสุดที่จะเกิด tardive dyskinesia ถ้าเกิดอาการแสดง และอาการของ tardive dyskinesia ในผู้ป่วยที่ได้รับลูราซิโดน ควรพิจารณาหยุดยา

Leukopenia, neutropenia และ agranulocytosis

มีรายงานการเกิด leukopenia/neutropenia ระหว่างการรักษาด้วยยาโรคจิต มีรายงานการเกิด agranulocytosis (รายที่เสียชีวิต) ด้วยยาอื่นในกลุ่มนี้ ปัจจัยเสี่ยงที่น่าจะเป็นไปได้ในการเกิด leukopenia/neutropenia ประกอบด้วย มีจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (white blood cell, WBC) อยู่ก่อนการรักษาแล้ว และมีประวัติการใช้ยาที่เหนียวน้ำให้เกิด leukopenia/neutropenia ผู้ป่วยที่มีภาวะ WBC ต่ำอยู่ก่อนการรักษาแล้วหรือมีประวัติการใช้ยาที่เหนียวน้ำ leukopenia/neutropenia ควรได้รับการตรวจนับจำนวนเม็ดเลือดทุกชนิด (complete blood count, CBC) บ่อยๆระหว่างเดือนแรกๆ ที่รับการรักษา และควรหยุดลูราซิโดนเมื่อมีอาการแสดงที่บ่งบอกว่าการลดลงของ WBC เริ่มเกิด ถึงแม้จะไม่ทราบว่าจะมาจากปัจจัยสาเหตุใด ผู้ป่วย neutropenia ควรได้รับการติดตามอย่างรอบคอบ สำหรับอาการไข้ หรืออาการอื่น หรืออาการแสดงว่ามีการติดเชื้อ และให้การรักษาอย่างทันที่ หากเกิดอาการหรืออาการแสดงนั้นบ่งบอกว่าผู้ป่วยเกิด neutropenia ที่รุนแรง (ค่าของเม็ดเลือดขาวที่สมบูรณ์ < 1000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) ควรหยุดลูราซิโดน และติดตามจำนวนเม็ดเลือดขาวจนกระทั่งกลับสู่ภาวะปกติ

การฆ่าตัวตาย

ความเป็นไปได้ของการพยายามฆ่าตัวตาย พบได้ในผู้ป่วยที่ป่วยด้วยอาการโรคจิต ควรดูแลอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ร่วมกับการรักษาด้วยยา การสั่งใช้ยาลูราซิโดน ควรให้จำนวนน้อยที่สุดที่สอดคล้องกับการจัดการกับผู้ป่วยที่ดี เพื่อลดความเสี่ยงของการกินยาเกินขนาด

การเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิก

ระดับน้ำตาลในเลือดสูงและเบาหวาน

มีรายงาน พบระดับน้ำตาลในเลือดสูงในบางกรณีที่รุนแรงและสัมพันธ์กับภาวะ ketoacidosis หรือ hyperosmolar coma หรือการตายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคจิตรุนแรงใหม่ มีความซับซ้อนในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยารักษาโรคจิตรุนแรงใหม่และความผิดปกติของระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด โดยมีความเป็นไปได้ในการเพิ่มความถี่ของเบาหวานในผู้ป่วยจิตเภท และเพิ่มอุบัติการณ์ของเบาหวานในประชากรทั่วไป ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน ในผู้ที่เริ่มใช้ยารักษาโรคจิตรุนแรงใหม่ ควรติดตามผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ ในกรณีที่การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดแย่ง

ไขมันในเลือดสูง

พบระดับความเข้มข้นของโคเลสเตอรอลรวมและไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยารักษาโรคจิตรุนแรงใหม่ ซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละผลิตภัณฑ์ ซึ่งพบได้น้อยถึงน้อยมากในผู้ป่วยที่ได้รับยาลูราซิโดนเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยารักษาโรคจิตเภทอื่นๆ

ภาวะน้ำหนักร่างกายเพิ่ม

ได้มีการสังเกตการณ์ พบภาวะน้ำหนักร่างกายเพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคจิตรุนแรงใหม่ ซึ่งพบได้น้อยถึงน้อยมากในผู้ป่วยที่ได้รับยาลูราซิโดนเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยารักษาโรคจิตเภทอื่นๆ แนะนำให้มีการติดตามทางคลินิกของน้ำหนักร่างกาย

ภาวะระดับโปรแลคตินสูง

เช่นเดียวกับยาอื่นที่ปิดกั้นตัวรับ dopamine D₂ ลูราซิโดนเพิ่มระดับโปรแลคติน

ความดันโลหิตต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ (Orthostatic hypotension) และหมดสติ (Syncope)

ลูราซิโดนอาจเป็นสาเหตุของความดันโลหิตต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ อาจเป็นเพราะการปิดกั้นตัวรับ α_1 -adrenergic ควรใช้ลูราซิโดนอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด (ตัวอย่างเช่น หัวใจล้มเหลว (heart failure) ผู้ที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย (history of myocardial infarction) กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemia) หรือการนำไฟฟ้าหัวใจผิดปกติ (conduction abnormalities) โรคหลอดเลือดสมอง หรือภาวะอื่นๆ ที่มีแนวโน้มจะเกิดความดันโลหิตต่ำในผู้ป่วย (ตัวอย่างเช่น ภาวะร่างกายขาดน้ำ (dehydration) ภาวะที่ร่างกายขาดสารน้ำ (hypovolemia) และได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต) ควรพิจารณาติดตามสัญญาณชีพขณะเปลี่ยนท่าทางหรืออิริยาบถในผู้ป่วยที่มีความเป็นไปได้ในการเกิดความดันโลหิตต่ำ

อาการชัก
เช่นเดียวกับยารักษาโรคจิตอื่น ควรใช้ลูราซิโดนอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติลมชักหรือสภาวะที่มี threshold ของการชักต่ำ ตัวอย่างเช่น สมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's dementia) ความชุกของสภาวะที่ threshold ของการชักต่ำอาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยอายุ 65 ปีหรือมากกว่า

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นหรืออันตรกิริยาอื่นๆ

ผลต่อลูราซิโดน

ลูราซิโดนไม่ได้เป็นยับยั้งของเอนไซม์ CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 หรือ CYP2E1 คาดว่าปฏิกริยาของลูราซิโดนกับยาอื่นที่เป็นตัวยับยั้งหรือตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์เหล่านี้ไม่น่าจะเกิดขึ้น

ลูราซิโคนถูกเมทาโบไลต์ส่วนใหญ่โดย CYP3A4 พบปฏิกิริยาของลูราซิโคนกับตัวยับยั้งหรือตัวเหนี่ยวนำที่มีความแรง และปานกลางของเอนไซม์นี้ (ตารางที่ 1) จึงห้ามใช้ลูราซิโคนร่วมกับตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่มีความแรง (ตัวอย่างเช่น คีโตโคนาโซล คลาริโทรมัยซิน ริโทนาเวียร์ โวริโคนาโซล มิฟีพราดิล เป็นต้น) หรือตัวเหนี่ยวนำ CYP3A4 ที่มีความแรง (ตัวอย่างเช่น ไรแฟมพิน อะวาซิมีบ เซนต์จอห์นเวิร์ต เฟนิโทอิน คาร์บามาเซปิน เป็นต้น)

หมายเหตุ: ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาลูราซิโคนเมื่อใช้ร่วมกับลิเทียม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 สรุปผลของการใช้ยาร่วมในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับลูราซิโคน หรือผู้ป่วยโรคจิตเภท					
ยาที่ได้รับพร้อมกัน	ตารางการให้ยา		ผลของลูราซิโคนต่อเภสัชจลนศาสตร์		ข้อเสนอแนะ
	ยาที่ได้รับพร้อมกัน	ลูราซิโคน	C _{max}	AUC	
คีโตโคนาโซล (ตัวยับยั้ง CYP3A4 ที่แรง)	400 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 7 วัน	10 มิลลิกรัม ครั้งเดียว	เพิ่ม 6.8 เท่า	เพิ่ม 9.3 เท่า	มีข้อห้ามใช้ร่วมกับลูราซิโคน
ดิลไทอะเซม (ตัวยับยั้ง CYP3A4 ปานกลาง)	200 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 5 วัน	20 มิลลิกรัม ครั้งเดียว	เพิ่ม 2.1 เท่า	เพิ่ม 2.2 เท่า	หากมีการใช้ร่วมกัน ไม่ควรใช้ลูราซิโคนเกิน 80 มิลลิกรัมต่อวัน
ไรแฟมพิน (ตัวเหนี่ยวนำ CYP3A4 ที่แรง)	600 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 8 วัน	40 มิลลิกรัม ครั้งเดียว	ลดลง 85%	ลดลง 82-83%	มีข้อห้ามใช้ร่วมกับลูราซิโคน
ลิเทียม	600 มิลลิกรัม/วัน ละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 8 วัน	120 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 8 วัน	92% ^a	107% ^a	ไม่มีการปรับขนาดยาลูราซิโคน

^a อัตราส่วนของค่าเฉลี่ยกำลังสองน้อยสุดเรขาคณิต (ลูราซิโคน + ลิเทียม/ลูราซิโคน)

ผลของการให้ยาร่วมกัน

ดิลไทอะเซม (สารตั้งต้น พี-ไกลโคโปรตีน)

ที่สภาวะระดับยาลูราซิโคนในเลือดคงที่ การให้ลูราซิโคน (120 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับดิลไทอะเซม (0.25 มิลลิกรัม) เพียงครั้งเดียว ดิลไทอะเซมมีค่า C_{max} และ AUC₍₀₋₂₄₎ เพิ่มขึ้นโดยประมาณ 9% และ 13% ตามลำดับ เปรียบเทียบกับการให้ดิลไทอะเซมเดี่ยวๆ ไม่ต้องปรับขนาดของดิลไทอะเซมเมื่อให้ร่วมกับลูราซิโคน

ลิเทียม

ที่สภาวะระดับยาในเลือดคงที่ การให้ลูราซิโคน (120 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับลิเทียม (1200 มิลลิกรัมต่อวัน) จะได้ค่า C_{max} ของลิเทียมเทียบเท่ากับค่าเฉลี่ยที่วันที่ 4 (0.65 มิลลิโมลต่อลิตร) และวันที่ 8 (0.75 มิลลิโมลต่อลิตร)

ลิตร) และระดับยาในเลือดของลิเทียมจะยังคงอยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษา (0.6 ถึง 1.2 มิลลิโมลต่อลิตร) ไม่ต้องปรับขนาดของลิเทียมเมื่อให้ร่วมกับลูราซิโดน

ไมคาโซแลม (ยับยั้งของ CYP3A4)

ที่สภาวะระดับยาในเลือดของลูราซิโดนครั้งที่ การให้ลูราซิโดน (120 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับไมคาโซแลม 5 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียว ส่งผลให้ค่า C_{max} และ $AUC_{(0-24)}$ ของไมคาโซแลมเพิ่มขึ้น โดยประมาณ 21% และ 44% ตามลำดับ เปรียบเทียบกับการให้ไมคาโซแลมเดี่ยว ไม่ต้องปรับขนาดของไมคาโซแลมเมื่อให้ร่วมกับลูราซิโดน

ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน (เอสโตรเจนและ โปรเจสโตโรน)

ที่สภาวะระดับยาในเลือดของลูราซิโดนครั้งที่ การให้ลูราซิโดน (40 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทาน ที่ประกอบด้วย เอททินิลเอสตราไดโอดและนอร์เจสทิเมต ส่งผลให้มีค่า $AUC_{(0-24)}$ และ C_{max} ของเอททินิลเอสตราไดโอดและนอร์เอลเจสโตรมิน เทียบเท่ากับการให้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานเดี่ยวๆ และการให้ลูราซิโดนร่วมกับยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อระดับ sex hormone binding globulin ไม่ต้องปรับขนาดของยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดรับประทานเมื่อให้ร่วมกับลูราซิโดน

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การให้ยาในสตรีมีครรภ์

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาที่มีการควบคุมที่ดีพอในสตรีมีครรภ์ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยแจ้งให้แพทย์ทราบถ้าเกิด ตั้งครรภ์ หรือตั้งใจจะตั้งครรภ์ระหว่างได้รับการรักษาด้วยลูราซิโดน ควรใช้ลูราซิโดนในหญิงตั้งครรภ์ก็ต่อเมื่อประโยชน์ที่อาจจะได้รับจากการรักษามีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นต่อเด็กในครรภ์เท่านั้น เด็กแรกเกิดที่ได้สัมผัสยารักษาโรคจิตระหว่างที่แม่ตั้งครรภ์ในไตรมาสที่สามมีความเสี่ยงที่จะเกิด extrapyramidal และ/หรือ withdrawal symptoms หลังการคลอด มีรายงานการเกิด ภาวะสับกระส่าย การดึงตัวของกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น (hypertonia) ความตึงตัวของกล้ามเนื้อลดลง (hypotonia) สัน ซึม สภาวะหายใจลำบาก (respiratory distress) และความผิดปกติของการดูดนม ในเด็กแรกเกิด อาการแทรกซ้อนเหล่านี้มีความรุนแรงที่แตกต่างกัน บางอาการสามารถหายได้เอง ในบางกรณีต้องการการดูแลรักษาแบบผู้ป่วยภาวะวิกฤต และต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน

สตรีระหว่างให้นมบุตร

แม้ว่าลูราซิโดนถูกขับออกทางน้ำนมมาระหว่างการให้นม แต่ยังไม่สามารถบอกได้ว่าลูราซิโดน หรือเมทาโบไลต์ถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ การให้หญิงที่ได้รับลูราซิโดนเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเองควรพิจารณาให้ก็ต่อเมื่อประโยชน์ที่อาจจะได้รับจากการรักษามากกว่าความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นต่อเด็กเท่านั้น

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

เช่นเดียวกับยารักษาโรคจิตอื่น ลูราซิโดนมีผลทำให้การตัดสินใจ ความคิด หรือ ทักษะการเคลื่อนไหวแย่ง ผู้ป่วยควรระมัดระวังเกี่ยวกับการใช้หรือทำงานด้วยเครื่องจักรกลที่เป็นอันตรายรวมทั้งยานพาหนะ จนกว่าจะทราบว่า การรักษาด้วยลูราซิโดนไม่ส่งผลกระทบต่อความสามารถที่เกี่ยวข้องกับกิจกรรมเหล่านี้

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

การศึกษาทางคลินิกได้ประเมินความปลอดภัยของลูราซิโดนขนาด 20 มิลลิกรัม 40 มิลลิกรัม 80 มิลลิกรัม 120 มิลลิกรัม และ 160 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยจิตเภทที่ได้รับการรักษาจนถึง 52 สัปดาห์

โรคจิตเภทในผู้ใหญ่

การศึกษาระยะสั้น

จากการศึกษาระยะสั้นแบบควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วยโรคจิตเภทที่ได้รับลูราซิโดนขนาดตั้งแต่ 20 ถึง 160 มิลลิกรัม/วัน (n = 1508)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด (อุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 5% และอย่างน้อยสองเท่าของอัตราที่เกิดในกลุ่มได้รับยาหลอก) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลูราซิโดน คือ ง่วงนอน (somnolence) ภาวะนั่งไม่ติด คลื่นไส้ และ parkinsonism

อาการไม่พึงประสงค์สัมพันธ์กับการใช้ลูราซิโดน (อุบัติการณ์ 2% หรือมากกว่า ร้อยละที่ใกล้เคียงที่สุด และอุบัติการณ์ของลูราซิโดนมากกว่ายาหลอก) ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างการรักษาแบบเฉียบพลัน (จนถึง 6 สัปดาห์ในผู้ป่วยจิตเภท) ได้แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ 2% หรือมากกว่า ของผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยลูราซิโดนและมีอุบัติการณ์การเกิดมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคจิตเภทระยะสั้น		
แบ่งตามอวัยวะหรือ Dictionary-derived term	ร้อยละของผู้ป่วยที่รายงานการเกิดปฏิกิริยา	
	ยาหลอก (N=708)	ลูราซิโดน (N=1508)
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้		
คลื่นไส้	5	10
อาเจียน	6	8
อาหารไม่ย่อย	5	6
การหลั่งน้ำลายมากเกินไป (salivary hypersecretion)	<1	2
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อโครงร่างและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		
ปวดหลัง	2	3
ความผิดปกติของระบบประสาท		
ง่วงนอน (somnolence)*	7	17
อาการนั่งไม่ติด (akathisia)	3	13
Parkinsonism**	5	10
เวียนศีรษะ	2	4
Dystonia***	<1	5

ความผิดปกติของจิตประสาท		
นอนไม่หลับ (insomnia)	8	10
กระวนกระวาย (agitation)	4	5
วิตกกังวล (anxiety)	4	5
กระสับกระส่าย (restlessness)	1	2

หมายเหตุ: ตัวเลขบ่งชี้ให้เต็มที่ใกล้เคียงที่สุด

*Somnolence ประกอบด้วยนิยามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: อาการนอนเกิน (hypersomnia) ง่วงนอนมากกว่าปกติในตอนกลางวัน (hypersomnolence) sedation และ somnolence

**Parkinsonism ประกอบด้วยนิยามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: อาการเคลื่อนไหวช้า (bradykinesia) การแข็งเกร็ง (cogwheel rigidity) น้ำลายไหล (drooling) extrapyramidal disorder เคลื่อนไหวน้อย (hypokinesia) กล้ามเนื้อมีสภาพแข็งเกร็ง (muscle rigidity) พาร์กินสัน (parkinsonism) การเคลื่อนไหวที่ช้ากว่าปกติ (psychomotor retardation) และสั่น (tremor)

***Dystonia ประกอบด้วยนิยามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: อาการบิดเกร็งกระตุกของกล้ามเนื้อ (dystonia) ตาจ้องเหม็งและเหลือบขึ้นไปค้างอยู่จนไม่เห็นตาดำ (oculogyric crisis) อาการเกร็งที่ใบหน้าและขากรรไกร (oromandibular dystonia)

การศึกษาระยะยาว

การศึกษาระยะยาว (≥ 28 สัปดาห์) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคจิตเภท (N=768) ที่ได้รับลูราซิโดน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด ($\geq 10\%$) ในผู้ป่วยที่ได้รับลูราซิโดนคือ ง่วงนอน (somnolence) นอนไม่หลับ ภาวะนั่งไม่ติด และคลื่นไส้

อาการไม่พึงประสงค์อื่นที่พบได้ในระหว่างการประเมินลูราซิโดนก่อนออกสู่ตลาด

รายการของอาการไม่พึงประสงค์ที่รายงาน โดยผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลูราซิโดนวันละหลายครั้ง ขนาดมากกว่า 20 มิลลิกรัมวันละครั้งจากฐานข้อมูลก่อนออกสู่ตลาดในผู้ป่วยโรคจิตเภท 2905 คน อาการไม่พึงประสงค์ที่ไ้ระบุไว้เหล่านั้นมีความสำคัญทางคลินิก รวมทั้งอาการไม่พึงประสงค์นั้นมีความเป็นไปได้ที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือปัจจัยอื่น อาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุไว้ในตารางที่ 2 หรือปรากฏที่อื่นในฉลากของลูราซิโดนไม่ได้นำมารวม ถึงแม้ว่ารายงานอาการไม่พึงประสงค์ได้เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยลูราซิโดน อาการไม่พึงประสงค์เหล่านั้นอาจไม่ได้มีสาเหตุจากยา

ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ได้แบ่งกลุ่มตามอวัยวะและระบุเรียงลำดับรายการลดลงตามความบ่อย ตามคำนิยามนี้: อาการเหล่านั้นเกิดขึ้นอย่างน้อยที่สุด 1/100 ในผู้ป่วย (พบบ่อย) (เฉพาะอาการที่ไม่ได้ระบุไว้ในตารางผลจากการศึกษา placebo-controlled ปรากฏในรายการนี้) อาการเหล่านั้นเกิดขึ้น 1/100 ถึง 1/1000 ในผู้ป่วย (พบไม่บ่อย) อาการเหล่านั้นเกิดขึ้นน้อยกว่า 1/1000 ในผู้ป่วย (พบน้อย)

- ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง (Blood and lymphatic system disorders): พบไม่บ่อย: โลหิตจาง (anemia)
- ความผิดปกติของหัวใจ (Cardiac disorders): พบบ่อย: หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ (tachycardia); พบไม่บ่อย: AV block 1st degree ปวดเค้นอก (angina pectoris) หัวใจเต้นช้า (bradycardia)
- ความผิดปกติของหูและ labyrinth (Ear and labyrinth disorders) พบไม่บ่อย: เวียนศีรษะแบบบ้านหมุน (vertigo)
- ความผิดปกติของระบบตา: พบบ่อย: ตามัว (blurred vision)
- ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารและลำไส้ (Gastrointestinal disorder): พบบ่อย: ปวดในช่องท้อง (abdominal pain) ท้องร่วง (diarrhea); พบไม่บ่อย: กลืนลำบาก (dysphagia) ภาวะอาหารอักเสบ (gastritis)
- ความผิดปกติทั่วไปและความผิดปกติในบริเวณที่บริหารยา (General disorders and administrative site conditions): พบน้อย: เสียชีวิตอย่างกะทันหัน (sudden death)
- ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ: พบบ่อย: ครีเอตินฟอสโฟไคนีส (CPK) เพิ่มขึ้น
- ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ (Metabolism and nutritional system disorders): พบบ่อย: ความอยากอาหารลดลง (decreased appetite)
- ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Musculoskeletal and connective tissue disorders): พบน้อย: ภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis)
- ความผิดปกติของระบบประสาท (Nervous system disorders): พบไม่บ่อย: โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident) พูดไม่ชัด (dysarthria)
- ความผิดปกติทางจิตประสาท (Psychiatric disorders): พบไม่บ่อย: ผันผวนผิดปกติ (abnormal dreams) ภาวะตื่นตระหนก (panic attack) ความผิดปกติด้านการนอน (sleep disorder)
- ความผิดปกติของไตและปัสสาวะ (Renal and urinary disorders): พบไม่บ่อย: ปัสสาวะลำบาก (dysuria); พบน้อย: ไตวาย (renal failure)
- ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม (Reproductive system and breast disorders): พบไม่บ่อย: ประจำเดือนไม่มา (amenorrhea) ปวดประจำเดือน (dysmenorrhea); พบน้อย: เต้านมขยาย (breast enlargement) เจ็บหน้าอก (breast pain) มีน้ำนมไหลโดยไม่ได้ตั้งครรภ์ (galactorrhea) การหย่อนสมรรถภาพทางเพศ (erectile dysfunction)
- ความผิดปกติของระบบผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง (Skin and subcutaneous tissue disorders): พบบ่อย: ผื่น (rash) คัน (pruritus); พบน้อย: ภาวะที่มีการบวมในชั้นลึกของหนังแท้ ชั้นใต้ผิวหนัง และใต้เยื่อเมือกต่างๆ เนื่องจากมีของเหลวรั่วออกมาจากหลอดเลือด (angioedema)
- ความผิดปกติของหลอดเลือด (Vascular Disorders): พบบ่อย: ความดันเลือดสูง

วัยรุ่น

การศึกษาระยะสั้น

จากการศึกษาระยะสั้นแบบควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้ป่วยโรคจิตเภทวัยรุ่นที่มีอายุ 13-17 ปี ที่ได้รับลูราซิโดนขนาดตั้งแต่ 40 ถึง 120 มิลลิกรัม/วัน (n = 326) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด (อุบัติการณ์มากกว่าหรือเท่ากับ 5% และอย่างน้อยสองเท่าของอัตราที่เกิดในกลุ่มได้รับยาหลอก) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลูราซิโดน คือ ง่วงนอน (somnia) คลื่นไส้ ภาวะนั่งไม่ติด และอาเจียน อาการไม่พึงประสงค์สัมพันธ์กับการใช้ลูราซิโดน (อุบัติการณ์ 2% หรือมากกว่า ร้อยละที่ใกล้เคียงที่สุด และอุบัติการณ์ของลูราซิโดนมากกว่ายาหลอก) ซึ่งเกิดขึ้นระหว่าง การรักษาแบบเฉียบพลัน (จนถึง 6 สัปดาห์ ในผู้ป่วยจิตเภทวัยรุ่น) ได้แสดงในตารางที่ 3

แบ่งตามอวัยวะหรือ Dictionary-derived term	ร้อยละของผู้ป่วยที่รายงานการเกิดปฏิกิริยา	
	ยาหลอก (N=112)	ลูราซิโดน (N=214)
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้		
คลื่นไส้	3	14
อาเจียน	2	8
ท้องเสีย	<1	4
ปากแห้ง	0	2
การติดเชื้อและการติดเชื้อที่บุกรุกเข้าร่างกาย		
การติดเชื้อไวรัส	<1	2
ความผิดปกติของระบบประสาท		
ง่วงนอน (somnia)*	7	15
อาการนั่งไม่ติด (akathisia)	2	9
เวียนศีรษะ	<1	5
หมายเหตุ: ตัวเลขพิเศษให้เต็มที่ใกล้เคียงที่สุด		
* Somnolence ประกอบด้วยนิยามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์: อาการนอนเกิน (hypersomnia) sedation และ somnolence		

ประสบการณ์หลังออกจำหน่าย

พบภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) (เกิดขึ้นอย่างน้อย 1/100 ในผู้ป่วย) และภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (เกิดขึ้น 1/100 ถึง 1/1000 ในผู้ป่วย) ระหว่างการใช้ยาลูราซิโดนหลังจากได้รับอนุมัติ

ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) ประกอบด้วยอาการแสดง เช่น คอบวม (throat swelling) ลิ้นบวม (tongue swelling) ผื่นลมพิษ (urticarial) หรืออาการของหลอดเลือดออกจากหลอดเลือด (angioedema) ภาวะภูมิไวเกินอาจมีอาการทางผิวหนังอย่างรุนแรงร่วมด้วย เช่น ผิวหนังอักเสบมีตุ่มน้ำ (dermatitis bullous) ผื่นนูนแดง (rash maculopapular) ผื่นผิวหนัง (skin eruption) และผิวหนังลอกเป็นสะเก็ด (skin exfoliation)

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ข้อมูลการได้รับยาเกินขนาดมีจำกัด ยังไม่มีการยืนยันถึงขนาดยาที่ก่อให้เกิดพิษ

เช่นเดียวกับยารักษาโรคจิตรุ่นใหม่อื่นๆ ที่สามารถก่อให้เกิด extrapyramidal effects ยา lurasidone ปิดกั้นฤทธิ์ alpha-1-adrenergic ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดความดันโลหิตต่ำและอาการทางระบบไหลเวียนโลหิตอื่น ๆ มีประสบการณ์จำกัดเกี่ยวกับความเป็นพิษระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง มีรายงานการเกิดอาการง่วงซึม/ง่วง, อาเจียน, หัวใจเต้นเร็ว, ความดันโลหิตสูง, ความดันโลหิตต่ำ, การรบกวนการนำสัญญาณไฟฟ้า, dystonia และ ataxia

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความเป็นพิษรุนแรงของ lurasidone การให้ยาเกินขนาดอย่างรุนแรงอาจทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ และสภาวะทางจิตถูกรบกวน

การรักษา

ยังไม่มียาแก้พิษที่จำเพาะต่อลูราซิโดน ดังนั้น ในกรณีที่ได้รับยาเกินขนาด ให้การดูแลแบบประคับประคองที่เหมาะสม และมีการดูแลติดตามอย่างใกล้ชิด จนกระทั่งผู้ป่วยกลับสู่สภาวะปกติ

ควรเริ่มต้นติดตามการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดทันที รวมทั้งติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างต่อเนื่อง เพื่อประเมินโอกาสการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หากผู้ป่วยรับการรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะด้วย ไดโซไพราไมด์ (disopyramide) โพรเคนาไมด์ (procainamide) และควินิดีน (quinidine) ร่วมกันได้รับลูราซิโดนเกินขนาดอย่างเฉียบพลัน ตามทฤษฎีอาจนำไปสู่อันตรายคือเสริมการเกิด prolonged QT interval เช่นเดียวกัน คุณสมบัติของ alpha-blocking ของ bretteium อาจเพิ่มปัญหาการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อให้ร่วมกับลูราซิโดน

ควรได้รับการรักษาความดันโลหิตต่ำและระบบไหลเวียนเลือดล้มเหลว (circulatory collapse) ที่เหมาะสม ไม่ควรใช้โอปิอีนเฟรินและโดปามีน หรือยาในกลุ่ม sympathomimetic อื่นที่มีฤทธิ์กระตุ้น beta-adrenergic เพราะฤทธิ์การกระตุ้น beta อาจทำให้ภาวะความดันโลหิตต่ำจากการที่ลูราซิโดนเหนี่ยวนำ alpha blockade เกิดมากขึ้น ในกรณีที่เกิด extrapyramidal symptoms ที่รุนแรง ควรให้ยาด้านโคลิเนอร์จิก

ควรพิจารณาการล้างท้อง (หลังจากการใส่ท่อช่วยหายใจถ้าผู้ป่วยหมดสติ) และให้รับประทานผงถ่านร่วมกับยาระบาย มีความเป็นไปได้ของความหมดความรู้สึก (obtundation) ชัก หรือ ภาวะการหดเกร็งของกล้ามเนื้อโดยอยู่นอกเหนือการควบคุมของจิตใจ (dystonic reaction) ที่ศีรษะและคอเมื่อได้รับยาเกินขนาด อาจเพิ่มความเสี่ยงของการสำลักเมื่อทำให้อาเจียน (aspiration with induced emesis)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ประสิทธิผลของลูราซิโดนในโรคจิตเภทเกิดจากการปิดกั้นตัวรับทั้ง central dopamine Type 2 (D_2) และ serotonin Type 2 ($5-HT_{2A}$) ร่วมกัน

การศึกษาการจับกับตัวรับในหลอดทดลองพบว่า ลูราซิโดนปิดกั้นด้วยความชอบจับสูง (high affinity) กับตัวรับ dopamine D_2 ($K_i = 0.994$ นาโนโมลาร์) และ 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) $5-HT_{2A}$ ($K = 0.470$ นาโนโมลาร์) และ $5-HT_7$ ($K_i = 0.495$ นาโนโมลาร์)

ปิดกั้นด้วยความชอบจับปานกลาง (moderate affinity) กับตัวรับ α_{2C} adrenergic ($K_i = 10.8$ นาโนโมลาร์) กระตุ้นได้บางส่วนที่ตัวรับ serotonin $5-HT_{1A}$ ($K_i = 6.38$ นาโนโมลาร์) ปิดกั้นตัวรับที่ α_{2A} ($K_i = 40.7$ นาโนโมลาร์) และ α_1 ($K_i = 47.9$ นาโนโมลาร์) adrenergic

ลูราซิโดนยับยั้งเล็กน้อยหรือไม่มีความชอบจับ (no affinity) กับตัวรับ histamine H_1 และ muscarinic M_1 ($IC_{50} > 1,000$ นาโนโมลาร์)

คาดว่าจากความสามารถในการปิดกั้น serotonin ที่เพิ่มเข้ามา จากเดิมที่ปิดกั้น dopamine (กลไกของยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม) ส่งผลให้อาการทางลบดีขึ้น และลดอุบัติการณ์ของ extrapyramidal side effects เมื่อเทียบกับยารักษาโรคจิตกลุ่มเดิม

โรคจิตเภท

ผู้ใหญ่

การศึกษาระยะสั้น

สำหรับประสิทธิผลของลูราซิโดนในการรักษาโรคจิตเภทได้มีการศึกษายืนยันใน 5 การศึกษาระยะสั้น (6 สัปดาห์) การศึกษาแบบมีการควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วยผู้ใหญ่ซึ่งใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตามระบบ DSM-IV สำหรับโรคจิตเภท มีการรวมกลุ่มควบคุมด้วยยาออกฤทธิ์ (โอแลนซาปีน หรือ คิวไทอะปีน) ใน 2 การศึกษา เพื่อประเมินความไวของการทดสอบ

เครื่องมือหลายชนิดที่ถูกใช้ในการประเมินอาการแสดงและอาการทางจิตในการศึกษาเหล่านี้:

1. การประเมินอาการทางบวกและทางลบ (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS), เป็น a multi-item inventory ของจิตพยาธิวิทยาทั่วไปที่ใช้ในการประเมินผลของยารักษาโรคจิตเภท คะแนนรวมของ PANSS อาจอยู่ในช่วง 30 ถึง 210
2. การประเมินอาการทางจิตแบบ BPRSd (Brief Psychiatric Rating Scale derived) ดัดแปลงจาก PANSS เป็น a multi-item inventory ส่วนใหญ่มุ่งเน้นอาการทางบวกของโรคจิตเภท ขณะที่การประเมินอาการทางจิตแบบ PANSS ครอบคลุมรวมอาการทางบวก ทางลบ และอาการอื่นๆ ของโรคจิตเภท คะแนนของ BPRSd อาจอยู่ในช่วง 18-126
3. การประเมินอาการทางจิตแบบ CGI-S (The Clinical Global Impression severity scale) (clinician-rated scale) ซึ่งประเมินภาวะความเจ็บป่วยปัจจุบันในอาสาสมัครโดยระดับคะแนน 1-7

จุดยุติซึ่งสัมพันธ์กับแต่ละเครื่องมือคือการเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวมจากค่าเมื่อเริ่มต้นสิ้นสุด ณ สัปดาห์ที่ 6 การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ได้ใช้เทียบกับการเปลี่ยนแปลงของยาหลอกสำหรับยาและกลุ่มควบคุม ผลการศึกษาตาม (ตารางที่ 4):

1. ในการศึกษา 6 สัปดาห์ เป็นการศึกษาแบบมีการควบคุมด้วยยาหลอก (N=145) ให้ลูราซิโดนขนาดคงที่สองขนาด (40 หรือ 120 มิลลิกรัม/วัน) ลูราซิโดนทั้งสองขนาดมีความเหนือกว่ายาหลอก เมื่อมีอาการจากแบบประเมินทางจิตแบบ BPRSd และ CGI-S สูงกว่ากลุ่มยาหลอก
2. ในการศึกษา 6 สัปดาห์ เป็นการศึกษาแบบมีการควบคุมด้วยยาหลอก (N=180) ให้ลูราซิโดนขนาดคงที่ (80 มิลลิกรัม/วัน) ที่จุดยุติ ลูราซิโดนมีความเหนือกว่ายาหลอก เมื่อมีอาการจากแบบประเมินทางจิตแบบ BPRSd และ CGI-S
3. ในการศึกษา 6 สัปดาห์ เป็นการศึกษาแบบมีการควบคุมด้วยยาหลอกและยาออกฤทธิ์ (N=473) ให้ลูราซิโดนขนาดคงที่สองขนาด (40 หรือ 120 มิลลิกรัม/วัน) และกลุ่มควบคุมด้วยยาออกฤทธิ์ (โอแลนซาปีน) ที่จุดยุติลูราซิโดนทั้งสองขนาด และกลุ่มควบคุมด้วยยาออกฤทธิ์ มีคะแนนจากการใช้แบบประเมินทางจิตแบบ PANSS และ CGI-S เหนือกว่ากลุ่มยาหลอก
4. ในการศึกษา 6 สัปดาห์ เป็นการศึกษาแบบมีการควบคุมด้วยยาหลอก (N=489) ให้ลูราซิโดนขนาดคงที่สามขนาด (40, 80 และ 120 มิลลิกรัม/วัน) ที่จุดยุติ ลูราซิโดนขนาด 80 มิลลิกรัมต่อวันเท่านั้นมีคะแนนจากการใช้แบบประเมินทางจิตแบบ PANSS และ CGI-S เหนือกว่ากลุ่มยาหลอก
5. ในการศึกษา 6 สัปดาห์ เป็นการศึกษาแบบมีการควบคุมด้วยยาหลอกและยาออกฤทธิ์ (N=482) ให้ลูราซิโดนขนาดคงที่สองขนาด (80 หรือ 160 มิลลิกรัม/วัน) และกลุ่มควบคุมด้วยยาออกฤทธิ์ (คิวไทอะปีน เอ็กซ์อาร์) ที่จุดยุติ ลูราซิโดนทั้งสองขนาดและกลุ่มควบคุมด้วยยาออกฤทธิ์ มีคะแนนจากการใช้แบบประเมินทางจิตแบบ PANSS และ CGI-S เหนือกว่ากลุ่มยาหลอก

การศึกษาที่	จุดยุติปฐมภูมิ	ค่าเฉลี่ยกำลังสองน้อยสุด (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน) ความแตกต่างจากยาหลอกในการเปลี่ยนแปลงในเบสไลน์					
		ลูราซิโดน				โอแลนซาปีน	คิวไทอะปีน เอ็กซ์อาร์
		40 มิลลิกรัมต่อวัน	80 มิลลิกรัมต่อวัน	120 มิลลิกรัมต่อวัน	160 มิลลิกรัมต่อวัน	15 มิลลิกรัมต่อวัน	600 มิลลิกรัมต่อวัน
1	BPRSd	-5.6* (2.1)	-	-6.7* (2.2)	-	-	-
2	BPRSd	-	-4.7* (1.8)	-	-	-	-
3	PANSS	-9.7*	-	-7.5*	-	-12.6 [#]	-

		(2.9)		(3.0)		(2.8)	
4	PANSS	-2.1 (2.5)	-6.4* (2.5)	-3.5 (2.5)	-	-	-
5	PANSS	-	-11.9* (2.6)	-	-16.2* (2.5)	-	-17.5# (2.6)
<p>* p-value ที่ปรับแล้ว ≤ 0.05 # p-value ที่ไม่ได้ปรับ ≤ 0.05 ^αค่าเฉลี่ยกำลังสองน้อยสุด (ความคลาดเคลื่อนน้อยสุด) BPRSd: Brief Psychiatric Rating Scale derived; PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale</p>							

การศึกษาระยะยาว

สำหรับการประเมินประสิทธิผลของลูราซิโดนในการรักษาโรคจิตเภทในระยะยาวได้มีการศึกษาขั้นต้นใน 2 การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยผู้ใหญ่

การศึกษาแรกเป็นการศึกษาแบบสุ่มออก ปกปิดสองด้าน ควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้ป่วยอายุ 18 ถึง 75 ปี ที่มีอาการเฉียบพลันของโรคจิตเภท ผู้ป่วยรวม 676 คน เข้าสู่การศึกษาลูราซิโดน แบบไม่ปกปิด ในระยะอาการคงที่ (stabilization phase) (อย่างน้อย 12 สัปดาห์ และอย่างมาก 24 สัปดาห์) ผู้ป่วยรวม 285 คนสิ้นสุดการศึกษาระยะไม่ปกปิดตามเกณฑ์ของ clinical stability และถูกสุ่มเพื่อเข้าสู่ระยะปกปิดสองด้าน (สูงสุด 28 สัปดาห์) โดยผู้ป่วยได้รับลูราซิโดน 40 หรือ 80 มิลลิกรัม/วัน หรือยาหลอก ผู้ป่วยที่รักษาด้วยลูราซิโดน มีระยะเวลาที่จะกลับเป็นซ้ำช้ากว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก อีกการศึกษาหนึ่งเป็นเวลา 12 เดือน เป็นการศึกษาระยะปกปิดสองด้าน มีกลุ่มคู่ขนาน และควบคุมด้วยยาออกฤทธิ์ (คิวไทอะปีน เอ็กซ์อาร์) ในผู้ป่วยโรคจิตเภท อายุ 18 ถึง 75 ปี ผู้ป่วยทั้งหมด 218 คน ได้รับลูราซิโดน (40, 80, 120 หรือ 160 มิลลิกรัม/วัน) หรือคิวไทอะปีน เอ็กซ์อาร์ (200, 400, 600 หรือ 800 มิลลิกรัม/วัน) ขนาดใดขนาดหนึ่ง ได้นำมารวมในการวิเคราะห์ความไม่ด้อยกว่ากัน (non-inferiority analysis) แสดงให้เห็นว่าเวลาที่จะกลับเป็นซ้ำจากการใช้ยาลูราซิโดนไม่ด้อยกว่าคิวไทอะปีน เอ็กซ์อาร์

วัยรุ่น

สำหรับประสิทธิผลของลูราซิโดนในการรักษาโรคจิตเภทในผู้ป่วยวัยรุ่น (อายุ 13 ถึง 17 ปี) ได้มีการประเมินใน 1 การศึกษาระยะสั้น (6 สัปดาห์) การศึกษาแบบมีการควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วย (N=327) ซึ่งใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตามระบบ DSM-IV สำหรับโรคจิตเภท ลูราซิโดนทั้งสองขนาดคือ 80 มิลลิกรัมและ 40 มิลลิกรัม มีประสิทธิผลเหนือกว่ายาหลอกโดยเทียบคะแนนรวมของ PANSS หลังการรักษาแบบปกปิดสองด้านเป็นเวลา 6 สัปดาห์ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 สรุปผลลัพธ์สำหรับจุดยุติประสิทธิผลระดับปฐมภูมิ		
จุดยุติปฐมภูมิ	ค่าเฉลี่ยกำลังสองน้อยสุด (ความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน) ความแตกต่างจากยาหลอกในการเปลี่ยนแปลงในเบสไลน์	
	ลูราซิโดน	
	40 มิลลิกรัมต่อวัน	80 มิลลิกรัมต่อวัน
PANSS	-8.0 (2.21)*	-7.7 (2.22)*
<p>* p-value ที่ปรับแล้ว ≤ 0.001 α ค่าเฉลี่ยกำลังสองน้อยสุด (ความคลาดเคลื่อนน้อยสุด) PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale</p>		

การเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ณ จุดเวลาต่างๆ ระหว่างโปรแกรมการศึกษาลูราซิโดนทางคลินิก ไม่มีรายงานการเกิด post-baseline QT prolongations เกิน 500 มิลลิวินาทีในผู้ป่วยที่รักษาด้วยลูราซิโดน กลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่จัดในกลุ่มมีความเสี่ยงเพิ่มโรคหัวใจ ไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของพารามิเตอร์ ECG ในการทดลองการศึกษาทางคลินิกก่อนนำยาออกสู่ตลาด

ไม่พบมีกรณีของ torsade de pointes หรือหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรงอื่น ได้มีการประเมินประสิทธิผลของลูราซิโดนต่อ QT/QTc interval ในการศึกษาที่ทำการศึกษาโดยเฉพาะกับ QT ในผู้ป่วยที่มีภาวะทางคลินิกคงที่ (clinically stable patients) 87 คนที่เป็นโรคจิตเภท หรือโรคจิตแบบอารมณ์แปรปรวน (schizoaffective disorder) ซึ่งได้รับการรักษาด้วยลูราซิโดนขนาด 120 มิลลิกรัม/วัน 600 มิลลิกรัม/วัน หรือ ziprasidone 160 มิลลิกรัม/วัน การประเมินคลื่นไฟฟ้าหัวใจจาก Holter monitor ในช่วงเวลา 8 ชั่วโมงที่ระยะเริ่มต้น และเมื่อผู้ป่วยมีสถานะคงที่ ไม่มีผู้ป่วยใดที่รักษาด้วยลูราซิโดนมี QTc เพิ่ม > 60 มิลลิวินาทีจากค่าเริ่มต้น รวมทั้งไม่มีผู้ป่วยใดมี QTc > 500 มิลลิวินาที

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ผู้ใหญ่

ฤทธิ์ของลูราซิโดนส่วนใหญ่เนื่องจาก parent drug เภสัชจลนศาสตร์ของลูราซิโดนเป็นสัดส่วนกับขนาดยาในช่วงของขนาดยารวมที่ได้รับต่อวัน 20 มิลลิกรัม ถึง 160 มิลลิกรัม ความเข้มข้นของยาในเลือดจะคงที่ใช้เวลา 7 วันหลังจากเริ่มยาตามที่ให้ขนาด 40 มิลลิกรัม ค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยาเฉลี่ยเท่ากับ 18 ชั่วโมง (สัมประสิทธิ์ความแปรผัน (%CV) คือ 7%)

เด็กและวัยรุ่น

เภสัชจลนศาสตร์ของลูราซิโดนในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่มีอายุ 6-17 ปี คล้ายคลึงกับในผู้ใหญ่ ไม่พบความแตกต่างทางคลินิกระหว่างเพศของเภสัชจลนศาสตร์ของลูราซิโดนในผู้ป่วยโรคจิตเภท

การดูดซึม

ลูราซิโดนถูกดูดซึมและถึงความเข้มข้นของยาสูงสุดในซีรัมในเวลาประมาณ 1-3 ชั่วโมง ประมาณการดูดซึม 9-19 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณยาที่ได้รับ การศึกษาผลของอาหาร เมื่อเปรียบเทียบการรับประทานยาพร้อมอาหารกับสภาวะอดอาหาร พบว่าค่า C_{max} และ AUC เฉลี่ยของลูราซิโดนเท่ากับ 2 และ 3 เท่าตามลำดับ ปริมาณอาหารที่เพิ่มจาก 350 - 1000 แคลอรี ไม่มีผลต่อการได้รับลูราซิโดนของร่างกาย และปริมาณการดูดซึมยาก็ไม่ขึ้นกับปริมาณไขมันในอาหารด้วย

การกระจายยา

หลังจากได้รับลูราซิโดนขนาด 40 มิลลิกรัม ปริมาตรการกระจายยาเฉลี่ยเท่ากับ 6173 ลิตร (สัมประสิทธิ์ความแปรผัน (%CV) คือ 17.2%) ลูราซิโดนจับกับโปรตีนซีรัมสูง (~99%)

การเปลี่ยนแปลงยาและการกำจัดยา

ลูราซิโดนถูกเมทาโบไลต์ผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก วิธีการเปลี่ยนแปลงยาคือ oxidative N-dealkylation, hydroxylation ของวงแหวนนอร์บอร์เนน และ S-oxidation ลูราซิโดนถูกเมทาโบไลต์ไปเป็นเมทาโบไลต์ที่ออกฤทธิ์รอง (non-major active metabolites) สองชนิดคือ ID-14283 และ ID-14326 และเมทาโบไลต์ที่ไม่ออกฤทธิ์หลัก (major non-active metabolites) สองชนิดคือ ID-20219 และ ID-20220

หลังจากให้ลูราซิโดนติดฉลากรังสี C14 เพียงครั้งเดียว พบการขับถ่ายกัมมันตรังสีรวมในปัสสาวะและอุจจาระประมาณ 89% โดยพบในอุจจาระ 80% และปัสสาวะ 9%

เมื่อได้รับลูราซิโดน 40 มิลลิกรัม ค่าเฉลี่ยการกำจัดยาจากพลาสมาเท่ากับ 3902 มิลลิลิตรต่อนาที่ (สัมประสิทธิ์ความแปรผัน (%CV) คือ 18.0%)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

พิษต่อระบบสืบพันธุ์

ลูราซิโดนไม่ทำให้เกิดทารกวิรูปในหนูแรทและกระต่าย ยังไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมอย่างดีพอของการใช้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์ ไม่พบการเกิดทารกวิรูปในการศึกษาที่ให้หนูแรทและกระต่ายตั้งท้องที่ได้รับลูราซิโดนขนาด 25 และ 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ตามลำดับ ในระหว่างช่วงการสร้างอวัยวะของตัวอ่อนในครรภ์ ขนาดยาในหนูแรทและกระต่ายข้างต้นเป็น 1.5 และ 6 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ (the maximum recommended human dose, MRHD) คือ 160 มิลลิกรัมต่อวัน โดยคำนวณตามพื้นที่ผิวกาย (body surface area) ตามลำดับ ในการศึกษาไม่พบผลต่อพัฒนาการของตัวอ่อนในหนูแรทตั้งท้องที่ได้รับลูราซิโดนในช่วงการสร้างอวัยวะของตัวอ่อนในครรภ์และได้รับต่อเนื่องตลอดจนถึงระยะหย่านมของลูกหนู ในขนาดยาสูงถึง 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ขนาดยานี้เป็นประมาณครึ่งหนึ่งของ MRHD ซึ่งคำนวณตามพื้นที่ผิวกาย หนูแรทเพศเมียได้รับยาลูราซิโดนทางปากที่ขนาด 0.1, 1.5, 15 หรือ 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เป็นเวลาต่อเนื่อง 15 วัน ช่วงก่อนการผสมพันธุ์ ช่วงระหว่างการผสมพันธุ์ และตลอด 7 วันแรกของการตั้งครภ์ พบความผิดปกติของวงจรการเป็นสัดที่ขนาดยา 1.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัมและสูงกว่า ขนาดยาที่ไม่มีผลคือ 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งเป็น 0.006 เท่าโดยประมาณของ MRHD คือ 160 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยคำนวณตามพื้นที่ผิวกาย ภาวะเจริญพันธุ์ลดลงที่ขนาดยาสูงสุดเท่านั้น และกลับสู่สภาวะปกติหลังจากหยุด

ยา 14 วัน ขนาดยาที่ 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ไม่มีผลลดภาวะเจริญพันธุ์ ซึ่งเป็น 0.9 เท่าของ MRHD โดยคำนวณตามพื้นที่ผิวกาย

หนูแรทเพศผู้ที่ได้รับยาสูดทางปากเป็นเวลาต่อเนื่อง 64 วัน ช่วงก่อนการผสมพันธุ์และช่วงระหว่างการผสมพันธุ์ ที่ขนาดยา 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (9 เท่าของ MRHD โดยคำนวณตามพื้นที่ผิวกาย) ไม่พบผลต่อภาวะเจริญพันธุ์

การกลายพันธุ์

สูดทางปากไม่มีความเป็นพิษต่อพันธุกรรมในการทดสอบแอมส์ (Ames test) ซึ่งการตรวจสอบความผิดปกติของโครโมโซมในหลอดทดลองโดยใช้เซลล์เนื้อเยื่อปอดของหนูไชนีสแฮมสเตอร์ (Chinese Hamster Lung, CHL) หรือการทดสอบการเกิดไมโครนิวเคลียสโดยใช้เซลล์ไขกระดูกหนูเม้าส์

การก่อมะเร็ง

มีการศึกษา lifetime ของการก่อมะเร็ง (lifetime carcinogenicity studies) ในหนูเม้าส์ (ICR mice) และหนูแรท (Sprague-Dawley rats) โดยให้ยาสูดทางปากที่ขนาด 30 100 300 หรือ 650 (ลดจากขนาดยาที่สูง 1200 ในชาย) มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วันในหนูเม้าส์ และ 3 12 หรือ 36 (ลดจากขนาดยาที่สูง 50) มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วันในหนูแรท

การศึกษาในหนูเม้าส์ มีอุบัติการณ์ของการเกิด malignant mammary gland tumors และ pituitary gland adenomas เพิ่มขึ้นในเพศเมียที่ทุกขนาดยา ขนาดยาที่ทดสอบที่ขนาดต่ำสุดให้พื้นที่ใต้กราฟ (AUC)

ประมาณเทียบเท่ากับ MRHD คือ 160 มิลลิกรัม/วัน ไม่พบการเพิ่มมะเร็งในการทดสอบกับหนูเม้าส์เพศผู้ที่ได้รับขนาดยาสูงสุด ซึ่งให้พื้นที่ใต้กราฟ (AUC) 14 เท่าใน MRHD ที่ได้รับในมนุษย์

ในหนูแรท ได้พบอุบัติการณ์ mammary gland carcinomas ที่เพิ่มขึ้นในเพศเมียที่ได้รับขนาดยาที่สูงกว่า 2 ขนาด ไม่มีผลกระทบของขนาดยา 3 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ซึ่งให้ระดับยา ในเลือด (AUC) 0.4 เท่าของ MRHD ไม่พบมีการเพิ่มมะเร็งในหนูแรทเพศผู้ที่ได้ขนาดยาสูงสุดในการทดสอบ ซึ่งให้ระดับยาในเลือดเป็น 6 เท่าของ MRHD ในมนุษย์ สังเกตพบการเปลี่ยนแปลงแบบเพิ่มจำนวนเซลล์ และ/หรือเนื้องอก ในเต้านมและต่อมใต้สมองของสัตว์แทะได้รับยารักษาโรคริดอย่างต่อเนื่องและเชื่อว่าผลดังกล่าวสัมพันธ์กับ prolactin ความสัมพันธ์ของอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของ prolactin-mediated pituitary หรือ mammary gland tumors ในสัตว์แทะที่ทำให้เกิดความเสียหายในมนุษย์ยังไม่ทราบ

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

แมนนิทอล, ฟรีเจลาดีโนซึคอรันสตาร์ซ, โซเดียมครอสคาร์เมลโลส, โปวีโดน, คอลลอยดอลซิลิกอนไดออกไซด์, แมกนีเซียมสเตียเรต, ไฮโปรมेलโลส, ไตรเอทิลซิเตรต, โซเมทิโคน, ทัลก์, โทเทเนียมไดออกไซด์

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

- ไม่มีข้อมูล

6.3 อายุของยา

- 2 ปี

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

- เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 °C

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

- บรรจุแผงบลิสเตอร์ (Al foil-Al/PVC) แผงละ 10 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษ กล่องละ 1, 3 และ 10 แผง

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

ผู้ผลิต

บริษัท ยูนิชั่น จำกัด

ฉะเชิงเทรา ประเทศไทย

8. เลขทะเบียนตำรับยา

- กรานาด้า 40 เลขทะเบียนที่ 1A 49/67 (NG)

- กรานาด้า 80 เลขทะเบียนที่ 1A 50/67 (NG)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

6 กันยายน 2567

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

พฤศจิกายน 2567