

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

## 1. ชื่อผลิตภัณฑ์

ลูเซฟี (Lusefi) 2.5 มิลลิกรัม ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ลูเซฟี (Lusefi) 5 มิลลิกรัม ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

## 2. ส่วนประกอบและปริมาณตัวยาสําคัญ

## 2.5 มิลลิกรัม

1 เม็ด ประกอบด้วย luseogliflozin hydrate เทียบเท่ากับ luseogliflozin 2.5 มิลลิกรัม สารช่วยทางยาที่ทราบฤทธิ์

1 เม็ด ประกอบด้วย lactose monohydrate เทียบเท่ากับ lactose anhydrous 69.4 มิลลิกรัม สำหรับรายละเอียดสารช่วยทางยาทั้งหมด โปรดดูหัวข้อ 6.1

## 5 มิลลิกรัม

1 เม็ด ประกอบด้วย luseogliflozin hydrate เทียบเท่ากับ luseogliflozin 5 มิลลิกรัม สารช่วยทางยาที่ทราบฤทธิ์

1 เม็ด ประกอบด้วย lactose monohydrate เทียบเท่ากับ lactose anhydrous 138.7 มิลลิกรัม สำหรับรายละเอียดสารช่วยทางยาทั้งหมด โปรดดูหัวข้อ 6.1

## 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

## 2.5 มิลลิกรัม

เม็ดยารูปกลมมนเล็กน้อย เคลือบฟิล์มสีขาว ด้านหนึ่งมีอักษร “LGF 2.5 ”

## 5 มิลลิกรัม

เม็ดยารูปกลมมนเล็กน้อย เคลือบฟิล์มสีขาว ด้านหนึ่งมีอักษร “LGF 5 ”

## 4. คุณสมบัติทางคลินิก

## 4.1 ข้อบ่งใช้

ลูเซฟีมีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ เพื่อปรับปรุงการควบคุมระดับน้ำตาล

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

### การใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษา

เมื่อการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย ไม่เพียงพอในการควบคุมระดับน้ำตาล

### การใช้เป็นยาร่วมในการรักษา

ใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่น เช่น metformin, ยากลุ่ม thiazolidinedione, ยากลุ่ม sulfonylurea, ยากลุ่ม DPP-4 inhibitor, ยากลุ่ม  $\alpha$ -glucosidase inhibitor, ยากลุ่ม glinide, ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonist หรือยากลุ่มอินซูลิน เมื่อการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่น ร่วมกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ (ดูหัวข้อ 4.4 4.5 และ 5.1 สำหรับข้อมูลการใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดตัวอื่นๆ) (จากการศึกษา TS071-03-1 และ TS071-03-2 ชื่อสามัญและขนาดของยาลดระดับน้ำตาลตัวอื่นที่ให้ร่วมกับลูเซพี มีดังนี้ metformin 500, 750, 1000, 1500 และ 2250 mg, pioglitazone 7.5, 15 และ 30 mg, glimepiride 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 และ 6 mg, sitagliptin 25, 50 และ 100 mg, vildagliptin 50 และ 100 mg, alogliptin 25 mg, voglibose 0.6 และ 0.9 mg, miglitol 150 และ 225 mg, mitiglinide 10, 15, 30 และ 40 mg, nateglinide 270 mg, liraglutide 0.6 mg และ 0.9 mg และยาอินซูลินสำหรับการรักษาแบบยาเดี่ยว (ชนิดออกฤทธิ์นานปานกลาง, ชนิดผสมหรือชนิดออกฤทธิ์ยาว) ที่ขนาดยา 8 ถึง 40 หน่วยต่อวัน)

## 4.2 ขนาดยาและวิธีการบริหารยา

### ขนาดยา

สำหรับผู้ใหญ่โดยทั่วไป luseogliflozin 2.5 มิลลิกรัม ควรรับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนหรือหลังอาหารเช้า เมื่อผลการรักษาไม่เพียงพอสามารถปรับขนาดยาเพิ่มเป็น 5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง โดยติดตามอย่างใกล้ชิดตามแนวปฏิบัติทางคลินิก

ควรให้ยาลูเซพีด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับการรักษาผู้ป่วยด้วยยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ (โดยเฉพาะยากลุ่ม sulfonylurea, อินซูลิน หรือยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists) [ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอาจเกิดขึ้นได้เมื่อใช้ร่วมกัน]

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอาจเพิ่มขึ้น เมื่อใช้ยาลูเซพีร่วมกับยากลุ่ม sulfonylurea, อินซูลิน หรือยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists อาจพิจารณาปรับลดขนาดยากลุ่มดังกล่าวเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำจากยากลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ 4.5 และ 4.8)

### ผู้ป่วยไตบกพร่อง

ไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องปานกลางจนถึงไตวายระยะสุดท้าย (eGFR 0-59 มล./นาที/1.73 ม.<sup>2</sup>) เนื่องจากไม่มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

### ผู้ป่วยตับบกพร่อง

ไม่มีประสบการณ์การใช้ยาในผู้ป่วยตับบกพร่องรุนแรงและความปลอดภัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ได้ศึกษา (ดูหัวข้อ 4.4 และ 5.2)

### ผู้ป่วยเด็ก

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยในเด็กที่มีน้ำหนักแรกคลอดต่ำ ทารกแรกเกิด ทารกที่อยู่ระหว่างการได้รับนมจากมารดา ทารก และเด็ก [ยังไม่มีประสพการณ์การใช้ยาในผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้น]

### ผู้สูงอายุ

เนื่องจากในผู้สูงอายุโดยทั่วไปมีความบกพร่องของหน้าที่ทางสรีรวิทยา จึงควรให้ยาลูเซฟีด้วยความระมัดระวังร่วมกับการติดตามสถานะของผู้ป่วย

เนื่องจากการตรวจพบอาการของภาวะขาดน้ำ (รวมถึงกระหายน้ำ) ในผู้สูงอายุอาจล่าช้า จึงควรใช้ยาด้วยความระมัดระวัง (ดูหัวข้อ 4.4)

### วิธีการบริหารยา

ควรรับประทานยาลูเซฟีวันละครั้ง ก่อนหรือหลังอาหารเช้า

### 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยภาวะคีโตซิสรุนแรง ภาวะหมดสติจากเบาหวาน หรือภาวะค่อนข้างหมดสติ (การให้ลูเซฟีไม่เหมาะสมในผู้ป่วยดังกล่าว เนื่องจากผู้ป่วยจำเป็นต้องรักษาอาการระดับน้ำตาลในเลือดสูง ในทันทีด้วยสารน้ำหรืออินซูลิน)

ห้ามใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อมีแรง ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด หรือเตรียมผ่าตัด ผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บรุนแรง (การให้ลูเซฟีไม่เหมาะสมในผู้ป่วยดังกล่าวเนื่องจากผู้ป่วยต้องการการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วยการฉีดอินซูลิน)

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะไตต่อตัวยาสำคัญหรือส่วนประกอบทางยา ดังแสดงในหัวข้อ 6.1

### 4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา

#### ทั่วไป

ควรใช้ยาลูเซฟีในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เท่านั้น และไม่ควรให้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1

ควรพิจารณาให้ลูเซฟีเมื่อการรักษาด้วยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายซึ่งเป็นพื้นฐานของการรักษาโรคเบาหวานนั้นได้ให้แก่ผู้ป่วยแล้วแต่ประสิทธิภาพไม่เพียงพอ

#### การใช้ในผู้ป่วยไตบกพร่อง

อาจตรวจพบการเพิ่มขึ้นของซีรั่มครีเอตินินหรือการลดลงของ eGFR ในระหว่างการให้ยาลูเซฟี ควรตรวจติดตามการทำงานของไตตามกำหนดและควรมีการตรวจติดตามที่เพียงพอสำหรับการรักษาในผู้ป่วยไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.2 5.1 และ 5.2)

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

### การใช้ในผู้ป่วยดื่บบกพร่อง

ไม่มีประสบการณ์การใช้ยาในผู้ป่วยที่ดื่บทำงานผิดปกติระดับรุนแรงและความปลอดภัยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่ได้มีการศึกษา (ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.2)

### การใช้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการสูญเสียของเหลวภายในร่างกาย (volume depletion)

ควรใช้ยาลูเซฟิดด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มเกิดภาวะขาดน้ำ (ผู้ป่วยที่ควบคุมระดับน้ำตาลในพลาสมาไม่ดีอย่างมาก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะร่วมในการรักษา และอื่นๆ) [ฤทธิ์ขับปัสสาวะของลูเซฟิดอาจทำให้เกิดภาวะขาดน้ำ]

ภาวะถ่ายปัสสาวะปริมาณมากหรือถ่ายปัสสาวะบ่อยอาจเกิดขึ้นเนื่องจากฤทธิ์ขับปัสสาวะของยาลูเซฟิด การลดลงของปริมาตรของเหลวในร่างกายอาจเกิดขึ้นได้ ควรมีการติดตามอย่างเพียงพอเมื่อพบความผิดปกติ ได้แก่ ภาวะขาดน้ำ และความดันโลหิตลดลง ควรให้การรักษาอย่างเหมาะสม ได้แก่ หยุดการรักษาด้วยยา และให้สารน้ำทดแทน ควรให้ความสนใจถึงระยะแรกๆที่เริ่มเกิดเหตุการณ์ ได้แก่ ภาวะขาดน้ำ ภาวะเลือดเป็นกรดจากสารคีโตน (diabetic ketoacidosis) กลุ่มอาการออสโมลาร์สูงจากระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperosmolar hyperglycemic syndrome) และภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด (thromboembolism) เช่น เนื้อสมองตายเพราะขาดเลือด (ดูหัวข้อ 4.2, 4.5 และ 4.8) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ (ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาร่วมกับยาขับปัสสาวะ)

### การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อของอวัยวะสืบพันธุ์

ควรใช้ยาลูเซฟิดอย่างระมัดระวังในผู้ที่มีการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะหรือการติดเชื้อของอวัยวะสืบพันธุ์ [ยาอาจเป็นสาเหตุให้อาการกำเริบ]

การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อของอวัยวะสืบพันธุ์อาจเกิดขึ้นและมีผลให้เกิดการติดเชื้อรุนแรง เช่น กรวยไตอักเสบ (pyelonephritis), การติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวหนังบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์สตรีภายนอกหรือบริเวณ perineum (Fournier's gangrene) และภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) การติดเชื้อของอวัยวะสืบพันธุ์ เช่น อาจเกิดการติดเชื้อราแคนดิดาในช่องคลอด (vaginal candidiasis) จึงควรตรวจด้วยการเฝ้าติดตามและวิธีอื่นๆที่เหมาะสมถึงระยะเวลาที่เริ่มเกิดการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อของอวัยวะสืบพันธุ์ เมื่อเกิดการติดเชื้อควรให้การรักษาที่เหมาะสมและอาจพิจารณาหยุดยาหรือใช้วิธีการอื่นๆขึ้นอยู่กับสภาวะของโรค ควรอธิบายผู้ป่วยถึงอาการและวิธีการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและการติดเชื้อของอวัยวะสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 4.8)

### ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของลูเซฟี เช่น เพิ่มการขับกลูโคสทางปัสสาวะ กระบวนการเมแทบอลิซึมของกรดไขมันอาจเพิ่มขึ้นซึ่งนำไปสู่ภาวะคีโตนในเลือดสูง และภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน ถึงแม้ว่าระดับกลูโคสในพลาสมาสามารถควบคุมได้ดี เนื่องจาก การเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลที่เห็นได้ชัดอาจตรวจไม่พบ จึงควรตรวจติดตามอย่างถี่ถ้วนสำหรับอาการดังต่อไปนี้ (ดูหัวข้อ 4.8)

เมื่อมีอาการคลื่นไส้/อาเจียน ความอยากอาหารลดลง ปวดท้อง กระจายน้ำรุนแรง รู้สึกไม่สบายตัว (malaise) หายใจลำบากหรือ มีความผิดปกติของการรู้สึกตัว ควรทำการตรวจวัดระดับคีโตนในปัสสาวะและเลือด หากพบความผิดปกติใดๆ ควรหยุดการให้ยา และให้การรักษาที่เหมาะสม ผู้ป่วยควรทราบว่าภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนอาจเกิดขึ้นได้แม้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดจะไม่เพิ่มขึ้นก็ตาม

ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะเมื่อเกิดภาวะพร่องการหลังอินซูลิน การลดขนาดหรือหยุดการรักษาด้วยอินซูลิน การจำกัดการรับประทานคาร์โบไฮเดรต รับประทานอาหารได้น้อย การติดเชื้อ หรือภาวะขาดน้ำ เนื่องจากภาวะเหล่านี้ ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตนได้ง่าย

### การตรวจปัสสาวะทางห้องปฏิบัติการ

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของลูเซฟี การตรวจน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะจะให้ผลบวกในระหว่างการให้ยา

### การใช้ในเด็ก

ความปลอดภัยในการใช้ในเด็กที่มีน้ำหนักแรกคลอดต่ำ ทารกแรกเกิด ทารกที่อยู่ระหว่างการได้รับนมจากมารดา ทารกและเด็ก ยังไม่สามารถระบุได้ (ไม่มีประสบการณ์การใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว)

ต้องใช้อย่างระมัดระวังตามแพทย์สั่งเท่านั้น หากมีอาการวิงเวียนจะเป็นลมให้รีบปรึกษาแพทย์

### คำเตือนตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข

1. ห้ามใช้ในผู้ที่เคยแพ้ยานี้
2. ห้ามใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ผู้ป่วยภาวะ ketoacidosis ผู้ป่วยภาวะติดเชื้อรุนแรง ผู้ป่วยได้รับอุบัติเหตุรุนแรง
3. สตรีมีครรภ์ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ และสตรีให้นมบุตรระมัดระวังในการใช้ยานี้
4. ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์
5. หากผู้ป่วยมีอาการ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง หัวน้ำผิดปกติ อ่อนเพลีย หายใจลำบาก สับสน แม้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงไม่มาก ให้รีบปรึกษาแพทย์หรือเภสัชกร เนื่องจากอาจเกิดอาการ diabetic ketoacidosis
6. ควรระมัดระวังการติดเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อราที่อวัยวะเพศ และระบบทางเดินปัสสาวะในผู้ป่วยที่ใชยานี้

### 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นหรืออันตรกิริยาอื่นๆ

#### อันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

ยารักษาโรคเบาหวาน (ยาในกลุ่ม sulfonylurea ยาในกลุ่ม biguanide ยาในกลุ่ม DPP-4 inhibitor ยาในกลุ่ม  $\alpha$ -glucosidase inhibitor ยาในกลุ่ม glinide ยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ยาในกลุ่มอินซูลิน อื่นๆ)

เนื่องจากยาเหล่านี้อาจเป็นสาเหตุของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ควรติดตามระดับกลูโคสในพลาสมาและภาวะอื่นๆของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในระหว่างการใช้ยาเหล่านี้ เพื่อลดความเสี่ยงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่สัมพันธ์กับยาเหล่านี้ ควรพิจารณาลดขนาดยาในการใช้ยานี้ร่วมกับยาในกลุ่ม sulfonylurea ยาในกลุ่มอินซูลิน หรือยาในกลุ่ม GLP-1 receptor agonists

โดยทั่วไปให้รับประทานน้ำตาลชูโครสเมื่อพบอาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ควรให้รับประทานน้ำตาลกลูโคสเมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม  $\alpha$ -glucosidase inhibitor (ดูหัวข้อ 4.4 และ 4.8)

ยาขับปัสสาวะ (ยาในกลุ่ม loop diuretic ยาในกลุ่ม thiazide และอื่นๆ)

เนื่องจากฤทธิ์ขับปัสสาวะอาจเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาลูเซฟิ จึงควรระมัดระวังอยู่เสมอ ตัวอย่างเช่น การปรับขนาดยาขับปัสสาวะเมื่อจำเป็น (ดูหัวข้อ 4.4)

### อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์

กระบวนการเมแทบอลิซึมหลักของยา luseogliflozin เกี่ยวข้องกับ CYP3A4/5, 4A11, 4F2, 4F3B และ UGT1A1 (ในหลอดทดลอง)

Luseogliflozin มีฤทธิ์ยับยั้งอย่างอ่อนต่อ CYP2C19 (ค่า  $IC_{50}$ : 58.3 ไมโครโมล/ลิตร) แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 หรือ 3A4 (ค่า  $IC_{50}$ >100 ไมโครโมล/ลิตร) (ในหลอดทดลอง) luseogliflozin ไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำการทำงานของ CYP1A2 หรือ 2B6 แต่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำอย่างอ่อนต่อ CYP3A4 (ในหลอดทดลอง) การศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีความเข้มข้นของ  $6\beta$ -hydroxycortisol เป็นตัวบ่งชี้ พบว่า luseogliflozin ไม่เหนี่ยวนำ CYP3A4 (ข้อมูลในอาสาสมัครที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่น)

### ผลของยาอื่นๆต่อลูเซฟิ

ทำการประเมินอันตรกิริยาเมื่อใช้ยาลูเซฟิ ร่วมกับตัวแทนของกลุ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือด 6 ชนิด (glimepiride, metformin, voglibose, miglitol, pioglitazone และ sitagliptin) ในอาสาสมัครผู้ใหญ่เพศชายชาวญี่ปุ่นสุขภาพดี ยาอื่นๆที่ได้รับร่วมไม่มีอิทธิพลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา luseogliflozin

### ผลของลูเซฟิต่อยาอื่นๆ

ทำการประเมินอันตรกิริยาเมื่อใช้ยาลูเซฟิ ร่วมกับตัวแทนของกลุ่มยาลดระดับน้ำตาลในเลือด 6 ชนิด (glimepiride, metformin, voglibose, miglitol, pioglitazone และ sitagliptin) ในอาสาสมัครผู้ใหญ่เพศชายชาวญี่ปุ่นสุขภาพดี พบว่ายาลูเซฟิ ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่นๆที่ได้รับร่วม

### ผลต่อการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ

#### 1.5-AG assay

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของลูเซฟิ ระดับน้ำตาลในปัสสาวะกลายเป็นค่าบวกและค่า serum 1,5 AG (1,5-anhydroglucitol) จะลดลงระหว่างการรับประทานยา ควรมีการระบุถึงผลการทดสอบของระดับน้ำตาลในปัสสาวะและค่า serum 1,5-AG ไม่ได้แสดงถึงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

### 4.6 สตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร

- ห้ามใช้ยาลูเซฟิในสตรีมีครรภ์หรือสตรีที่มีแนวโน้มจะตั้งครรภ์ และควรใช้ยากลุ่มอื่นๆ ได้แก่ยากลุ่มอินซูลิน [ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยเมื่อใช้ยาในระหว่างการตั้งครรภ์ และจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (หนู) ด้วยยา luseogliflozin พบการส่งผ่านยาไปยังตัวอ่อนในครรภ์]
- ห้ามใช้ยาลูเซฟิในสตรีให้นมบุตร [จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (หนู) พบการขับออกทางน้ำนม]

### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และการทำงานกับเครื่องจักร

เนื่องจากอาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำอาจเกิดขึ้น ควรให้คำเตือนแก่ผู้ป่วยที่ทำงานในที่สูง ขับขี่พาหนะ หรือใช้เครื่องจักร

### 4.8 อาการไม่พึงประสงค์

#### สรุปผลของข้อมูลความปลอดภัย

งานวิจัยทางคลินิกทั้งหมดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศญี่ปุ่น (TS071-02-1, TS071-02-3, TS071-03-1, TS071-03-2, TS071-03-04, TS071-03-5) พบอาการไม่พึงประสงค์รวมถึงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติในอาสาสมัครจำนวน 236 รายจาก 1262 ราย (18.7%) ที่ได้รับยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม (รวมถึงผู้ที่ปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 5 มิลลิกรัม) อาการไม่พึงประสงค์หลัก (อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในอาสาสมัครมากกว่า 2%) ได้แก่ ปัสสาวะบ่อย (pollakiuria) (35 ราย, 2.8%) ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (30 ราย, 2.4%) และ  $\beta$ 2 microglobulin ในปัสสาวะเพิ่มขึ้น (26 ราย, 2.1%)

#### ตารางแสดงรายงานอาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่จะกล่าวดังต่อไปนี้พบการรายงานในงานวิจัยทางคลินิกทั้งหมดและจากประสบการณ์หลังจำหน่าย luseogliflozin อาการไม่พึงประสงค์จะถูกจำแนกตามความถี่และระบบอวัยวะร่างกาย ประเภทความถี่สามารถจำแนกได้ดังนี้ พบบ่อยมาก (พบ 1/10 ขึ้นไป) พบบ่อย (พบตั้งแต่ 1/100 แต่ไม่ถึง 1/10) พบไม่บ่อย (ตั้งแต่ 1/1000 แต่ไม่ถึง 1/100) พบได้น้อย (พบตั้งแต่ 1/10000 แต่ไม่ถึง 1/1000) พบได้น้อยมาก (พบน้อยกว่า 1/10000) และไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณการณได้จากข้อมูลปัจจุบัน)

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์จากงานวิจัยทางคลินิกทั้งหมดและจากประสบการณ์ใช้ยาหลังจำหน่ายยา luseogliflozin

	พบบ่อย	พบไม่บ่อย	ไม่ทราบอุบัติการณ์
การติดเชื้อ	กระเพาะปัสสาวะอักเสบ (cystitis)	การติดเชื้อราแคนดิดา บริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ (genital candidiasis)	ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis)

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

		การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) ไตและกรวยไตอักเสบ (pyelonephritis) การติดเชื้อบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ (genital infection)	
ความผิดปกติของระบบเลือด		ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นผิดปกติของ hematocrit และ/หรือ hemoglobin (polycythaemia)	
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและสารอาหาร	ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia)	ภาวะขาดน้ำ (dehydration)	ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน
ความผิดปกติของระบบประสาท		อาการเวียนศีรษะขณะเปลี่ยนอิริยาบถ (dizziness postural) อาการเวียนศีรษะ (dizziness) ปวดศีรษะ	ง่วงนอน
ความผิดปกติของหูและหูชั้นใน			อาการเวียนศีรษะแบบรับรู้สึกหมุน (vertigo)
ความผิดปกติของระบบหลอดเลือด		ความดันโลหิตต่ำ	
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารและลำไส้	ท้องผูก (constipation)	ท้องเสีย (diarrhoea) โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease) ปวดท้องท้องอืด (abdominal distension)	คลื่นไส้ (nausea) อาเจียน รู้สึกไม่สบายท้อง
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		ผื่น (rash) ผิวหนังอักเสบ (eczema)	อาการคัน (pruritus) ผื่นลมพิษ (urticaria)
ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ กระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		กล้ามเนื้อหดเกร็ง (muscle spasms)	
ความผิดปกติของไตและระบบปัสสาวะ	ปัสสาวะบ่อย (pollakiuria)	ปัสสาวะมาก (polyuria)	



เอกสารกำกับยาภาษาไทย

ความผิดปกติของระบบ สืบพันธุ์และเต้านม		อาการคันบริเวณอวัยวะเพศ (pruritus genital)	การอักเสบบริเวณหนังหุ้ม และหัวอวัยวะเพศชาย (balanoposthitis)
ความผิดปกติทั่วไป		กระหายน้ำ (thirst) รู้สึกไม่สบายหรือล้า (malaise)	ความรู้สึกอ่อนแรง (feelings of weakness) หิว (hunger)
ความผิดปกติทาง ห้องปฏิบัติการ	การเพิ่มขึ้นของ ketone body ในเลือด การเพิ่มขึ้น ของ $\beta$ 2 microglobulin ในปัสสาวะ ผลตรวจเม็ด เลือดขาวในปัสสาวะเป็น บวก ตรวจพบอัลบูมินใน ปัสสาวะ	การเพิ่มขึ้นของ CRP การ เพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาว การเพิ่มขึ้นของ hematocrit การเพิ่มขึ้น ของ hemoglobin ตรวจ พบ ketone body ใน ปัสสาวะ ผลตรวจแบคทีเรีย ในปัสสาวะเป็นบวก ตรวจ พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ ผลตรวจเซลล์เม็ดเลือดแดง ในปัสสาวะเป็นบวก การ เพิ่มขึ้นของ NAG	น้ำหนักลด การเพิ่มขึ้น ของครีเอตินินในเลือด

อาการไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

อาจเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเมื่อใช้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ (โดยเฉพาะยากกลุ่ม sulfonylurea, ยากลุ่มอินซูลิน, ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonists) นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำถึงแม้ไม่ได้ใช้ร่วมกับยารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆ เมื่อพบอาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ควรจัดการอย่างเหมาะสม เช่น ให้รับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตเป็นส่วนประกอบ อย่างไรก็ตามเมื่อพบอาการแสดงของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำขณะใช้ร่วมกับยากกลุ่ม  $\alpha$ -glucosidase inhibitor ควรให้ผู้ป่วยรับประทานน้ำตาลกลูโคส (ดูหัวข้อ 4.4, 4.5 และ 5.1)

กรวยไตอักเสบ (pyelonephritis) การติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) การติดเชื้อแบคทีเรียที่ผิวหนังบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์สตรี ภายนอกหรือบริเวณ perineum (Fournier's gangrene)

อาจเกิดภาวะกรวยไตอักเสบและเป็นผลให้เกิดการติดเชื้อในกระแสเลือด [รวมถึง ภาวะช็อกจากการติดเชื้อ] มีรายงานการเกิด Fournier's gangrene ซึ่งพบได้น้อยมากแต่เป็นการติดเชื้อที่รุนแรงในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors ชนิดอื่น ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด เมื่อตรวจพบความผิดปกติ ให้การดูแลอย่างเหมาะสมรวมถึงการหยุดใช้ยาและให้การรักษาที่เหมาะสม (ดูหัวข้อ 4.4)

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

### ภาวะขาดน้ำ (Dehydration)

ภาวะขาดน้ำอาจเกิดขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอย่างเหมาะสมเมื่อเกิดอาการ ได้แก่ กระจายน้ำ ปัสสาวะปริมาณมาก ปัสสาวะบ่อย และความดันเลือดลดลง และสันนิษฐานว่าเกิดภาวะขาดน้ำ ควรให้การแก้ไขอย่างเหมาะสมรวมถึงการหยุดยาและการให้สารน้ำทดแทน ควรให้ความสนใจอย่างเพียงพอเมื่อเริ่มมีรายงานภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือด เช่น ภาวะเนื้อสมองตายเพราะขาดเลือดหลังจากเกิดภาวะขาดน้ำ (ดูหัวข้อ 4.4)

### ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน

ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดเนื่องจากอาจเกิด ภาวะเลือดเป็นกรดจากคีโตน(รวมถึง เลือดเป็นกรดจากคีโตนจากโรคเบาหวาน) ให้การดูแลอย่างเหมาะสมรวมถึงการหยุดใช้ยา เมื่อตรวจพบความผิดปกติ (ดูหัวข้อ 4.4)

## 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าสามารถทนต่อยาได้ดีเมื่อรับยา luseogliflozin ขนาด 25 มิลลิกรัม ครั้งเดียว (ขนาดมากกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในมนุษย์ 5 เท่า)

เมื่อเกิดเหตุการณ์ได้รับยาเกินขนาด ควรเริ่มให้การรักษาระดับประคับประคองอย่างเหมาะสมตามสถานะทางคลินิก ของผู้ป่วย ไม่มีการศึกษาการขจัดยา luseogliflozin ด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องฟอกไตเทียม

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

#### กลไกการออกฤทธิ์

Luseogliflozin ลดระดับกลูโคสในพลาสมาโดยยับยั้งการทำงานของ sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการดูดซึมกลูโคสกลับที่ไตบริเวณ proximal tubule และส่งเสริมให้มีการขับกลูโคสส่วนเกินในเลือดออกทางปัสสาวะ Luseogliflozin ยับยั้งการเก็บกลูโคสโดย human SGLT2 อย่างเฉพาะเจาะจง (SGLT2 overexpressing cell) (ค่า Ki: 1.1 มิลลิโมลต่อลิตร (ในหลอดทดลอง))

#### ฤทธิ์ทางเภสัชพลศาสตร์

#### การขับกลูโคสทางปัสสาวะ

- จากแบบจำลองในหนู rat และหนู mice ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะอ้วน (Zucker Fatty Rat และ db/db mice) พบว่าการให้ยารับประทานครั้งเดียวสามารถเพิ่มการขับกลูโคสทางปัสสาวะ (หลังจากรับประทานยา 8 หรือ 24

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

ชั่วโมง) สำหรับแบบจำลองในหนู rat ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่มีภาวะอ้วน (GK rat) ที่ให้ยาพร้อมอาหารเป็นระยะเวลา 20 สัปดาห์ สามารถเพิ่มการขับกลูโคสทางปัสสาวะ (หลังจากกินยา 24 ชั่วโมง)

- ให้ยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม หรือ 5 มิลลิกรัม หรือยาหลอก รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้าเป็นระยะเวลา 7 วัน แก่ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าหลังจากรับประทานยาแล้ว 24 ชั่วโมง luseogliflozin เพิ่มการขับกลูโคสทางปัสสาวะเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

### ฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด

- จากแบบจำลองในหนู rat ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะอ้วน (Zucker Fatty Rat) พบว่าการให้ยารับประทานครั้งเดียวสามารถยับยั้งการเพิ่มขึ้นของกลูโคสในพลาสมาหลังจากให้กลูโคสเป็นปริมาณมาก แบบจำลองในหนู mice ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะอ้วน (db/db mice) ในอีกการศึกษาหนึ่งพบว่าการให้ยารับประทานวันละครั้ง เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ สามารถลดระดับ glycosylated hemoglobin จากค่าเริ่มต้นการรักษา แบบจำลองในหนู rat ที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่มีภาวะอ้วน (GK Rat) ที่ให้การควบคุมอาหารเป็นระยะเวลา 20 สัปดาห์ สามารถลดระดับ glycosylated hemoglobin
- ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อให้ยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม หรือ 5 มิลลิกรัม หรือยาหลอก รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เป็นระยะเวลา 7 วัน พบว่า luseogliflozin ทำให้ AUC ของพลาสมา กลูโคสในช่วง 4 ชั่วโมงหลังอาหารเช้า อาหารกลางวัน หรืออาหารเย็น และพลาสมา กลูโคสขณะอดอาหาร (fasting plasma glucose) ต่ำขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

### ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก

#### การใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษา

(1) การศึกษาแบบปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก (การศึกษาเพื่อหาขนาดยา)

ให้ยา luseogliflozin ขนาด 1 มิลลิกรัม 2.5 มิลลิกรัม 5 มิลลิกรัม 10 มิลลิกรัม หรือยาหลอก รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ระดับน้ำตาลในเลือดไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย (อาสาสมัครจำนวน 280 ราย) เมื่อทำการวัดการเปลี่ยนแปลงของค่า HbA1c (ค่า NGSP) เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นการรักษา พบว่า luseogliflozin สามารถลด HbA1c (ค่า NGSP) ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 2 ผลการศึกษาแบบปกปิดสองทางเปรียบเทียบกับยาหลอก (การศึกษาขนาดยาที่เหมาะสม)

	การใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษา		
	ยาหลอก	luseogliflozin 2.5 มิลลิกรัม	luseogliflozin 5 มิลลิกรัม
จำนวนอาสาสมัคร	57	56	54
HbA1c (ค่า NGSP) (%)			
ค่าเริ่มต้นการรักษา <sup>a</sup>	7.92±0.84	8.05±0.75	7.86±0.69
การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นการรักษา <sup>b</sup>	0.22	- 0.39	- 0.46
	[0.10, 0.34]	[-0.51, -0.27]	[-0.58, -0.34]

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

ผลต่างจากยาหลอก	-	- 0.61 <sup>#</sup> [-0.78, -0.44]	- 0.68 <sup>#</sup> [-0.85, -0.51]
พลาสมากลูโคสหลังอดอาหาร (Fasting plasma glucose) (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)			
การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นการรักษา <sup>b</sup>	8.1 [2.6, 13.6]	-16.8 [-22.3, -11.3]	-21.0 [-26.7, -15.3]
ผลต่างจากยาหลอก <sup>b</sup>	-	-24.9 <sup>#</sup> [-32.7, -17.1]	-29.1 <sup>#</sup> [- 37.0 -21.2]
พลาสมากลูโคสหลังรับประทานอาหาร 2 ชั่วโมง (2-hrs post prandial plasma glucose) (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)			
การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นการรักษา <sup>b</sup>	3.7 [-6.8, 14.3]	-52.7 [-63.5, -41.9]	-55.4 [-66.5, -44.3]
ผลต่างจากยาหลอก <sup>b</sup>	-	-56.4 <sup>#</sup> [-71.6, -41.3]	-59.2 <sup>#</sup> [- 74.5, -43.8]

a: ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

b: least square mean

#: P < 0.001 (คำนวณด้วยวิธี unrestricted LSD ซึ่งใช้ค่าเริ่มต้นการรักษาเป็นตัวแปรร่วม) ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% ทดสอบสมมติฐานแบบ 2 ทาง ดังแสดงใน [ ]

(2) การศึกษาแบบปกปิดสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอก (การศึกษาเพื่อยืนยัน)

ให้ยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม หรือยาหลอก รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้าเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ระดับน้ำตาลในเลือดไม่สามารถควบคุมได้ด้วยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย (อาสาสมัครจำนวน 158 ราย) เมื่อทำการวัดการเปลี่ยนแปลงของค่า HbA1c (ค่า NGSP) เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นการรักษา พบว่า luseogliflozin สามารถลด HbA1c (ค่า NGSP) ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 3 ผลของการศึกษาแบบปกปิดสองทางเปรียบเทียบกับยาหลอก (การศึกษาเพื่อยืนยันผลการรักษา)

	การใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษา	
	ยาหลอก	luseogliflozin 2.5 มิลลิกรัม
จำนวนอาสาสมัคร	79	79
HbA1c (ค่า NGSP) (%)		
ค่าเริ่มต้นการรักษา <sup>a</sup>	8.17 ±0.80	8.14±0.91
การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นการรักษา <sup>b</sup>	0.13 [-0.04, 0.29]	- 0.63 [-0.79, -0.46]

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

ผลต่างจากยาหลอก <sup>b</sup>	-	- 0.75 <sup>#</sup> [-0.99, -0.52]
พลาสมากลูโคสหลังอดอาหาร (Fasting plasma glucose) (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นการรักษา <sup>b</sup>	- 0.8 [-5.4, 3.7]	-28.3 [-32.9, -23.8]
ผลต่างจากยาหลอก <sup>b</sup>	-	-27.5 <sup>#</sup> [-33.9, -21.1]
พลาสมากลูโคสหลังรับประทานอาหาร 2 ชั่วโมง (2-hrs postprandial plasma glucose) (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)		
การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นการรักษา <sup>b</sup>	1.1 [-8.0, 10.1]	-55.8 [-64.7, -46.8]
ผลต่างจากยาหลอก <sup>b</sup>	-	-56.8 <sup>#</sup> [-69.6, -44.1]

a: ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

b: least square mean

#: P < 0.001 (คำนวณด้วยวิธี unrestricted LSD ซึ่งใช้ค่าเริ่มต้นการรักษาเป็นตัวแปรร่วม) ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% ทดสอบสมมติฐานแบบ 2 ทาง ดังแสดงใน [ ]

### (3) การศึกษาในระยะยาว

ให้ยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม หรือ 5 มิลลิกรัม (เมื่อมีการปรับเพิ่มขนาดยาขึ้น) รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ระดับน้ำตาลในพลาสมาไม่สามารถควบคุมได้จากการรักษาโดยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย (HbA1c [ค่า NGSP] เมื่อเริ่มต้นให้ยาเท่ากับ 7.67%±0.66%) พบว่า luseogliflozin ลดระดับค่า HbA1c (ค่า NGSP) จากเริ่มรับประทานยาและพบว่า การเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (ค่า NGSP) ที่สัปดาห์ที่ 52 นับจากเริ่มต้นให้ยา (ค่าเฉลี่ย [ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95 % ทดสอบสมมติฐานแบบ 2 ทาง]) คือ -0.50 (-0.6, -0.4) % พบการควบคุมระดับน้ำตาลในระดับคงที่ได้ตลอดระยะเวลา 52 สัปดาห์ อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเท่ากับ 1.3% (อาสาสมัคร 4 รายจาก 299 ราย)

### การใช้เป็นยาร่วมในการรักษา

(1) การศึกษาในระยะยาวของยา luseogliflozin ในการใช้เป็นการรักษาร่วมกับยาอื่นเพื่อลดระดับน้ำตาลชนิดอื่น

ให้ยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม หรือ 5 มิลลิกรัม (เมื่อมีการปรับเพิ่มขนาดยาขึ้น) รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ระดับน้ำตาลในพลาสมาไม่สามารถควบคุมได้จากการรักษาโดยการควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย และได้รับการรักษาด้วยยาลดระดับน้ำตาลเพียงชนิดเดียว (sulfonylurea [150 ราย], biguanide [117 ราย], thiazolidinedione [95 ราย],  $\alpha$ -glucosidase inhibitor [105 ราย], DPP-4 inhibitor [111 ราย],

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

glinide [59 ราย]) พบว่า luseogliflozin ลดระดับค่า HbA1c (ค่า NGSP) ตั้งแต่ระยะแรกหลังเริ่มรับประทานยา พบการควบคุมระดับน้ำตาลในระดับคงที่ได้ตลอดระยะเวลา 52 สัปดาห์เมื่อใช้ร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลอื่นๆ

ตารางที่ 4 ผลการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 52 เมื่อใช้ยา luseogliflozin เป็นยาร่วมกับยาลดระดับน้ำตาลอื่นๆในการรักษา

ยาร่วมที่ใช้ในการรักษา	จำนวน อาสาสมัคร	HbA1c (ค่า NGSP) (%)	
		เริ่มต้นการรักษา <sup>a</sup>	ค่าการเปลี่ยนแปลงจากเริ่มต้นถึงสัปดาห์ที่ 52 <sup>b</sup>
Sulfonylurea	150	8.07±0.85	-0.63 [-0.8, -0.5]
Biguanide	117	7.84±0.71	-0.61 [-0.7, -0.5]
α-glucosidase inhibitor	105	7.85±0.77	-0.68 [-0.8, -0.5]
Thiazolidinedione	95	7.95±0.92	-0.60 [-0.8, -0.4]
DPP-4 inhibitor	111	7.88±0.78	-0.52 [-0.6, -0.4]
Glinide	59	8.00±0.88	-0.59 [-0.8, -0.4]

a: ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

b: ค่าเฉลี่ย, ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95 % ทดสอบสมมติฐานแบบ 2 ทาง ดังแสดงใน [ ]

อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเท่ากับ 8.7% (13 รายจาก 150 ราย) เมื่อใช้ร่วมกับยา sulfonylurea 2.6% (3 รายจาก 117 ราย) เมื่อใช้ร่วมกับยา biguanide 2.1% (2 รายจาก 95 ราย) เมื่อใช้ร่วมกับยา thiazolidinedione 0.9% (1 รายจาก 111 ราย) เมื่อใช้ร่วมกับยา DPP-4 inhibitor และ 1.7% (1 รายจาก 59 ราย) เมื่อใช้ร่วมกับยา glinide ไม่พบการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเมื่อใช้ร่วมกับยา α-glucosidase inhibitor

(2) การศึกษาระยะยาวของยา luseogliflozin ในการใช้เป็นยารักษาร่วมกับยากลุ่มอินซูลิน

ให้ยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม หรือยาหลอก รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้าเป็นเวลา 16 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยเชื้อชาติญี่ปุ่นที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ระดับน้ำตาลในพลาสมาไม่สามารถควบคุมได้จากการรักษาโดยการควบคุมอาหาร การออกกำลังกายและยากลุ่มอินซูลิน (233 ราย) ผลการศึกษาตามตารางด้านล่าง อุตบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเท่ากับ 10.8% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (8 รายจาก 74 ราย) และ 18.9% ในกลุ่มที่ได้รับยา luseogliflozin (30 รายจาก 159 ราย)

ตารางที่ 5 ผลการศึกษาระยะยาวของยา luseogliflozin ในการใช้เป็นยารักษาร่วมกับยากลุ่มอินซูลิน

	ยาหลอก	Luseogliflozin 2.5 mg
จำนวนอาสาสมัคร	74	159
HbA1c (ค่า NGSP) (%)		
ค่าเริ่มต้นการรักษา <sup>a</sup>	8.84±0.83	8.70±0.83
การเปลี่ยนแปลงจากเริ่มต้น <sup>b, c</sup>	0.29 [0.1, 0.5]	-0.77 [-0.9, -0.6]

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

ผลต่างจากยาหลอก <sup>b, c</sup>	-	-1.07 <sup>#</sup> [-1.3, -0.9]
การเปลี่ยนแปลงจากเริ่มต้น <sup>b, d</sup>	0.39 [0.22, 0.56]	-0.74 [-0.87, -0.62]
ผลต่างจากยาหลอก <sup>b,d</sup>	-	-1.18 <sup>#</sup> [-1.39, -0.98]

a: ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

b: least square mean

c: ที่สัปดาห์ที่ 16 จากจุดเริ่มต้นการให้ยา

d: ที่สิ้นสุดการรักษา

#: P < 0.001 (คำนวณด้วยวิธี unrestricted LSD ซึ่งใช้ค่าเริ่มต้นการรักษาเป็นตัวแปรร่วม) ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%

ทดสอบสมมติฐานแบบ 2 ทาง ดังแสดงใน [ ]

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา luseogliflozin จะได้รับยาติดต่อกัน 52 สัปดาห์โดย 16 สัปดาห์เป็นการรักษาแบบปกปิดสองทางและตามด้วย 36 สัปดาห์เป็นการรักษาแบบเปิดเผย พบการเปลี่ยนแปลงของ HbA1c (ค่า NGSP) ตั้งแต่ระยะแรกหลังเริ่มรับประทานยา (ค่าเฉลี่ย [ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% ทดสอบสมมติฐานแบบ 2 ทาง]) คือ -1.00% (-1.1%, -0.9%) อุบัติการณ์การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเท่ากับ 29.6% (47 รายจาก 159 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับยาเป็นเวลา 52 สัปดาห์

(3) การศึกษาในระยะยาวของยา luseogliflozin ในการใช้เป็นการรักษาร่วมกับยากกลุ่ม GLP-1 receptor agonists ให้ยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม หรือ 5 มิลลิกรัม (เมื่อมีการปรับเพิ่มขนาดยาขึ้น) รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เป็นเวลา 52 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยเชื้อชาติญี่ปุ่นที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ระดับน้ำตาลในพลาสมาไม่สามารถควบคุมได้จากการรักษาโดยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายและยากกลุ่ม GLP-1 receptor agonists เพียงชนิดเดียว (76 ราย) ผลการศึกษาตามตารางด้านล่าง อุบัติการณ์การเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเท่ากับ 6.6% (5 รายจาก 76 ราย)

ตารางที่ 6 ผลการศึกษาในระยะยาวของยา luseogliflozin ในการใช้เป็นการรักษาร่วมกับยากกลุ่ม GLP-1 receptor agonists

ยาร่วมที่ใช้ในการรักษา	จำนวนอาสาสมัคร	Hb1Ac (ค่า NGSP) (%)	
		เริ่มต้นการรักษา <sup>a</sup>	ค่าการเปลี่ยนแปลงจากเริ่มต้นถึงสัปดาห์ที่ 52 <sup>b</sup>
GLP-1 receptor agonists	76	8.52±1.08	-0.68 [-0.9, -0.5]

a: ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

b: ค่าเฉลี่ย, ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95 % ทดสอบสมมติฐานแบบ 2 ทาง ดังแสดงใน [ ]

ประสิทธิภาพในผู้ป่วยไตบกพร่อง

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

เมื่อให้ยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม หรือยาหลอก รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ แก่ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่การทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลาง (eGFR, 30 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร หรือสูงกว่า, 59 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร หรือต่ำกว่า) (145 ราย) พบการเปลี่ยนแปลงของค่า HbA1c ดังนี้

ตารางที่ 7 ผลการศึกษาแบบปกปิด 2 ข้าง ควบคุมด้วยยาหลอก ที่สัปดาห์ที่ 24 ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง

	ประสิทธิผลในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง	
	ยาหลอก	Luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม
จำนวนอาสาสมัคร	50	95
HbA1c (ค่า NGSP) (%)		
ค่าเริ่มต้นการรักษา <sup>a</sup>	7.69±0.65	7.72±0.68
การเปลี่ยนแปลงจากเริ่มต้น <sup>b</sup>	0.09 [-0.1, 0.3]	-0.11 [-0.2, 0.0]
ผลต่างจากยาหลอก <sup>b</sup>	-	-0.19 <sup>#</sup> [-0.4, 0.0]

a: ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

b: least squares mean

#: p<0.05 (คำนวณด้วยวิธี unrestricted LSD ซึ่งใช้ค่าเริ่มต้นการรักษาเป็นตัวแปรร่วม) ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95 % ทดสอบสมมติฐานแบบ 2 ทาง ดังแสดงใน [ ]

เมื่อให้ยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม หรือ 5 มิลลิกรัม (เมื่อมีการปรับเพิ่มขนาดยาขึ้น) รับประทานวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เป็นระยะเวลา 28 สัปดาห์ (ทั้งหมด 52 สัปดาห์) (95 ราย) แก่ผู้ป่วยกลุ่มข้างต้น (ค่า HbA1c [ค่า NGSP] เมื่อเริ่มต้นการรักษาเท่ากับ 7.72%±0.68%) พบการเปลี่ยนแปลงของค่า HbA1c (ค่า NGSP) ตั้งแต่ระยะแรกหลังเริ่มรับประทานยา (ค่าเฉลี่ย [ช่วงความเชื่อมั่นที่ 95 % ทดสอบสมมติฐานแบบ 2 ทาง]) คือ -0.30 (-0.4, -0.2) %

### 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

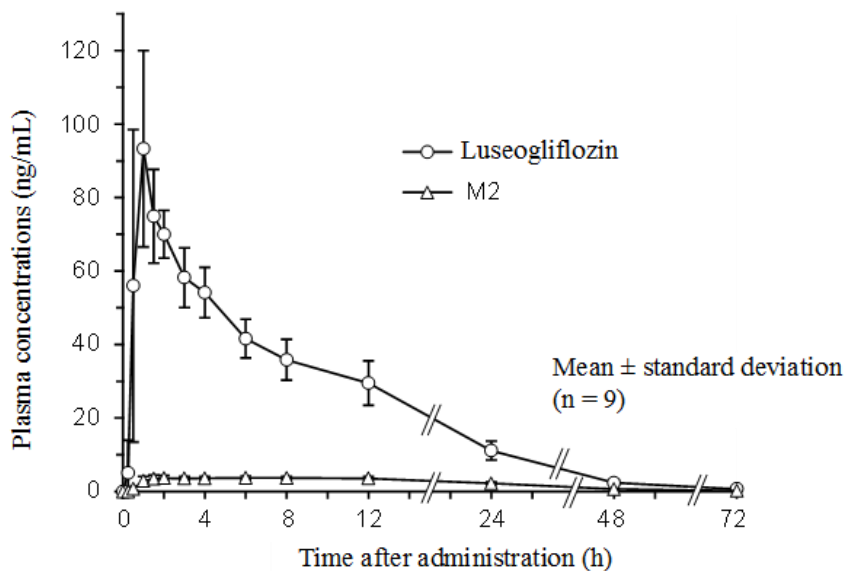
#### ความเข้มข้นในพลาสมา

##### การให้ยาคั้งเดียว

เมื่อให้ยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม แก่ผู้ใหญ่เพศชายสุขภาพดีในสภาวะอดอาหาร พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างเวลากับการเปลี่ยนแปลงของระดับยาในพลาสมา และพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา luseogliflozin และเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ (M2) เป็นดังนี้



เอกสารกำกับยาภาษาไทย



ขนาดยา	สิ่งที่จะวิเคราะห์	ความเข้มข้นยาสูงสุด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	เวลาที่ความเข้มข้นสูงสุด (ชั่วโมง)	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	พื้นที่ใต้กราฟของยา luseogliflozin ที่เวลา 0 ถึง ∞ (นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร)
2.5 มิลลิกรัม (9 ราย)	Luseogliflozin	100±22.3	1.11±0.546	11.2±1.05	1,000±163
	M2	3.98±0.538	5.44±4.21	13.4±1.11	122±15.9

ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

การให้ยาหลายครั้ง

ให้ยา luseogliflozin ขนาด 2.5 มิลลิกรัม หรือ 5 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง แก่ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นระยะเวลา 7 วัน พบว่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา luseogliflozin เป็นดังนี้ อัตราส่วนโมลของเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ (M2) ต่อยา luseogliflozin เมื่อคำนวณจากพื้นที่ใต้กราฟของยา luseogliflozin ที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงในวันที่ 7 คือ 14.0% และ 14.8% ในขนาดยา 2.5 มิลลิกรัมและ 5 มิลลิกรัม ตามลำดับ

ขนาดยา	วันที่ให้ยา	ความเข้มข้นยาสูงสุด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	เวลาที่ความเข้มข้นสูงสุด (ชั่วโมง)	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	พื้นที่ใต้กราฟ* (นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร)
2.5 มิลลิกรัม (8 ราย)	วันที่ 1	119±27.0	0.625±0.354	9.24±0.928	864±132
	วันที่ 7	136±42.0	1.00±0.886	9.20±0.710	899±148
5 มิลลิกรัม (8 ราย)	วันที่ 1	243±45.7	0.625±0.231	8.96±1.11	1,690±271
	วันที่ 7	299±50.3	0.688±0.259	9.54±1.26	1,880±318

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

\* : พื้นที่ใต้กราฟของยา luseogliflozin ที่เวลา 0 ถึง  $\infty$  ในวันที่ 1, พื้นที่ใต้กราฟของยา luseogliflozin ที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ในวันที่ 7

### ผลของอาหารต่อยา

เมื่อให้ยา luseogliflozin ครั้งเดียวในขนาด 2.5 มิลลิกรัม แก่ผู้ใหญ่เพศชายสุขภาพดีในสภาวะอดอาหาร (9 ราย) 5 นาทีก่อนอาหารเช้า (ก่อนอาหาร) หรือ 30 นาทีหลังอาหารเช้า (หลังอาหาร) พบว่าอัตราส่วนค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตของความเข้มข้นยาสูงสุดต่อพื้นที่ใต้กราฟของยา luseogliflozin ที่เวลา 0 ถึง 72 ชั่วโมง และช่วงความเชื่อมั่นที่ 90 % เท่ากับ 0.790 [0.670, 0.933] และ 0.986 [0.958, 1.01] สำหรับหลังอาหาร/ก่อนอาหาร, 0.922 [0.781, 1.09] และ 0.980 [0.953, 1.01] สำหรับภาวะอดอาหาร/ก่อนอาหาร และ 0.857 [0.726, 1.01] และ 1.01 [0.977, 1.04] สำหรับหลังอาหาร/ภาวะอดอาหาร และ 1.08 [0.919, 1.28] และ 1.02 [0.991, 1.05] สำหรับก่อนอาหาร/ภาวะอดอาหาร

### การจับกับโปรตีน

ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ได้ 96.0% ถึง 96.3% ที่ความเข้มข้น 50 ถึง 5,000 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (ทดสอบในหลอดทดลองด้วยวิธี ultracentrifugation)

### เมตาบอลิซึม

พบเมตาบอไลต์หลักในพลาสมาและในปัสสาวะเมื่อให้ยา luseogliflozin รับประทานแก่ผู้ใหญ่เพศชายสุขภาพดีอยู่ในรูปของ O-deethyl (M2) [หมู่ carboxyl เกิดจากขบวนการ oxidation ซึ่งเกิดต่อจากขบวนการ hydroxylation ตรงตำแหน่ง carbon ของหมู่ ethyl (M17)] รวมถึง glucuronide ของยา luseogliflozin (M8) และ glucuronide ของ M2 (M12) โดย M2 เป็นเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ โดยจะไปยับยั้ง SGLT2 ความเข้มข้นของยา luseogliflozin และ M2 ที่สามารถยับยั้งการดึงกลับของน้ำตาลกลูโคส (glucose uptake) ผ่านทาง SGLT2 ของมนุษย์ (SGLT2-overexpressing cells) ได้ 50% ( $IC_{50}$ ) คือ 2.26 และ 4.01 นาโนโมล/ลิตร ตามลำดับ (ในหลอดทดลอง)

ยา luseogliflozin มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C19 อย่างอ่อน ( $IC_{50}$  เท่ากับ 58.3 ไมโครโมล/ลิตร) แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 หรือ 3A4 ( $IC_{50} > 100$  ไมโครโมล/ลิตร) (ในหลอดทดลอง) ยา luseogliflozin ไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP1A2 หรือ 2B6 แต่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4 อย่างอ่อน (ในหลอดทดลอง) การศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ใช้ความเข้มข้นของ 6 $\beta$ -hydroxycortisol ในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัด พบว่ายา luseogliflozin ไม่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4 (ข้อมูลในอาสาสมัครที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่น)

### การขจัดยาออกจากร่างกาย

เมื่อให้ยา luseogliflozin ครั้งเดียวในขนาด 2.5 มิลลิกรัม แก่ผู้ใหญ่เพศชายสุขภาพดีในสภาวะอดอาหาร (9 ราย) พบว่าการขจัดยา luseogliflozin ออกจากร่างกายทางปัสสาวะเมื่อเวลาผ่านไป 72 ชั่วโมงเท่ากับ 4.47% (ค่าเฉลี่ย)

ยา luseogliflozin เป็น substrate ของ P-glycoprotein (P-gp) แต่ไม่เป็น substrate ของโปรตีนต้านมะเร็งเต้านม (breast cancer resistance protein, BCRP), organic anion transporting polypeptides (OATP1B1, OATP1B3), organic anion transporters (OAT1, OAT3) หรือ organic cation transporter (OCT2) ยา luseogliflozin มีฤทธิ์ยับยั้ง OATP1B3

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

อย่างอ่อน ( $IC_{50}$  เท่ากับ 93.1 ไมโครโมล/ลิตร) แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง P-gp, BCRP, OATP1B1, OAT1, OAT3 หรือ OCT2 ( $IC_{50} > 100$  ไมโครโมล/ลิตร) (ในหลอดทดลอง)

### ประชากรกลุ่มพิเศษ

#### ผู้ป่วยไตบกพร่อง

เมื่อให้ยา luseogliflozin ครั้งเดียวขนาด 5 มิลลิกรัม แก่ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่การทำงานของไตบกพร่องและผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่การทำงานของไตเป็นปกติ พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาลดลงไปตามการทำงานของไต

ระดับความรุนแรงของความบกพร่องของไต [eGFR*1]	ความเข้มข้นยาสูงสุด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	เวลาที่ความเข้มข้นสูงสุด (ชั่วโมง)	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	พื้นที่ใต้กราฟของยา luseogliflozin ที่เวลา 0 ถึง $\infty$ (นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร)	การขจัดน้ำตาลทางปัสสาวะ *2 (กรัม)	
ปกติ ( $\geq 90$ ) (n=11)	272±86.4	0.545±0.151	10.4±0.832	2,010±508	88.3±36.9	
น้อย [60-89] (n=17)	244±53.4	1.01±1.43	10.9±0.752	2,070±395	69.7±19.1	
ปานกลาง (n=23)	[45-59] (n=10)	252±67.5	0.650±0.337	11.2±2.68	2,160±878	57.3±14.9
	[30-44] (n=13)	211±62.5	1.58±3.16	11.0±1.49	2,060±414	35.3±10.8
รุนแรง [15-29] (n=6)	195±63.1	2.00±1.64	13.1±3.62	2,420±657	21.8±7.10	

ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

\* 1: Estimated glomerular filtration rate (มิลลิลิตร/นาที/1.73ตารางเมตร)

\* 2: ค่าการเปลี่ยนแปลงจากเริ่มต้นถึงชั่วโมงที่ 24 หลังรับประทานยาของการขจัดน้ำตาลสะสมออกทางปัสสาวะ (วันก่อนให้รับประทานยา)

#### ผู้ป่วยตับบกพร่อง

เมื่อให้ยา luseogliflozin ครั้งเดียวขนาด 5 มิลลิกรัม แก่ผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางและผู้ป่วยที่การทำงานของตับเป็นปกติ พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางมีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยที่การทำงานของตับเป็นปกติ 23%

ระดับความรุนแรงของความบกพร่องของตับ [แบ่งตาม Child-Pugh]	ความเข้มข้นยาสูงสุด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	เวลาที่ความเข้มข้นสูงสุด (ชั่วโมง)	ค่าครึ่งชีวิต (ชั่วโมง)	พื้นที่ใต้กราฟของยา luseogliflozin ที่เวลา 0 ถึง $\infty$ (นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร)
ปกติ (n=6)	228±80.6	1.17±1.40	11.0±1.17	1,800±427

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

น้อย [Class A] (n=8)	228±54.9	0.500±0.00	10.9±1.14	1,720±523
ปานกลาง [Class B] (n=5)	170±28.4	0.500±0.00	12.9±1.85	1,780±260

ค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

### ผู้สูงอายุ

เมื่อให้ยา luseogliflozin ครั้งเดียวขนาด 5 มิลลิกรัม แก่ผู้ป่วยสูงอายุ (เพศชายและเพศหญิงอายุ 65 ปีหรือมากกว่า จำนวน 24 ราย) พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาและพื้นที่ใต้กราฟตั้งแต่เริ่มต้นถึง ∞ (ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) เท่ากับ 256±63.6 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ 2,050±307 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร ตามลำดับ ในอีกการศึกษาหนึ่งเมื่อให้ยา luseogliflozin ครั้งเดียวขนาด 5 มิลลิกรัม แก่ผู้ป่วยผู้ใหญ่เพศชายสุขภาพดีอายุระหว่าง 20 ถึง 40 ปี (8 ราย) พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาและพื้นที่ใต้กราฟตั้งแต่เริ่มต้นถึง ∞ เท่ากับ 205±53.5 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ 1,930±290 นาโนกรัม.ชั่วโมง/มิลลิลิตร ตามลำดับ

### ผู้ป่วยเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรเด็ก

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก (Preclinical safety data)

จากข้อมูลที่ไม่ใช่ข้อมูลทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าไม่มีอันตรายใดๆ ที่เจาะจงในมนุษย์ซึ่งอ้างอิงการศึกษาด้านเภสัชวิทยาความปลอดภัย การศึกษาความเป็นพิษจากการได้รับยาซ้ำ การศึกษาความเป็นพิษทางพันธุกรรม ความเป็นพิษต่อความสามารถในการสืบพันธุ์และพัฒนาการของตัวอ่อนในระยะแรก และความเป็นพิษต่อพัฒนาการของตัวอ่อนทั้งก่อนเกิดและหลังเกิด

ในการศึกษาฤทธิ์การก่อมะเร็งในหนู mice พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของเนื้องอกที่เกิดขึ้นใหม่ที่สัมพันธ์กับการให้ยา luseogliflozin เมื่อให้ยาในขนาดสูง 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ค่าพื้นที่ใต้กราฟของยา luseogliflozin ที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ภายหลังจากการให้ยาในขนาดดังกล่าวนี้มีค่าสูงกว่าค่าพื้นที่ใต้กราฟของยาในมนุษย์ 21 ถึง 48 เท่า ในทางตรงกันข้ามการศึกษาในหนู rat พบว่าหนูเพศผู้จำนวนมากมีเนื้องอกของต่อมหมวกไตส่วนเมดูลา (pheochromocytoma) เนื้องอกเซลล์เลดิก (Leydig cell tumor) ในอัณฑะ และเนื้องอกหลอดเลือด/มะเร็งหลอดเลือด (hemangioma/hemangiosarcoma) ใน mesenteric lymph nodes เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับยาในขนาดสูง 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ค่าพื้นที่ใต้กราฟของยา luseogliflozin ที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมงที่ขนาดยา 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในเพศผู้และขนาดยา 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในเพศเมีย ซึ่งเป็นขนาดที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของเนื้องอกนี้ มีค่าสูงกว่าค่าพื้นที่ใต้กราฟของยาในมนุษย์ถึง 4.2 เท่าในเพศผู้และ 40 เท่าในเพศเมีย การเพิ่มขึ้นของจำนวนหนู rat ที่เป็นเนื้องอกของต่อมหมวกไตส่วนเมดูลา (pheochromocytoma) นี้อาจอธิบายได้จากการเปลี่ยนแปลงเพื่อรักษาระดับแคลเซียมในร่างกายให้คงที่อันมีสาเหตุจากการยับยั้ง SGLT1 อย่างต่อเนื่อง (เพิ่มการดูดซึมแคลเซียม) และการเผาผลาญแคลเซียมในอาหาร (เพิ่มการเผาผลาญแคลเซียม) การเกิดเนื้องอกของต่อมหมวกไตส่วนเมดูลา (pheochromocytoma) ผ่านกลไกดังกล่าวข้างต้นนี้มีแนวโน้มเกิดขึ้นในหนู rat และไม่สามารถอธิบายได้กับในมนุษย์ นอกจากนี้ยังไม่มีผลการรายงานผลของยา luseogliflozin ต่อแคลเซียมในมนุษย์ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ยากในการพิจารณาว่ายา luseogliflozin จะมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดเนื้องอกของต่อมหมวกไตส่วนเมดูลา (pheochromocytoma) ในมนุษย์

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

เนื้องอกเซลล์เลติคในอัมตะน่าจะมีสาเหตุมาจากการที่ระดับฮอร์โมน luteinizing ที่เพิ่มขึ้นจากระดับ testosterone ที่ลดลง อันเป็นผลมาจากการให้ยา luseogliflozin ซ้ำๆ ในระยะเวลาอันยาวนาน อย่างไรก็ตามการเกิดเนื้องอกผ่านกลไกดังกล่าวข้างต้น เฉพาะเจาะจงในหนู rat เท่านั้นและไม่สามารถอธิบายการเกิดเนื้องอกในมนุษย์ได้ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ยากที่จะพิจารณาว่ายา luseogliflozin จะเหนี่ยวนำให้เกิดเนื้องอกเซลล์เลติคในมนุษย์ได้

เนื้องอกหลอดเลือด/มะเร็งหลอดเลือด (hemangioma/hemangiosarcoma) ใน mesenteric lymph nodes น่าจะมีสาเหตุมาจากสิ่งต่อไปนี้ สถาบันการทดลองเพื่อการศึกษาฤทธิ์การก่อมะเร็งในหนู rat พบว่ามีแนวโน้มของการเกิดเนื้องอกนี้ใน mesenteric lymph nodes นอกจากนี้ยังพบว่าอาจมีปัจจัยรองอื่นๆในการก่อให้เกิดเนื้องอกนี้ เช่น การขาดเลือดเฉพาะที่อันมีสาเหตุจากการขาดสารอาหารหรือภาวะเครียด ได้แก่ น้ำหนักตัวลดลงและการเพิ่มการขับน้ำตาลออกทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตามเป็นไปได้ยากที่จะพิจารณาว่ายา luseogliflozin จะเหนี่ยวนำให้เกิดเนื้องอกหลอดเลือด/มะเร็งหลอดเลือด (hemangioma/hemangiosarcoma) ในมนุษย์

ในการศึกษาเกี่ยวกับพัฒนาการของตัวอ่อนหรือลูกอ่อนในหนู rat พบการเปลี่ยนแปลงของภาวะน้ำหนักตัวน้อย การแปรผันทางโครงสร้าง การสร้างเนื้อกระดูกล่าช้า ความผิดปกติของผนังกันหัวใจห้องล่าง ที่ขนาด 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม โดยมีสาเหตุจากการขาดสารอาหารหรือการกำเริบจากสภาวะปกติของหนู rat ตัวเมียที่ตั้งท้อง (dams) อันเนื่องมาจากการรักษาด้วยยา luseogliflozin ค่าพื้นที่ไตกราฟของยา luseogliflozin ที่เวลา 0 ถึง 24 ชั่วโมง ในขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ซึ่งไม่ก่อให้เกิดลูกพิการ มีค่าสูงกว่าในมนุษย์ 15 เท่า

### 6. ข้อมูลทางเภสัชกรรม

#### 6.1 รายการส่วนประกอบอื่นๆของยา

Lactose hydrate

Microcrystalline cellulose

Sodium starch glycolate

Hydroxypropylcellulose

Magnesium stearate

Hypromellose

Titanium oxide

Macrogol 400

Carnauba wax

Light anhydrous silicic acid

Mixture of white shellac, blue No.2 aluminum lake, carnauba wax, anhydrous ethanol and 1-Butanol

#### 6.2 การเข้ากันไม่ได้ของยา

ยังไม่มีการศึกษาใดศึกษาถึงการเข้ากันไม่ได้ของยา

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

### 6.3 อายุของยา

3 ปี

### 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส

### 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

PTP 100 เม็ด

บรรจุภัณฑ์ PTP

แผงฟอยล์ PTP ทำจาก polypropylene และ aluminum

บรรจุภัณฑ์ aluminum ทำจาก aluminum, polypropylene และ polyethyleneterephthalate

### 6.6 ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดยา

ไม่มีข้อควรระวังพิเศษ

### 7. ชื่อและที่อยู่ของผู้ผลิตและผู้นำส่งยาเข้ามาในราชอาณาจักร

ภายใต้ลิขสิทธิ์ของบริษัทไทโซ ฟาร์มาซูติคอลล จำกัด โตเกียว ประเทศญี่ปุ่น

ผลิตโดย

บริษัทไทโซ ฟาร์มาซูติคอลล จำกัด (Omiya Factory)

403 Yoshino cho, 1-chome, Kita-ku, Saitama-Shi, Saitama, 3319520, ประเทศญี่ปุ่น

นำเข้าโดย

บริษัท โอสภสกา ไทโซ ฟาร์มาซูติคอลล จำกัด

75 อาคารไวกิ้งทรี 1 ชั้น 7 ซอยแสงจันทร์-รู่เบีย ถนนสุขุมวิท 42 แขวงพระโขนง เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110

### 8. เลขทะเบียนยา

ลูเซฟี (Lusefi) 2.5 มิลลิกรัม ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม : 1C 1/60(NC)

ลูเซฟี (Lusefi) 5 มิลลิกรัม ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม : 1C 2/60(NC)

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนยา

23 พฤษภาคม 2560

10. วันที่มีการปรับปรุงแก้ไขเอกสาร

11 กรกฎาคม 2562