

## เอกสารกำกับยา

### 1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

PARMODIA Tablets 0.1 mg

### 2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

ประกอบด้วย pemafibrate 0.1 มก. ต่อ 1 เม็ด

กรุณาดูหัวข้อ 6.1 สำหรับตัวยาไม่สำคัญทั้งหมด

### 3. รูปแบบของยา รูปแบบเภสัชภัณฑ์

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม ทรงกลม สีขาว ด้านหนึ่งพิมพ์ตัวอักษร 'Kowa 217' อีกด้านหนึ่งมีขีดแบ่งครึ่ง

### 4. คุณสมบัติทางคลินิก

#### 4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

PARMODIA มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาเสริมร่วมกับการควบคุมอาหารเพื่อลดไตรกลีเซอไรด์ ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ รวมถึงภาวะไขมันในเลือดสูงจากพันธุกรรม

#### 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ผู้ป่วยควรลดอาหารที่มีไขมันก่อนเริ่มใช้ PARMODIA และควบคุมอาหารต่อเนื่องในระหว่างที่รับประทานยา ควรตรวจระดับไขมันในเลือดเป็นระยะ หากระดับไขมันลดลงไม่ถึงเป้าหมาย ควรพิจารณามาตรการเสริมหรือการรักษาอื่น ๆ ที่แตกต่างกันออกไป

#### ขนาดยา

##### ผู้ใหญ่

ขนาดยาปกติสำหรับผู้ใหญ่ คือ 0.1 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง ซึ่งขนาดยาที่ใช้ อาจแตกต่างกันตามอายุและอาการของผู้ป่วย โดยขนาดยาสูงสุดที่แนะนำคือ 0.2 มก. วันละ 2 ครั้ง

##### ผู้สูงอายุ

เนื่องจากร่างกายของผู้สูงอายุมักทำงานลดลง จึงควรติดตามการใช้ยา PARMODIA อย่างใกล้ชิดเพื่อระวังสัญญาณของอาการไม่พึงประสงค์และภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย

##### ประชากรเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลยืนยันความปลอดภัยสำหรับการใช้ PARMODIA ในทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตัวน้อย, ทารกแรกเกิด, เด็กอ่อน และเด็ก

#### ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

ควรใช้ PARMODIA อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง ซึ่งมีค่าคำนวณอัตรากรองของไต (eGFR)  $\leq 30$  มล./นาที/1.73 ม<sup>2</sup> โดยอาจพิจารณาเริ่มต้นให้ยาที่ขนาดต่ำหรือเว้นระยะเวลาห่างของการให้ยาแต่ละครั้งให้นานขึ้น โดยขนาดยาสูงสุดที่แนะนำคือ 0.2 มก. ต่อวัน (กรุณาดูหัวข้อ 5.2)

#### ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง

ควรใช้ PARMODIA อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับผิดปกติ (โรคตับแข็ง Child-Pugh grade A เป็นต้น) หรือผู้ป่วยที่มีประวัติการทำงานของตับผิดปกติ โดยพิจารณาลดขนาดยาตามความจำเป็น (กรุณาดูหัวข้อ 5.2)

ห้ามใช้ PARMODIA ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับผิดปกติระดับรุนแรง, โรคตับแข็ง Child-Pugh grade B หรือ C หรือทางเดินน้ำดีอุดตัน (กรุณาดูหัวข้อ 4.3 และ 5.2)

### **วิธีการใช้ยา**

ควรรับประทาน PARMODIA วันละ 2 ครั้ง ในตอนเช้าและตอนเย็น อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของ PARMODIA เมื่อยาสสามารถถูกแบ่งออกเป็นครึ่งเม็ดเท่า ๆ กัน

### **4.3 ข้อห้ามใช้**

ห้ามใช้ PARMODIA:

- ในผู้ป่วยที่แพ้ pemafibrate หรือส่วนประกอบอื่น ๆ ของยา
- ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับทำงานผิดปกติอย่างรุนแรง, โรคตับแข็ง Child-Pugh grade B หรือ C หรือทางเดินน้ำดีอุดตัน
- ในผู้ป่วยนิ่วน้ำดี
- ในสตรีมีครรภ์หรือสตรีที่สงสัยว่าตั้งครรภ์
- ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา cyclosporine หรือ rifampicin

### **4.4 คำเตือนพิเศษ และข้อควรระวังในการใช้ยา**

#### **ผลต่อกล้ามเนื้อ**

มีรายงานความเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อ รวมถึงภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) ที่พบได้น้อยมาก (ทั้งที่มีและไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วย) จากการใช้ยาลดไขมันตัวอื่น ๆ

ควรสงสัยว่าเกิดพิษต่อกล้ามเนื้อในผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อแบบกระจาย, กล้ามเนื้ออักเสบ, กล้ามเนื้อเป็นตะคริว และกล้ามเนื้ออ่อนแรง และ/หรือ ระดับ CK สูงขึ้นอย่างชัดเจน (>5 เท่าระดับสูงสุดของค่าปกติ [ULN]) ในกรณีนี้ ควรหยุดยา PARMODIA

มีรายงานพบความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของ rhabdomyolysis จากการใช้ยา fibrates ตัวอื่น ๆ เมื่อใช้ร่วมกับ HMG-CoA reductase inhibitor (statin) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีโรคกล้ามเนื้ออยู่ก่อน จึงควรใช้ PARMODIA ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม statin

### ผลต่อดับ

เช่นเดียวกับยาลดไขมันตัวอื่น ๆ ควรระมัดระวังการใช้ PARMODIA ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติหรือผู้ที่มีประวัติตับทำงานผิดปกติ ยาอาจทำให้ผลการทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ ความเข้มข้นของ PARMODIA ในพลาสมาอาจสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ (โรคตับแข็ง Child-Pugh grade A เป็นต้น) (กรุณาดูหัวข้อ 5.2) ควรติดตามการทำงานของตับเป็นระยะระหว่างที่ได้รับยา

### ผลต่อไต

ระหว่างที่ได้รับยา PARMODIA ควรติดตามการทำงานของไตเป็นระยะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง กรณีที่ eGFR มีค่า  $\leq 30$  มล./นาที/1.73 ม<sup>2</sup> ควรพิจารณาลดขนาดยาหรือเว้นระยะเวลาห่างของการให้ยาแต่ละครั้งให้นานขึ้น โดยขนาดยาสูงสุดที่แนะนำคือ 0.2 มก. ต่อวัน

### นิ่วในถุงน้ำดี

เนื่องจากมีรายงานการเกิดนิ่วในถุงน้ำดี จึงควรใช้ PARMODIA ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นนิ่วในถุงน้ำดี

### LDL คอเลสเตอรอล

เนื่องจากอาจเกิดเหตุการณ์ระดับ LDL คอเลสเตอรอลสูงขึ้น จึงควรติดตามระดับ LDL คอเลสเตอรอลเป็นระยะระหว่างที่ได้รับยา

### ประชากรเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลยืนยันความปลอดภัยสำหรับการใช้ PARMODIA ในทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตัวน้อย, ทารกแรกเกิด, เด็กอ่อน และเด็ก

### 4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาอื่น ๆ

PARMODIA ถูก metabolized โดย cytochrome P450 (CYP) 2C8, CYP2C9 และ CYP3A เป็นหลัก

PARMODIA เป็นสารตั้งต้นของ organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 และ OATP1B3

ข้อห้ามสำหรับการใช้ร่วมกัน (ห้ามใช้ร่วมกับยาต่อไปนี้)

ชื่อยา	อาการทางคลินิก/การรักษา	กลไกการออกฤทธิ์/ปัจจัยเสี่ยง
Cyclosporine	การใช้ cyclosporine หรือ rifampicin ร่วมกับ PARMODIA ทำให้ความเข้มข้นของ pemafibrate ในพลาสมาสูงขึ้น (กรุณาดูหัวข้อ 5.2)	สันนิษฐานว่าเกิดจากการยับยั้ง OATP1B1, OATP1B3, CYP2C8, CYP2C9 และ CYP3A โดย cyclosporine
Rifampicin		สันนิษฐานว่าเกิดจากการยับยั้ง OATP1B1 และ OATP1B3 โดย rifampicin

**ข้อควรระวังสำหรับการใช้ยาร่วมกัน (ระมัดระวังการใช้ PARMODIA ร่วมกับยาต่อไปนี้)**

ชื่อยา	อาการทางคลินิก/การรักษา	กลไกการออกฤทธิ์/ปัจจัยเสี่ยง
HMG-CoA reductase inhibitors Pravastatin sodium Simvastatin Fluvastatin sodium, etc.	ควรสงสัยว่าเกิดพิษต่อกล้ามเนื้อในผู้ป่วยที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อแบบกระจาย, กล้ามเนื้ออักเสบ, กล้ามเนื้อเป็นตะคริว และกล้ามเนื้ออ่อนแรง และ/หรือ ระดับ CK สูงขึ้นอย่างชัดเจน (>5 เท่าระดับสูงสุดของค่าปกติ [ULN]) ในกรณีเช่นนี้ ควรหยุดยา PARMODIA	ปัจจัยเสี่ยง: ผู้ป่วยที่มีโรคกล้ามเนื้ออยู่ก่อน
Clopidogrel sulfate	การใช้ clopidogrel sulfate หรือ clarithromycin ร่วมกับ PARMODIA ทำให้ความเข้มข้นของ pemafibrate ในพลาสมาสูงขึ้น (กรุณาดูหัวข้อ 5.2) ควรพิจารณาลดขนาดยา PARMODIA ตามความจำเป็นเมื่อต้องให้ยาเหล่านี้ร่วมกับ PARMODIA	สันนิษฐานว่าเกิดจากการยับยั้ง CYP2C8 และ OATP1B1 โดย clopidogrel sulfate
Clarithromycin HIV protease inhibitors Ritonavir, etc.		สันนิษฐานว่าเกิดจากการยับยั้ง CYP3A, OATP1B1 และ OATP1B3 โดย clarithromycin (หรือ HIV protease inhibitors)
Fluconazole	การใช้ fluconazole ร่วมกับ PARMODIA ทำให้ความเข้มข้นของ pemafibrate ในพลาสมาสูงขึ้น (กรุณาดูหัวข้อ 5.2)	สันนิษฐานว่าเกิดจากการยับยั้ง CYP2C9 และ CYP3A โดย fluconazole
Anion exchange resins Cholestyramine Colestimide	ควรให้ยา PARMODIA โดยเว้นระยะเวลาที่นานที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ หลังจากรับประทานยาในกลุ่ม anion exchange resins เนื่องจากอาจทำให้ความเข้มข้นของ pemafibrate ในพลาสมาลดลง	PARMODIA อาจถูกดูดซึมเข้าสู่ anion exchange resins ทำให้การดูดซึม pemafibrate เข้าสู่กระแสเลือดลดลง

ชื่อยา	อาการทางคลินิก/การรักษา	กลไกการออกฤทธิ์/ปัจจัยเสี่ยง
ตัวกระตุ้น CYP3A ที่แรง Carbamazepine Phenobarbital Phenytoin อาหารที่มี hypericum perforatum (St. John's wort) ฯลฯ	ความเข้มข้นของ pefamibrate ในพลาสมาอาจลดลง ซึ่งอาจลดประสิทธิภาพผลของ PARMODIA	การยาเหล่านี้เป็นตัวกระตุ้น CYP3A ที่แรง อาจเร่ง metabolism ของ pefamibrate

#### 4.6 การเจริญพันธุ์ สตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

##### สตรีมีครรภ์

ห้ามใช้ PARMODIA ในสตรีมีครรภ์หรือสตรีที่สงสัยว่าตั้งครรภ์ (กรุณาดูหัวข้อ 4.3) ยังไม่มีการยืนยันความปลอดภัยในการใช้ PARMODIA กับสตรีระหว่างตั้งครรภ์

##### สตรีระหว่างให้นมบุตร

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ PARMODIA ในสตรีระหว่างให้นมบุตร ควรหยุดให้นมบุตรหากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ PARMODIA ใดๆก็ตาม จากการศึกษาในสัตว์ (หนู) พบว่า PARMODIA สามารถถูกขับออกทางน้ำนมของหนู

##### การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลในปัจจุบัน

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ไม่มีการศึกษาผลของ PARMODIA ต่อความสามารถของผู้ป่วยในการขับขี่ หรือประเมินประสิทธิภาพที่ลดลงในการทำงานกับเครื่องจักรอย่างปลอดภัย

#### 4.8 อาการไม่พึงประสงค์

##### สรุปข้อมูลความปลอดภัย

ระหว่างทำการศึกษาทางคลินิกในประเทศญี่ปุ่น พบอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วย 206 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 1,418 ราย (14.5%) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ นิ่วน้ำดีในผู้ป่วย 20 ราย (1.4%), เบาหวานในผู้ป่วย 20 ราย (1.4%) และ creatine phosphokinase ในเลือดสูงขึ้นในผู้ป่วย 12 ราย (0.8%)

##### สรุปอาการไม่พึงประสงค์

รายงานจากการศึกษาทางคลินิก

ระหว่างทำการศึกษาทางคลินิกในประเทศญี่ปุ่น พบอาการไม่พึงประสงค์และความถี่ดังรายการตามตารางด้านล่าง หากพบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่คล้ายกัน ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาตามอาการอย่างเหมาะสม

	≥1%	≥0.3% ถึง <1%
ตับ	นิ่วน้ำดี	ความผิดปกติในการทำงานของตับ, aspartate aminotransferase สูงขึ้น, alanine aminotransferase สูงขึ้น
กล้ามเนื้อ		creatine phosphokinase ในเลือดสูงขึ้น, โปรตีน myoglobin ในเลือดสูงขึ้น, ปวดกล้ามเนื้อ
อื่น ๆ	เบาหวาน (รวมทั้งการทรุดลงของโรคเบาหวาน)	Glycosylated hemoglobin สูงขึ้น, low density lipoprotein สูงขึ้น, กรดยูริกในเลือดสูงขึ้น

#### รายงานหลังจากวางจำหน่าย

ได้รับรายงานอาการไม่พึงประสงค์ตามตารางด้านล่าง แต่ไม่สามารถคำนวณอุบัติการณ์ของเหตุการณ์นี้ได้ และไม่ทราบแน่ชัด เนื่องจากเหตุการณ์เหล่านี้ มีรายงานเหตุการณ์แบบสมัครใจ (Spontaneous reports) รวมอยู่ด้วย

	อุบัติการณ์ที่ไม่ทราบแน่ชัด
ตับ	ความผิดปกติในการทำงานของตับ ภาวะดีซ่าน

#### คำอธิบายของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการศึกษา The PROMINENT: ภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ

ในการศึกษาชื่อ The PROMINENT ได้ทำการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก โดยดำเนินการในผู้ป่วย 10,538 ราย ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับ ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงระดับปานกลาง และระดับ HDL-cholesterol ต่ำ จากผลการศึกษา พบอุบัติการณ์ของภาวะลิ้มเลือดอุดตันในปอด และภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก ในกลุ่มที่ได้รับยา pemafibrate มากกว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [0.7% (37/5,264) ในกลุ่มที่ได้รับยา pemafibrate เทียบกับ 0.3% (16/5,274) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สำหรับภาวะลิ้มเลือดอุดตันในปอด, 0.7% (36/5,264) ในกลุ่มที่ได้รับยา pemafibrate เทียบกับ 0.2% (13/5,274) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก สำหรับภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก].

ผู้วิจัยประเมินว่า เหตุการณ์ภาวะลิ้มเลือดอุดตันในปอด และภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึกที่เกิดขึ้น ไม่มีความสัมพันธ์กับ ยา pemafibrate

#### 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีการรักษาเฉพาะหากได้รับยาเกินขนาด ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาตามอาการและรักษาแบบประคับประคองตามความจำเป็น เนื่องจาก pemafibrate สามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง การฟอกเลือดจึงไม่น่าแก้ไขกรณีนี้ได้

### 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

#### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

##### กลไกการออกฤทธิ์

Pemafibrate กระตุ้น PPAR $\alpha$  โดยจับกับตัวรับนี้และควบคุมการแสดงออกของยีนเป้าหมาย ทำให้ความเข้มข้นของไตรกลีเซอไรด์ในเลือด (TG) ลดลง, ลด triglyceride-rich lipoprotein, ลด apolipoprotein (Apo) C-3 และเพิ่ม HDL-cholesterol

- (1) Pemafibrate กระตุ้น PPAR $\alpha$  แรงกว่าการกระตุ้น PPAR $\gamma$  หรือ PPAR $\delta$  แสดงถึงความจำเพาะในการเลือกจับของ pemafibrate ต่อ PPAR $\alpha$  (ในหลอดทดลอง)
- (2) Pemafibrate ยับยั้งการสังเคราะห์ TG ในตับ (หนู)
- (3) Pemafibrate ลดอัตราการหลั่ง TG อย่างมีนัยสำคัญ (หนู)
- (4) Pemafibrate ทำให้การทำงานของ LPL เพิ่มขึ้น (หนู)
- (5) Pemafibrate ลดความเข้มข้นในพลาสมาของ ApoC-3 และ Angiopoietin-like Protein 3 อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งควบคุมการยับยั้งการทำงานของ LPL นอกจากนี้ pemafibrate ยังยับยั้งการแสดงออกของยีน (*Apoc3*, *Angptl3*) ในตับ และยัง upregulate การแสดงออกของยีน (*Apo*, *Cpt1a*) ที่เกี่ยวข้องกับ  $\beta$ -oxidation ของกรดไขมันอิสระที่ยับยั้งการทำงานของ LPL (หนู)
- (6) Pemafibrate ส่งเสริมการกำจัด TG พลาสมา (หนู)
- (7) Pemafibrate เพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ fibroblast growth factor 21 (FGF21) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ช่วยลดความเข้มข้นของ TG และเพิ่มความเข้มข้นของ HDL-cholesterol (หนู)

#### ผลด้านเภสัชพลศาสตร์

##### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

- (1) ฤทธิ์ลดไขมันในพลาสมา

เมื่อให้ยา pemafibrate แก่หนูที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจากการถูกเหนี่ยวนำด้วยฟรุกโตสปริมาณสูง พบว่าความเข้มข้นของ TG ในพลาสมาจะลดลงเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้

## (2) ฤทธิ์เพิ่ม HDL-cholesterol

เมื่อให้ pemafibrate แก่ human ApoA-1 transgenic mice (หนูที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรมโดยใช้ยีน ApoA-1 ของมนุษย์) ความเข้มข้นของ HDL-cholesterol ในพลาสมาและความเข้มข้นของ ApoA-1 ของมนุษย์จะสูงขึ้น

## (3) ฤทธิ์ต้านหลอดเลือดแดงตีบแข็ง

เมื่อให้หนูที่มีการพร่องของ LDL-receptor กิน pemafibrate ระหว่างให้อาหารที่มีไขมันสูง/โคเลสเตอรอลสูง พื้นที่ของการสะสมไขมันใน aortic sinus จะลดลง

**ประสิทธิผลทางคลินิก**

การศึกษาระยะที่ 2/3 เปรียบเทียบกับ Fenofibrate เพื่อยืนยันประสิทธิผล

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมัน โดยมี TG สูง และระดับ HDL-cholesterol ต่ำ ซึ่งได้รับยาหลอก, หรือ PARMODIA 0.2 มก./วัน หรือ 0.4 มก./วัน (วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น), หรือ micronized fenofibrate capsule 100 มก./วัน หรือ 200 มก./วัน (วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า) เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบการเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหารดังตาราง ซึ่งแสดงให้เห็นว่า PARMODIA มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก และ PARMODIA 0.2 มก./วัน และ 0.4 มก./วัน ไม่ด้อยกว่า micronized fenofibrate capsule 200 มก./วัน

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหารในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกและกลุ่มที่ได้รับ PARMODIA

กลุ่มที่ได้รับยา และ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหารที่ baseline <sup>a)</sup> (มก/ดล)	การเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหาร <sup>b)</sup>	
	เปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลงจาก baseline <sup>c)</sup> (%)	ความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับยาหลอก <sup>d)</sup> (%)
ยาหลอก 346.1±130.9, n=43	-2.775 [-11.783, 6.233]	-
PARMODIA 0.2 มก./วัน 367.2±153.6, n=128	-46.766 [-49.985, -43.547]	-43.991** [-55.455, -32.528]
PARMODIA 0.4 มก./วัน 362.6±158.5, n=84	-51.902 [-55.841, -47.963]	-49.127** [-60.922, -37.333]

a) ในการแปลงค่าเฉลี่ย± SD ของ TG จาก มก/ดล เป็น มิลลิโมล/ลิตร ให้คูณด้วย 0.0113

b) วิเคราะห์ covariance ซ้ำสำหรับทุกกลุ่ม ณ สัปดาห์ที่ 8, 10 และ 12 โดยใช้ค่า baseline เป็น covariate (ไม่ได้นำผลของกลุ่มที่ได้รับ PARMODIA 0.1 มก./วัน มาวิเคราะห์)

c) Least square mean [95% CI]

d) Least square mean [Adjusted 95% CI] \*\*: p ≤ 0.01 (Dunnett's test)

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหารในกลุ่มที่ได้รับ PARMODIA และกลุ่มที่ได้รับ micronized fenofibrate capsule

กลุ่มที่ได้รับยา และ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหารที่ baseline <sup>a)</sup> (มก/ดล)	การเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหาร <sup>b)</sup>	
	เปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลงจาก baseline (%)	ความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ micronized fenofibrate capsule 200 มก./วัน (%)
PARMODIA 0.2 มก./วัน 367.2±153.6, n=128	-46.690 [-49.904, -43.477]	4.844 [0.388, 9.299]
PARMODIA 0.4 มก./วัน 362.6±158.5, n=84	-51.836 [-55.768, -47.903]	-0.302 [-5.300, 4.696]
Micronized fenofibrate capsule 100 มก./วัน <sup>c)</sup> 362.0±135.1, n=85	-38.261 [-42.230, -34.291]	-
Micronized fenofibrate capsule 200 มก./วัน <sup>c)</sup> 347.3±123.8, n=140	-51.534 [-54.616, -48.452]	-

a) ในการแปลงค่าเฉลี่ย ± SD ของ TG จาก มก/ดล เป็น มิลลิโมล/ลิตร ให้คูณด้วย 0.0113

b) วิเคราะห์ covariance สำหรับทุกกลุ่ม ณ สัปดาห์ที่ 8, 10 และ 12 โดยใช้ค่า baseline เป็น covariate (ไม่ได้นำผลของกลุ่มที่ได้รับ PARMODIA 0.1 มก./วัน มาวิเคราะห์)

c) Least square mean [95% CI] Non-inferiority margin: 10%

การเปลี่ยนแปลงของ LDL-cholesterol ตามระยะเวลา แสดงดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของ LDL-cholesterol ตามระยะเวลาในแต่ละกลุ่ม

	กลุ่มยาหลอก	กลุ่ม PARMODIA		กลุ่ม Micronized fenofibrate capsule	
		0.2 มก./วัน	0.4 มก./วัน	100 มก./วัน	200 มก./วัน
Baseline	133.8±33.9 (43)	131.4±35.5 (128)	125.9±33.5 (84)	133.8±35.9 (85)	133.8±36.1 (140)
สัปดาห์ที่ 4	130.2±32.0 (43)	143.2±33.0 (127)	139.5±29.6 (83)	142.2±34.1 (83)	136.5±30.5 (139)
สัปดาห์ที่ 8	137.8±32.3 (43)	147.8±35.7 (124)	141.7±30.6 (83)	148.2±32.6 (81)	135.8±30.9 (136)
สัปดาห์ที่ 12	131.8±33.3 (43)	149.1±33.3 (122)	144.8±32.2 (80)	148.8±32.5 (79)	137.0±32.3 (128)

ในการแปลงค่าเฉลี่ย  $\pm$  SD ของ LDL-C จาก มก/ดล เป็น มิลลิโมล/ลิตร ให้คูณด้วย 0.0259  
(จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา)

การศึกษาระยะที่ 3 เปรียบเทียบกับ Fenofibrate เพื่อยืนยันประสิทธิผล

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมัน โดยมี TG สูง และระดับ HDL-cholesterol ต่ำ ซึ่งได้รับยาหลอก, หรือ PARMODIA 0.2 มก./วัน หรือ 0.4 มก./วัน (วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น), หรือยาเม็ด fenofibrate 106.6 มก./วัน (วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า) เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ยาเม็ด fenofibrate (solid dispersion) ขนาด 106.6 มก./วัน เทียบเท่ากับ micronized fenofibrate capsules 134 มก. พบการเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัม ซึ่งวัดขณะอดอาหารดังตาราง ซึ่งแสดงให้เห็นว่าประสิทธิผลของ PARMODIA ในทุกกลุ่มไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเม็ด fenofibrate ขนาด 106.6 มก./วัน

**ตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหารในกลุ่มที่ได้รับ PARMODIA และกลุ่มที่ได้รับยาเม็ด fenofibrate**

กลุ่มที่ได้รับยา และ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหารที่ baseline <sup>a)</sup> (มก/ดล)	การเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหาร <sup>b)</sup>	
	เปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลงจาก baseline (%)	ความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเม็ด fenofibrate 106.6 มก./วัน (%)
PARMODIA 0.2 มก./วัน 242.4 $\pm$ 53.3, n=73	-46.226 [-50.122, -42.329]	-6.541 [-12.004, -1.078]
PARMODIA 0.4 มก./วัน 233.3 $\pm$ 60.8, n=74	-45.850 [-49.678, -42.023]	-6.166 [-11.576, -0.755]
ยาเม็ด fenofibrate 106.6 มก./วัน 235.6 $\pm$ 71.7, n=76	-39.685 [-43.511, -35.858]	-

a) ในการแปลงค่าเฉลี่ย  $\pm$  SD ของ TG จาก มก/ดล เป็น มิลลิโมล/ลิตร ให้คูณด้วย 0.0113

b) วิเคราะห์ covariance ซ้ำ ณ สัปดาห์ที่ 8, 12, 16, 20 และ 24 โดยใช้ค่า baseline เป็น covariate (ไม่ได้นำผลของกลุ่มที่ได้รับ PARMODIA 0.1 มก./วัน มาวิเคราะห์)

Least square mean [95% CI] Non-inferiority margin: 10%

c) ยาเม็ด fenofibrate (solid dispersion) ขนาด 106.6 มก./วัน เทียบเท่ากับ micronized fenofibrate capsules 134 มก.

การเปลี่ยนแปลงของ LDL-cholesterol ตามระยะเวลา แสดงดังตารางต่อไปนี้

**ตารางที่ 5 การเปลี่ยนแปลงของ LDL-cholesterol ตามระยะเวลาในแต่ละกลุ่ม**

	กลุ่ม PARMODIA		กลุ่มยาเม็ด fenofibrate 106.6 มก./วัน
	0.2 มก./วัน	0.4 มก./วัน	
Baseline	157.8 $\pm$ 29.2 (73)	154.0 $\pm$ 27.4 (74)	152.6 $\pm$ 26.1 (76)
สัปดาห์ที่ 4	145.4 $\pm$ 23.0 (73)	144.2 $\pm$ 30.6 (74)	142.8 $\pm$ 27.2 (76)

	กลุ่ม PARMODIA		กลุ่มยาเม็ด fenofibrate 106.6 มก./วัน
	0.2 มก./วัน	0.4 มก./วัน	
สัปดาห์ที่ 8	145.4±24.6 (72)	145.7±32.3 (74)	139.7±28.8 (76)
สัปดาห์ที่ 12	146.3±23.9 (71)	144.0±33.4 (74)	143.6±27.9 (72)
สัปดาห์ที่ 16	144.4±25.0 (71)	142.0±33.0 (74)	138.8±30.0 (71)
สัปดาห์ที่ 20	145.1±21.5 (70)	143.1±31.5 (74)	139.0±29.4 (70)
สัปดาห์ที่ 24	144.6±26.5 (69)	147.0±32.2 (73)	141.4±31.7 (68)
สัปดาห์ที่ 24 (LOCF)	144.7±25.8 (73)	146.7±32.0 (74)	142.2±31.5 (76)

ในการแปลงค่าเฉลี่ย ± SD ของ LDL-C จาก มก/ดล เป็น มิลลิโมล/ลิตร ให้คูณด้วย 0.0259

(จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา)

LOCF: Last observation carried forward

### การศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วยที่มีไขมันผิดปกติ โดยมีระดับ TG สูง ซึ่งได้รับยาระยะยาว

ผู้ป่วยที่มีไขมันผิดปกติ โดยมีระดับ TG สูง ได้รับ PARMODIA 0.2 มก./วัน (อนุญาตให้เพิ่มขนาดยาเป็น PARMODIA 0.4 มก./วัน ได้ตามความจำเป็นในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ PARMODIA 0.2 มก./วัน ไม่เพียงพอใน สัปดาห์ที่ 12 และหลังจากนั้น) โดยรับประทานวันละ 2 ครั้ง ก่อนหรือหลังอาหารเช้าและเย็น เป็นเวลา 52 สัปดาห์ การเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหารเมื่อเทียบกับค่า baseline  $249.7 \pm 77.5$  มก/ดล ( $2.82 \pm 0.88$  มิลลิโมล/ลิตร) (ค่าเฉลี่ย ± SD [จะใช้เช่นเดียวกันภายหลังจากนี้],  $n = 189$ ) ในสัปดาห์ที่ 24 และสัปดาห์ที่ 52 คือ  $-48.77 \pm 20.47\%$  และ  $-45.93 \pm 21.84\%$  ตามลำดับ (ใช้วิธี Last observation carried forward [LOCF]) ค่า LDL-cholesterol ที่ baseline อยู่ที่  $119.3 \pm 31.7$  มก/ดล ( $3.09 \pm 0.82$  มิลลิโมล/ลิตร) และ ณ สัปดาห์ที่ 52 ( $n = 189$ ) อยู่ที่  $116.6 \pm 29.1$  มก/ดล ( $3.02 \pm 0.75$  มิลลิโมล/ลิตร)

### การศึกษาระยะที่ 3 ในผู้ป่วยที่มีไขมันผิดปกติและเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งได้รับยาระยะยาว

ผู้ป่วยที่มีไขมันผิดปกติและเบาหวานชนิดที่ 2 ได้รับยาหลอก/PARMODIA 0.2 มก./วัน (ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 24 ผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนยาจากยาหลอกเป็น PARMODIA 0.2 มก./วัน) หรือ PARMODIA 0.2 มก./วัน หรือ PARMODIA 0.4 มก./วัน โดยรับประทานวันละ 2 ครั้ง ก่อนหรือหลังอาหารเช้าและเย็น เป็นเวลา 52 สัปดาห์ การเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหาร ณ สัปดาห์ที่ 24 และสัปดาห์ที่ 52 (LOCF) แสดงดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 6 การเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหารในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก/PARMODIA 0.2 มก./วัน และกลุ่มที่ได้รับ PARMODIA (ณ สัปดาห์ที่ 24 และ 52)

กลุ่มที่ได้รับยา และ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหาร ที่ baseline <sup>a)</sup> (มก/ดล)	การเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหาร <sup>b)</sup>		
	ณ เวลา	เปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง จาก baseline <sup>c)</sup> (%)	ความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์ที่ เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับยาหลอก <sup>d)</sup> (%)

กลุ่มที่ได้รับยา และ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหาร ที่ baseline <sup>a)</sup> (มก/ดล)	การเปลี่ยนแปลงเปอร์เซ็นต์ของ TG ในซีรัมซึ่งวัดขณะอดอาหาร <sup>b)</sup>		
	ณ เวลา	เปอร์เซ็นต์ที่เปลี่ยนแปลง จาก baseline <sup>c)</sup> (%)	ความแตกต่างของเปอร์เซ็นต์ที่ เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับยาหลอก <sup>d)</sup> (%)
ยาหลอก (ได้รับจนถึง สัปดาห์ที่ 24)  PARMODIA 0.2 มก./วัน (ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 24)  284.3±117.6, n=57	สัปดาห์ที่ 24	-10.814 [-17.933, -3.694]	-
	สัปดาห์ที่ 52	-46.835 [-52.967, -40.704]	-
PARMODIA 0.2 มก./วัน  240.3±93.5, n=54	สัปดาห์ที่ 24	-44.347 [-51.656, -37.038]	-33.534 [-45.154,-21.914]
	สัปดาห์ที่ 52	-43.629 [-49.924, -37.334]	-
PARMODIA 0.4 มก./วัน  260.4±95.9, n=55	สัปดาห์ที่ 24	-45.093 [-52.283, -37.904]	-34.280 [-45.723,-22.836]
	สัปดาห์ที่ 52	-46.552 [-52.744, -40.360]	-

a) ในการแปลงค่าเฉลี่ย± SD ของ TG จาก มก/ดล เป็น มิลลิโมล/ลิตร ให้คูณด้วย 0.0113

b) วิเคราะห์ covariance โดยมีค่าที่ baseline เป็น covariate  
observation carried forward (LOCF)

ใช้วิธี Last

c) Least square mean [95% CI]

d) Least square mean [Adjusted 95% CI]

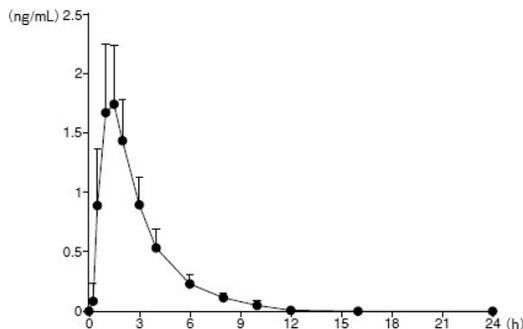
## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

### ความเข้มข้นของ pemafibrate ในพลาสมา

#### (1) เมื่อรับประทานยาเพียงครั้งเดียว

เมื่อผู้ใหญ่ชายชาวญี่ปุ่นที่มีสุขภาพดี (16 ราย) รับประทาน PARMODIA ขนาด 0.1 มก. เพียงครั้งเดียวภายใต้ภาวะอดอาหาร ระดับความเข้มข้นของของยาในพลาสมากับเวลาและพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงดังรูปต่อไปนี้

Mean + SD (n=16)



รูป ความเข้มข้นของยาในพลาสมาเทียบกับเวลาหลังจากผู้ใหญ่อายุที่มีสุขภาพดีเพศชายรับประทานยาครั้งเดียวภายใต้ภาวะอดอาหาร

ตารางที่ 7 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์หลังจากผู้ใหญ่อายุที่มีสุขภาพดีเพศชายรับประทานยาครั้งเดียวภายใต้ภาวะอดอาหาร

$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-inf}$ (ng·h/mL)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
1.82±0.54	5.75±1.50	1.50 (1.00, 2.00)	1.88±0.31

$C_{max}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $t_{1/2}$ : Mean ± SD

$t_{max}$ : ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด)

n=16

(2) เมื่อรับประทานยาซ้ำ

เมื่อผู้ใหญ่อายุชายชาวญี่ปุ่นที่มีสุขภาพดี (8 ราย) รับประทาน PARMODIA ขนาด 0.2 มก./วัน หรือ 0.4 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้าและเย็น เป็นเวลา 7 วัน พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในวันที่ 1 และวันที่ 7 แสดงดังตาราง ความเข้มข้นในพลาสมาถึง steady state ในวันที่ 2 อัตราส่วนการสะสมโดยพิจารณาจาก  $AUC_{0-t}$  (ค่าเฉลี่ย ± SD ของการให้ยาซ้ำ/การให้ยาครั้งแรก) เท่ากับ  $1.0997 \pm 0.0688$  และ  $1.1169 \pm 0.1814$  ตามลำดับ

ตารางที่ 8 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์หลังให้ผู้ใหญ่อายุที่มีสุขภาพดีรับประทานยาซ้ำ

ขนาดยา PARMODIA	ณ เวลา	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-t}$ (ng·h/mL)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.2 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง	วันที่ 1	1.401±0.249	4.884±1.201	2.000 (1.00, 3.00)	-
	วันที่ 7	1.593±0.366	5.404±1.515	2.000 (1.00, 3.00)	1.528±0.402
0.4 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง	วันที่ 1	2.968±0.905	10.975±2.335	2.000 (1.00, 3.00)	-
	วันที่ 7	3.572±1.021	12.207±2.900	2.000 (1.00, 3.00)	1.708±0.158

$C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $t_{1/2}$ : Mean ± SD, -: ไม่ได้นำมาคำนวณ

$t_{max}$ : ค่ามัธยฐาน (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด)

n=8

### (3) ผลของอาหาร

เมื่อผู้ใหญ่ชายชาวญี่ปุ่นที่มีสุขภาพดี (16 ราย) รับประทาน PARMODIA ขนาด 0.1 มก. เพียงครั้งเดียว อัตราส่วน [90% CI] ค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตของ  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-t}$  ในสภาวะอดอาหารต่อสภาวะที่ได้รับอาหาร เท่ากับ 0.873 [0.803, 0.950] และ 0.911 [0.863, 0.961]

### การดูดซึม

ชีวปริมาณออกฤทธิ์สัมบูรณ์ (Absolute bioavailability) ของ pemafibrate คือ 61.5% (ข้อมูลในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่น)

### อัตราส่วนการจับกับโปรตีนในพลาสมา

Pemafibrate มีอัตราส่วนการจับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์  $\geq 99\%$

### Metabolism

(1) เมื่อผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีรับประทาน  $^{14}C$ -pemafibrate เพียงครั้งเดียว metabolites ที่สำคัญในพลาสมาเป็นรูปแบบที่ถูกออกซิไดซ์ที่ตำแหน่ง benzyl และส่วนผสมของ glucuronide conjugate ของ dicarboxylated form และ *N*-dealkylated form (ข้อมูลในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่น)

(2) Pemafibrate เป็นสารตั้งต้นของ CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A7, UGT1A1, UGT1A3 และ UGT1A8 (ในหลอดทดลอง)

### การกำจัดยา

(1) เมื่อผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีรับประทาน  $^{14}C$ -pemafibrate เพียงครั้งเดียว การขับกัมมันตภาพรังสีออกทางปัสสาวะและอุจจาระจนถึง 216 ชั่วโมงหลังได้รับยาเท่ากับ 14.53% และ 73.29% (ข้อมูลในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่น) pemafibrate ถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่

(2) Pemafibrate เป็นสารตั้งต้นของ P-gp, BCRP, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2 และ NTCP (ในหลอดทดลอง)

### (3) ปฏิกิริยาระหว่างยา

(1) การใช้ยาร่วมกับ cyclosporin, rifampicin, clopidogrel, clarithromycin, fluconazole, digoxin หรือ warfarin

เมื่อใช้ PARMODIA ร่วมกับยาแต่ละชนิดในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี (ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่น) ผลต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 9 ผลของการใช้ PARMODIA ร่วมกับยาแต่ละชนิดต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (ข้อมูลในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวญี่ปุ่น)

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ร่วม	ขนาดยา PARMODIA	สารที่วิเคราะห์	อัตราส่วนของค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต [90% CI] (การให้ยาร่วม/การให้ยาตัวเดียว)	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
Cyclosporine	600 มก. ครั้งเดียว	0.4 มก. ครั้งเดียว	PARMODIA	8.9644 [7.5151, 10.6931] n=14	13.9947 [12.6175, 15.5223] n=12
Rifampicin	600 มก. ครั้งเดียว	0.4 มก. ครั้งเดียว	PARMODIA	9.4336 [8.3626, 10.6419] n=20	10.9009 [9.9154, 11.9844] n=17
	600 มก./วัน วันละ 1 ครั้ง 10 วัน ยาเดียว	0.4 มก. ยาเดียว	PARMODIA	0.3792 <sup>a)</sup> [0.3378, 0.4257] n=20	0.2221 <sup>a)</sup> [0.2065, 0.2389] n=16
Clopidogrel	300 มก. ครั้งเดียว วันที่ 4	0.4 มก. ครั้งเดียว วันที่ 4	PARMODIA	1.4855 [1.3915, 1.5858] n=20	2.3728 [2.2473, 2.5052] n=20
	75 มก./วัน วันละ 1 ครั้ง 5 วัน ในวันที่ 5 - 9	0.4 มก. ครั้งเดียว วันที่ 7	PARMODIA	1.3415 [1.2583, 1.4302] n=20	2.0876 [1.9811, 2.1998] n=20
Clarithromycin	1,000 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง 8 วัน	0.4 มก. ครั้งเดียว	PARMODIA	2.4246 [2.1632, 2.7174] n=18	2.0975 [1.9158, 2.2964] n=17
Fluconazole	400 มก./วัน วันละ 1 ครั้ง 11 วัน	0.4 มก. ครั้งเดียว	PARMODIA	1.4409 [1.2899, 1.6096] n=19	1.7891 [1.6638, 1.9239] n=17
Digoxin	0.5 มก./วัน	0.8 มก./วัน	Digoxin	1.0325	0.9463 <sup>b)</sup>

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ร่วม	ขนาดยา PARMODIA	สารที่วิเคราะห์	อัตราส่วนของค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต [90% CI] (การให้ยาร่วม/การให้ยาตัวเดียว)	
				C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-inf</sub>
	วันละ 2 ครั้ง (วันที่ 1), 0.25 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง 16 วัน	วันละ 2 ครั้ง 6 วัน วันที่ 11 - 16		[0.9511, 1.1210] n=19	[0.9090, 0.9850] n=19
Warfarin*	5 มก./วัน วันละ 1 ครั้ง (วันที่ 1 และ 2), Maintenance dose <sup>c)</sup> วันละ 1 ครั้ง 21 วัน	0.4 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง 8 วัน วันที่ 14 - 21	R-warfarin	1.004 [0.972, 1.037] n=19	1.029 <sup>b)</sup> [1.004, 1.055] n=19
			S-warfarin	0.929 [0.889, 0.970] n=19	0.951 <sup>b)</sup> [0.926, 0.976] n=19

a) อัตราส่วนค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต [90% CI] ของ C<sub>max</sub> และ AUC<sub>0-inf</sub> จากการให้ยาเดี่ยว PARMODIA หลังจากให้ยา rifampicin ซ้ำ ต่อก่อนที่จะให้ rifampicin ซ้ำ

b) AUC<sub>0-t</sub>

c) ในวันที่ 3 ถึงวันที่ 9 มีการปรับขนาดยาเพื่อให้ได้อัตราส่วนของ prothrombin time (PT-INR) ตามมาตรฐานสากลที่ 1.2 ถึง 2.2 ให้ใช้ maintenance dose ที่สามารถทำได้ค่า PT-INR 1.2 ถึง 2.2 ในวันที่ 10 และหลังจากนั้น

\* Least square mean ratios [90% CI] ของ PT-INR และ PT ของการให้ warfarin ร่วมกับPARMODIAซ้ำ ต่อ การให้ยาเดี่ยว warfarin ซ้ำ เท่ากับ 1.0196 [0.9878, 1.0514] (n = 19) และ 1.0191 [0.9869, 1.0512] (n = 19).

หมายเหตุ: ขนาดยา PARMODIA ที่ได้รับอนุมัติและวิธีให้ยา PARMODIA คือ ขนาด 0.1 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง และขนาดสูงสุดคือ 0.2 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง (กรุณาดูหัวข้อ 4.2)

(2) การให้ยาร่วมกับ HMG-CoA reductase inhibitors

เมื่อผู้ใหญ่เพศชายที่มีสุขภาพดี (ชาวญี่ปุ่นและไม่ใช่คนญี่ปุ่น) รับประทาน PARMODIA และ HMG-CoA reductase inhibitors ร่วมกัน ผลของการให้ยาร่วมกันต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 10 ผลของการใช้ PARMODIA ร่วมกับยาแต่ละชนิดต่อพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (ข้อมูลในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นและไม่ใช่ชาวญี่ปุ่น)

ยาที่ใช้ร่วม	ขนาดของยาที่ใช้ร่วม	ขนาดยา PARMODIA	สารที่วิเคราะห์	อัตราส่วนของค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต [90% CI] (การให้ยาร่วม/การให้ยาตัวเดียว)
--------------	---------------------	-----------------	-----------------	---

				$C_{max}$	$AUC_{0-\tau}$
Atorvastatin	20 มก./วัน วันละ 1 ครั้ง 7 วัน	0.4 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	PARMODIA (n=18)	1.166 [1.069, 1.272]	1.098 [1.016, 1.187]
			Atorvastatin (n=18)	1.032 [0.960, 1.109]	0.934 [0.851, 1.024]
			o-hydroxyatorvastatin (n=18)	0.875 [0.826, 0.927]	0.784 [0.736, 0.836]
Simvastatin	20 มก./วัน วันละ 1 ครั้ง 7 วัน	0.4 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	PARMODIA (n=18)	1.230 [1.090, 1.388]	1.125 [0.997, 1.270]
			Simvastatin (n=19)	0.858 [0.660, 1.114]	0.846 [0.722, 0.992]
			Open acid form ของ Simvastatin (n=19)	0.626 [0.541, 0.725]	0.405 [0.345, 0.475]
Pitavastatin	4 มก./วัน วันละ 1 ครั้ง 7 วัน	0.4 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	PARMODIA (n=18)	1.061 [0.970, 1.160]	1.122 [1.041, 1.209]
			Pitavastatin (n=18)	1.011 [0.973, 1.050]	1.036 [1.007, 1.066]
Pravastatin	20 มก./วัน วันละ 1 ครั้ง 7 วัน	0.4 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	PARMODIA (n=18)	1.058 [0.964, 1.162]	1.057 [1.013, 1.102]
			Pravastatin (n=18)	1.107 [0.908, 1.351]	1.065 [0.922, 1.231]
Fluvastatin	60 มก./วัน วันละ 1 ครั้ง 7 วัน	0.4 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	PARMODIA (n=18)	1.181 [1.080, 1.290]	1.207 [1.144, 1.274]
			Fluvastatin (n=18)	0.989 [0.790, 1.239]	1.151 [1.057, 1.253]
Rosuvastatin	20 มก./วัน วันละ 1 ครั้ง 7 วัน	0.4 มก./วัน วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	PARMODIA (อาสาสมัครไม่ใช่ชาว ญี่ปุ่น, n=24)	1.106 [1.048, 1.167]	1.110 [1.046, 1.177]
			Rosuvastatin (อาสาสมัครไม่ใช่ชาว ญี่ปุ่น, n=24)	1.092 [1.016, 1.174]	1.025 [0.964, 1.091]

## ประชากรกลุ่มพิเศษ

### เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยไขมันพอกตับและผู้ป่วยตับแข็ง

เมื่อให้ผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่มีไขมันพอกตับและผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งรับประทาน PARMODIA ขนาด 0.2 มก. เพียงครั้งเดียว อัตราส่วนของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (ผู้ป่วยที่มีไขมันพอกตับหรือตับแข็งต่อผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ) แสดงดังตาราง ผู้ป่วยที่มีไขมันพอกตับและตับแข็งมี exposure สูงกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ

ตารางที่ 11 อัตราส่วน [90% CI] ของค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตสำหรับ  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-t}$  ของผู้ป่วยที่มีไขมันพอกตับหรือตับแข็งต่อผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติ (n = 8)

	$C_{max}$	$AUC_{0-t}$
กลุ่มไขมันพอกตับ (n=10)	1.198 [0.819, 1.750]	1.194 [0.836, 1.707]
กลุ่มตับแข็งระดับเล็กน้อย Child-Pugh grade A (n = 8)	2.329 [1.561, 3.475]	2.076 [1.425, 3.026]
กลุ่มตับแข็งในระดับปานกลาง Child-Pugh grade B (n = 6)	3.882 [2.520, 5.980]	4.191 [2.790, 6.294]

### เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

เมื่อผู้ป่วยชาวญี่ปุ่นที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (ระดับเล็กน้อย, ปานกลาง, รุนแรง หรือไตวายระยะสุดท้าย) รับประทาน PARMODIA ขนาด 0.2 มก. เพียงครั้งเดียว อัตราส่วนของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องต่อผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ) แสดงดังตาราง ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องมี exposure สูงกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ อย่างไรก็ตาม exposure ไม่ได้สูงขึ้นเนื่องจากการทำงานของไตลดลง

ตารางที่ 12 อัตราส่วน [90% CI] ของค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตสำหรับ  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-t}$  ของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องต่อผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (n = 8)

	$C_{max}$	$AUC_{0-t}$
กลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับเล็กน้อย [50 ≤ Ccr < 80 มล./นาที] (n = 8)	1.644 [1.155, 2.342]	1.629 [1.161, 2.287]
กลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับปานกลาง [30 ≤ Ccr < 50 มล./นาที] (n = 8)	1.093 [0.767, 1.556]	1.154 [0.822, 1.620]
กลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง [Ccr < 30 มล./นาที] (n = 7)	1.545 [1.072, 2.228]	1.296 [0.913, 1.841]
กลุ่มไตวายระยะสุดท้าย	1.258	1.607

	$C_{max}$	$AUC_{0-t}$
กลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับเล็กน้อย [ $50 \leq Ccr < 80$ มล./นาที] (n = 8)	1.644 [1.155, 2.342]	1.629 [1.161, 2.287]
[ต้องได้รับการฟอกเลือด] (n = 7)	[0.872, 1.813]	[1.131, 2.282]

เมื่อให้ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติร่วมกับระดับ TG สูง และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (กลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง ซึ่งมี  $eGFR < 30$  มล./นาที/1.73 ม<sup>2</sup> หรือในผู้ป่วยที่มีการฟอกไต และกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ซึ่งมี  $eGFR \geq 30$  และ  $< 60$  มล./นาที/1.73 ม<sup>2</sup>) รับประทาน PARMODIA ขนาด 0.1 มก. วันละ 2 ครั้ง ในตอนเช้าและตอนเย็น เป็นเวลา 12 สัปดาห์ อัตราส่วน [90% CI] ของค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตของ  $AUC_{0-t}$  ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง เทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (กลุ่มควบคุม) ในสัปดาห์ที่ 12 แสดงดังตารางต่อไปนี้ ระดับ exposure ไม่ได้สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง

ตารางที่ 13 อัตราส่วน [90% CI] ของค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตของ  $AUC_{0-t}$  ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง (n=8) เทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (n=7)

	อัตราส่วนของค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิตของ $AUC_{0-t}$ [90% CI]
กลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง [ $eGFR < 30$ มล./นาที/1.73 ม <sup>2</sup> หรือมีการฟอกไต]	0.9177 [0.6198, 1.3587]

พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ แสดงดังตารางต่อไปนี้

ตารางที่ 14 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ หลังจากได้รับประทานยาซ้ำ ในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติร่วมกับระดับ TG สูง และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-t}$ (ng · h/mL)
กลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง [ $30 \leq eGFR < 60$ มล./นาที/1.73 ม <sup>2</sup> ] (n=7)	2.4483± 0.9535	8.6994± 4.0397
กลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง [ $eGFR < 30$ มล./นาที/1.73 ม <sup>2</sup> ] (n=4)	2.0508± 0.6588	7.4130± 3.9548
กลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรง [มีการฟอกไต] (n=4)	1.8798± 0.5728	8.4470± 3.3054

Mean ± SD

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

การศึกษาเกี่ยวกับการก่อมะเร็งในหนู ( $\geq 0.075$  มก./กก./วัน) พบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของมะเร็งเซลล์ตับและเนื้องอกเซลล์ตับ การศึกษาเกี่ยวกับการก่อมะเร็งในหนู ( $\geq 0.3$  มก./กก./วัน ในหนูเพศผู้และ  $\geq 1$  มก./กก./วัน ในหนูเพศเมีย) พบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของมะเร็งเซลล์ตับ, เนื้องอกเซลล์ตับ, pancreatic acinar cell carcinomas, pancreatic acinar cell adenomas, testicular Leydig cell adenomas และ thyroidal follicular epithelial cell adenomas การค้นพบทั้งหมดนี้ได้รับการพิจารณาว่าเกิดเฉพาะในสัตว์ฟันแทะ

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

#### แกนของยาเม็ด

Lactose hydrate, Croscarmellose sodium, Microcrystalline cellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesium stearate

#### ส่วนฟิล์มเคลือบ

Hypromellose, Triethyl citrate, Light anhydrous silicic acid, Titanium oxide, Carnauba wax

### 6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

### 6.3 อายุของยา

3 ปี

### 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บรักษา

ห้ามเก็บยาที่อุณหภูมิสูงกว่า 30 องศาเซลเซียส

หลังจากหักแบ่งเม็ดยา ควรเก็บให้พ้นจากความชื้น และควรใช้ยาภายในเวลา 4 เดือน

### 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แผงบลิสเตอร์ PVC/อลูมิเนียม บรรจุในกล่อง กล่องละ 100 เม็ด (10 แผง แผงละ 10 เม็ด)

### 6.6 ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัด

ผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่มีการใช้ หรือวัสดุของเสียใดๆ ควรกำจัดตามข้อกำหนดของท้องถิ่น

## 7. ผู้นำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

นำเข้าโดย บริษัท โคว่า (ประเทศไทย) จำกัด

175 อาคารสารคดีทีทาวเวอร์ ชั้น 17 ถนนสาทรใต้ แขวงทุ่งมหาเมฆ เขตสาทร กรุงเทพฯ 10120

ภายใต้การอนุญาตจาก: Kowa Company, Ltd.

**8. ผู้ผลิตและบรรจุ**

ผลิตและบรรจุโดย Kowa Company, Ltd., Nagoya Factory  
18-57, Hatooka 2-chome, Kita-ku, Nagoya, Aichi, JAPAN

**9. เลขทะเบียนตำรับยา**

Reg.No. 1C 15105/65 (NC)

**10. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยาครั้งแรก**

10 August 2022

**11. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร**

2 September 2024