

ซาราเตอร์™  
XARATOR™

## 1. ชื่อผลิตภัณฑ์

### 1.1 ชื่อยา

ซาราเตอร์™ (XARATOR™)

### 1.2 ความแรง

10 มิลลิกรัม 20 มิลลิกรัม 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม

### 1.3 รูปแบบของยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

## 2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสําคัญ

### 2.1 คุณสมบัติตัวยาสําคัญ

atorvastatin (อะทอวาสแตติน)

### 2.2 ปริมาณตัวยาสําคัญ

ยาเม็ดสำหรับรับประทาน ประกอบด้วย atorvastatin calcium (ในรูปคริสตัลลีน) เทียบเท่ากับ atorvastatin 10 มิลลิกรัม 20 มิลลิกรัม 40 มิลลิกรัม หรือ 80 มิลลิกรัม

## 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม รูปกลม สีขาว มีรูปรอยดังนี้

ยาเม็ดขนาด 10 มิลลิกรัม: ด้านหนึ่งมีตัวเลข "10" อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร "ATV"

ยาเม็ดขนาด 20 มิลลิกรัม: ด้านหนึ่งมีตัวเลข "20" อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร "ATV"

ยาเม็ดขนาด 40 มิลลิกรัม: ด้านหนึ่งมีตัวเลข "40" อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร "ATV"

ยาเม็ดขนาด 80 มิลลิกรัม: ด้านหนึ่งมีตัวเลข "80" อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร "ATV"

## 4. คุณสมบัติทางคลินิก

### 4.1 ข้อบ่งใช้

atorvastatin มีข้อบ่งใช้คือเป็นยาที่ใช้เสริมกับการควบคุมอาหารเพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีระดับโคเลสเตอรอลรวม (total-C) lipoprotein cholesterol ที่มีความหนาแน่นต่ำ (low density lipoprotein cholesterol; LDL-C), apolipoprotein B (apo-B) และไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride; TG) ที่สูง และช่วยเพิ่ม lipoprotein cholesterol ที่มีความหนาแน่นสูง (high density lipoprotein cholesterol; HDL-C) ในผู้ป่วยที่เป็น hypercholesterolemia ชนิดปฐมภูมิ (heterozygous familial และ non-familial hypercholesterolemia), combined (mixed) hyperlipidemia (Fredrickson Types IIa และ IIb) ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ ในเลือดสูง (Fredrickson Type IV) และผู้ป่วย dysbetalipoproteinemia (Fredrickson Type III) ซึ่งตอบสนองไม่เพียงพอต่อการควบคุมทางอาหาร

นอกจากนี้ atorvastatin ยังมีข้อบ่งใช้ในการลดระดับ total-C และ LDL-C ในผู้ป่วยที่เป็น homozygous familial hypercholesterolemia

### การป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด

ผู้ป่วยที่ไม่มีหลักฐานทางคลินิกว่าเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด และมีหรือไม่มีคามผิดปกติของไขมันในเลือด แต่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจหลายปัจจัย เช่น สูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน HDL-C ต่ำ หรือมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัยอันสมควร atorvastatin มีข้อบ่งใช้เพื่อ:

- ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิต (fatal coronary heart disease) และการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต (non-fatal myocardial infarction)
- ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)
- ลดความเสี่ยงของการทำ revascularization procedures และการเกิดอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ (angina pectoris)

ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ atorvastatin มีข้อบ่งใช้เพื่อ:

- ลดความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต
- ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต
- ลดความเสี่ยงของการทำ revascularization procedures
- ลดความเสี่ยงของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหัวใจล้มเหลว

- ลดความเสี่ยงของการเกิดอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ

### โรคไตเรื้อรัง (Chronic Kidney Disease (CKD))

- ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มี estimated glomerular filtration rate (eGFR) ลดลงปานกลาง atorvastatin มีข้อบ่งใช้เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
- ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคไตเรื้อรังที่ไม่ต้องทำ dialysis, atorvastatin มีข้อบ่งใช้เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์หลักของโรคหลอดเลือดหัวใจรวมทั้งโรคหลอดเลือดสมอง
- ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและ/หรือโรคเบาหวานที่มี microalbuminuria, atorvastatin มีข้อบ่งใช้เพื่อลดอัตราการลดลงของGFR และการกำเริบของโรคไตเรื้อรัง

### ผู้ป่วยเด็ก (อายุ 10-17 ปี)

atorvastatin มีข้อบ่งใช้คือเป็นยาที่ใช้เสริมกับการควบคุมอาหารในการลดระดับ total-C LDL-C และระดับ apo B ในเด็กชายและเด็กหญิงที่มีประจำเดือนแล้ว อายุ 10 ถึง 17 ปี ซึ่งป่วยเป็น heterozygous familial hypercholesterolemia ภายหลังจากการรักษาด้วยการควบคุมอาหารอย่างเพียงพอแล้ว ยังคงพบสิ่งต่อไปนี้:

- LDL-C ยังสูงกว่าหรือเท่ากับ 190 มก./ดล. หรือ
- LDL-C ยังสูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มก./ดล. และ
  - มีประวัติครอบครัวว่าเป็นโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร หรือ
  - ในผู้ป่วยเด็ก มีปัจจัยเสี่ยงอื่นของโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดไม่ต่ำกว่าสองปัจจัยขึ้นไป

## 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา

### ทั่วไป

ก่อนเริ่มให้ atorvastatin ควรพยายามควบคุมภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) ด้วยการควบคุมอาหารที่เหมาะสม การออกกำลังกาย การลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่อ้วน และบำบัดรักษาภาวะเจ็บป่วยทางการแพทย์อื่นๆ ที่เป็นอยู่ ควรจัดให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารลดโคเลสเตอรอลตามมาตรฐานทั่วไปตลอดช่วงที่ได้รับยานี้ ช่วงขนาดยาที่ให้มีตั้งแต่ 10 มก. ถึง 80 มก.วันละครั้ง อาจให้ยาในช่วงเวลาใดของวันและจะให้พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ ขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาเพื่อการรักษาอย่างต่อเนื่องควรพิจารณาเป็นรายๆ ไปโดยดูจากระดับ LDL-C พื้นฐาน เป้าหมายของการรักษาและการตอบสนองของผู้ป่วย หลังจากเริ่มให้ยาและ/หรือระหว่างการปรับขนาดยา atorvastatin ให้เหมาะสมอยู่นั้น ควรตรวจดูระดับไขมันภายใน 2 ถึง 4 สัปดาห์ แล้วปรับขนาดยาตามความเหมาะสม

## **Hypercholesterolemia ชนิดปฐมภูมิและ Combined (Mixed) Hyperlipidemia**

ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะควบคุมระดับไขมันไว้ได้จากการให้ยา atorvastatin วันละ 10 มก. จะเห็นการตอบสนองต่อการรักษาภายใน 2 สัปดาห์ และมักจะได้การตอบสนองสูงสุดภายใน 4 สัปดาห์ โดยคงการตอบสนองนี้ไว้ในกรณีที่ให้ยาต่อเนื่องระยะยาว

## **Homozygous Familial Hypercholesterolemia**

จากการศึกษาข้อมูลการใช้ยาในโครงการบริจาคยาเพื่อช่วยชีวิตแก่ผู้ป่วยที่เป็นโรค homozygous familial hypercholesterolemia พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองต่อยา atorvastatin 80 มก. โดยลดระดับ LDL-C ได้มากกว่า 15% (18% – 45%)

## **Heterozygous Familial Hypercholesterolemia ในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 10 ถึง 17 ปี)**

ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของ atorvastatin คือ 10 มก./วัน ขนาดยาสูงสุดที่แนะนำคือ 20 มก./วัน (ยังไม่มีการศึกษาขนาดยาที่สูงกว่า 20 มก. ในผู้ป่วยกลุ่มนี้) ขนาดยาที่ให้ควรพิจารณาเป็นรายๆ ไปโดยอาศัยเป้าหมายการรักษาที่แนะนำ (ดูหัวข้อ 4.1 ข้อบ่งใช้ และหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์) การปรับขนาดยาควรเว้นช่วงห่างไม่ต่ำกว่า 4 สัปดาห์

ประสบการณ์การใช้ยาในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 10 ปีมาจากการศึกษาแบบเปิดฉลาก (ดูหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ หัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ และหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - ประชากรกลุ่มพิเศษ)

## **การใช้ในผู้ป่วยตับเสื่อม**

ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้ และ หัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

## **การใช้ในผู้ป่วยไตเสื่อม**

โรคไตไม่มีผลต่อระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาหรือต่อการลด LDL-C ของ atorvastatin จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

## **การใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ**

พบว่าไม่มีความแตกต่างทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพหรือการถึงเป้าหมายการรักษาไขมันระหว่างผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยทั่วไป (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - ประชากรกลุ่มพิเศษ)

## การใช้ร่วมกับยาอื่น

ในกรณีที่มีความจำเป็นในการใช้ atorvastatin ร่วมกับ cyclosporine, telaprevir ยาผสม tipranavir/ritonavir หรือ glecaprevir/pibrentasvir ขนาดยา atorvastatin ไม่ควรเกิน 10 มก.

ไม่แนะนำให้ใช้ยา atorvastatin ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา letermovir ร่วมกับ cyclosporine

นอกจากนี้ พบอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ที่ส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของยา atorvastatin ในร่างกายเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาด้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม HIV protease inhibitors ตัวอื่นๆ (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir และ nelfinavir) ยาด้านไวรัสตับอักเสบ ซี กลุ่ม HCV protease inhibitors (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), clarithromycin, itraconazole และ letermovir ควรระมัดระวังเมื่อสั่งใช้ ยา atorvastatin ร่วมกับยาเหล่านี้ และแนะนำให้ทำการประเมินผลทางคลินิกที่เหมาะสม เพื่อให้แน่ใจว่าใช้ atorvastatin ในขนาดที่ต่ำที่สุดเท่าที่จำเป็น (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ ยา – ผลต่อกล้ามเนื้อโครงร่าง (skeletal muscle) และหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น)

### 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ atorvastatin ในผู้ป่วยต่อไปนี้:

ผู้ป่วยที่แพ้สารประกอบใดๆ ในยานี้

ผู้ที่มีโรคตับที่ยังดำเนินอยู่หรือในผู้ที่มีระดับเอนไซม์ transaminases ในซีรัมสูงมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติ (upper limit of normal; ULN) ตลอดเวลาโดยไม่ทราบสาเหตุ

หรือผู้ที่:

สตรีมีครรภ์ ให้ห้ามบุตร วัยเจริญพันธุ์ที่ไม่ได้ใช้มาตรการคุมกำเนิดที่เหมาะสม ควรจะให้ atorvastatin ในหญิงวัยเจริญพันธุ์เฉพาะรายที่มีโอกาสตั้งครรภ์ต่ำมากและได้รับการอธิบายถึงอันตรายที่อาจเกิดต่อทารกในครรภ์อย่างดีแล้ว

### 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

ผลต่อดัชนี

เช่นเดียวกับยาลดไขมันตัวอื่นๆ ในกลุ่มนี้ หลังการรักษาด้วย atorvastatin มีรายงานพบระดับเอนไซม์ transaminases ในซีรัม เพิ่มขึ้นปานกลาง (มากกว่า 3 เท่าของค่า ULN) มีการตรวจระวังและติดตามการทำงานของตับในการศึกษาทางคลินิกทั้งก่อนวางตลาดและหลังวางตลาดของ atorvastatin ที่ขนาดยา 10 มก. 20 มก. 40 มก. และ 80 มก.

จากการศึกษาทางคลินิกเหล่านี้ พบว่า 0.7% ของผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin จะมีระดับ transaminases ในซีรัมสูงกว่าปกติอย่างต่อเนื่อง (มากกว่า 3 เท่าของค่า ULN อย่างน้อย 2 ครั้ง) พบอุบัติการณ์ดังกล่าวนี้ 0.2 %, 0.2 %, 0.6 % และ 2.3 % ในขนาดยา 10 มก. 20 มก. 40 มก. และ 80 มก. ตามลำดับ โดยทั่วไป การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ดังกล่าวไม่สัมพันธ์กับดีซ่านหรืออาการหรืออาการแสดงอื่นๆ เมื่อลดขนาดยา atorvastatin หรือหยุดยาเป็นครั้งคราวหรือหยุดยาถาวรปรากฏว่าระดับ transaminase กลับสู่ระดับปกติเหมือนก่อนเริ่มให้ยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยา atorvastatin ต่อไปในขนาดที่ลดลงโดยไม่มีผลเสียใดๆ ตามมา

ก่อนเริ่มให้ยานี้ควรเจาะเลือดตรวจการทำงานของตับและตรวจเป็นระยะๆ หลังจากนั้น ผู้ป่วยที่มีอาการหรืออาการแสดงที่บ่งชี้ความเสียหายต่อตับควรได้รับการตรวจการทำงานของตับ ผู้ป่วยที่มีระดับ transaminase ในซีรัมสูงขึ้นควรได้รับการตรวจระวังและติดตามจนกว่าความผิดปกติดังกล่าวจะหายไป ในกรณีที่ระดับ ALT หรือ AST ยังมากกว่า 3 เท่าของค่า ULN อย่างต่อเนื่อง แนะนำให้ลดขนาดยาหรือหยุดยา atorvastatin ยา atorvastatin สามารถทำให้ระดับ transaminase สูงขึ้น (ดูหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา)

ควรใช้ atorvastatin อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์เป็นจำนวนมากและ/หรือมีประวัติเป็นโรคตับ ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับที่ยังดำเนินอยู่ (active liver disease) หรือภาวะที่ระดับ transaminase สูงอย่างต่อเนื่องโดยไม่ทราบสาเหตุ (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

#### **ผลต่อกล้ามเนื้อโครงร่าง (skeletal muscle)**

มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin เกิดอาการปวดกล้ามเนื้อ (ดูหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา) เมื่อผู้ป่วยมีอาการปวดกล้ามเนื้อทั่วๆ ไป กล้ามเนื้อกตเจ็บหรืออ่อนแรง และ/หรือมีระดับ creatine phosphokinase (CPK) สูงขึ้นมาก ควรพิจารณาหรือสงสัยว่าผู้ป่วยเป็น myopathy (หมายถึงความถึงการมีอาการปวดกล้ามเนื้อหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรงพร้อมๆ กับการเพิ่มขึ้นของระดับ CPK มากกว่า 10 เท่าของค่า ULN) และควรแนะนำให้ผู้ป่วยแจ้งให้แพทย์ทราบทันทีที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อกตเจ็บหรืออ่อนแรงโดยไม่ทราบสาเหตุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่รู้สึกไม่สบายกายและมีใช้ร่วมด้วย ควรหยุดยา atorvastatin ทันทีถ้าพบว่ามี การเพิ่มของระดับ CPK อย่างมาก หรือถ้าสงสัยหรือวินิจฉัยว่ามีภาวะ myopathy ความเสี่ยงต่อการเกิด myopathy จะเพิ่มขึ้น หากมีการให้ยาที่เพิ่มระดับความเข้มข้นของ

atorvastatin ในร่างกายร่วมด้วย (ดูหัวข้อ **4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น** และหัวข้อ **5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์**) ยาเหล่านี้หลายตัวออกฤทธิ์ยับยั้งเมตาบอลิซึมของ cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) และ/หรือการขนส่งยา CYP 3A4 เป็น isozyme หลักของตับที่ทราบ ว่าเกี่ยวข้องกับ biotransformation ของ atorvastatin แพทย์ที่กำลังพิจารณาจะให้ยา atorvastatin ร่วมกับ อนุพันธ์ fibric acid, erythromycin ยาต้านจุลชีพอื่น ยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole ยาในกลุ่ม HIV/HCV protease inhibitors, ยาในกลุ่ม HCV NS5A/NS5B inhibitors, letermovir หรือ niacin ในขนาดที่ใช้ลด ระดับไขมัน ควรชั่งน้ำหนักถึงผลดีผลเสียและควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยอย่างระมัดระวังเพื่อค้นหา อาการและอาการแสดงของปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อกดเจ็บหรืออ่อนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเดือนแรกๆ ที่เริ่มให้ยาและระหว่างการเพิ่มขนาดยาตัวใดตัวหนึ่ง ดังนั้นจึงควรพิจารณาขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยา เพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องของ atorvastatin เมื่อใช้ร่วมกับยาที่ได้กล่าวถึงก่อนหน้านี้ (ดูหัวข้อ **4.2 ขนาด และวิธีการใช้ยา**) ไม่แนะนำให้ใช้ atorvastatin ร่วมกับ fusidic acid ดังนั้นจึงควรหยุดยา atorvastatin ชั่วคราวระหว่างการรักษาด้วย fusidic acid (ดูหัวข้อ **4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาใน รูปแบบอื่น**) ควรพิจารณาตรวจระดับ CPK เป็นระยะๆ ในสถานการณ์เหล่านี้ แต่ก็ไม่มีข้อรับรองว่าการ ตรวจระวังและติดตามดังกล่าวจะช่วยป้องกันการเกิด myopathy รุนแรงได้ atorvastatin อาจทำให้ระดับ CPK สูงขึ้น (ดูหัวข้อ **4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา**)

มีรายงานภาวะ immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) ซึ่งพบได้น้อยมากในระหว่างหรือหลัง การรักษาด้วยยากกลุ่ม statins บางตัว (ดูหัวข้อ **4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา**) ภาวะ IMNM มีลักษณะ ทางคลินิกโดยมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่บริเวณส่วนต้นแขนหรือต้นขาเป็นเวลานานติดต่อกัน และมี ระดับ creatine kinase ในซีรัมเพิ่มสูงขึ้นซึ่งเกิดขึ้นเป็นเวลานานติดต่อกันแม้ว่าจะหยุดการรักษาด้วยยา กลุ่ม statin แล้วก็ตาม ตรวจพบแอนติบอดี anti-HMG CoA reductase และมีอาการดีขึ้นเมื่อให้การรักษา ด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

เช่นเดียวกับยาตัวอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกันนี้ เคยมีรายงานการเกิด rhabdomyolysis ร่วมกับภาวะไตวาย เฉียบพลันอันเป็นผลจาก myoglobinuria แต่ก็เป็นภาวะที่พบน้อยมาก ผู้ที่มีประวัติการทำงานขงไต บกพร่องอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด rhabdomyolysis ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการตรวจระวังและติดตาม ผลต่อกล้ามเนื้อโครงร่าง (skeletal muscle) อย่างใกล้ชิด ควรงดให้ยา atorvastatin ชั่วคราวหรือตลอดไป ในผู้ป่วยรายใดก็ตามที่มีภาวะเจ็บป่วยร้ายแรงและเฉียบพลันที่บ่งชี้ว่าเป็น myopathy หรือผู้ป่วยที่มีปัจจัย เสี่ยงต่อการเกิดไตวายเนื่องจาก rhabdomyolysis (เช่น การติดเชื้อรุนแรงเฉียบพลัน ภาวะความดันโลหิต ต่ำ การผ่าตัดใหญ่ การบาดเจ็บ ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมอย่างรุนแรง ความผิดปกติอย่างรุนแรงของ ต่อมไร้ท่อและอิเล็กโทรไลต์ และอาการชักที่ควบคุมไม่ได้)

## โรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออก (Hemorrhagic Stroke)

การวิเคราะห์ภายหลังจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย 4731 รายที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหลอดเลือดสมองชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) ภายในเวลา 6 เดือนก่อนที่จะทำการศึกษา และได้เริ่มการรักษาด้วย atorvastatin 80 มก. พบว่าอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออกในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin 80 มก. สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (55 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 33 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) พบความเสี่ยงของการเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออกเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ขณะเข้าร่วมการศึกษาเป็นโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออก (7 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา atorvastatin 80 มก. มีการเกิดโรคหลอดเลือดสมองโดยรวมโดยไม่คำนึงว่าเป็นชนิดใดน้อยกว่า (265 เทียบกับ 311) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของโรคหลอดเลือดหัวใจ ต่ำกว่า (123 เทียบกับ 204) (ดูหัวข้อ

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – การเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง

#### การทำงานของต่อมไร้ท่อ

มีรายงานการเพิ่มขึ้นของระดับฮีโมโกลบิน A1c (HbA1c) และ fasting serum glucose จากสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors รวมทั้ง atorvastatin อย่างไรก็ตาม ประโยชน์จากการลดความเสี่ยงเกี่ยวกับหลอดเลือดด้วยยา statins มีน้ำหนักมากกว่าความเสี่ยงของการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดสูง

#### 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น

ความเสี่ยงต่อการเกิด myopathy ระหว่างการรักษาด้วยสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase จะเพิ่มขึ้นถ้าหากมีการให้ยา cyclosporine อนุพันธ์ของ fibric acid, niacin ในขนาดที่ใช้ลดระดับไขมัน หรือ สารยับยั้ง CYP 3A4/ตัวขนส่งสาร ร่วมด้วย (เช่น erythromycin และยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole) (ดูข้างล่างและหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา: การใช้ร่วมกับยาอื่น และหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา: ผลต่อกล้ามเนื้อโครงร่าง (skeletal muscle))

#### สารยับยั้ง CYP 3A4

atorvastatin ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP 3A4 การให้ atorvastatin ร่วมกับสารยับยั้ง CYP 3A4 สามารถนำไปสู่การเพิ่มความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมา ขอบเขตของอันตรกิริยาและการเสริมฤทธิ์กันนี้ขึ้นกับความผันแปรของผลต่อ CYP 3A4



**Erythromycin/Clarithromycin:** การให้ atorvastatin ร่วมกับ erythromycin (500 มก. วันละ 4 ครั้ง) หรือ clarithromycin (500 มก. วันละ 2 ครั้ง) ซึ่งล้วนออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP 3A4 สัมพันธ์กับการมีความเข้มข้นของ atorvastatin สูงขึ้นในพลาสมา (ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเดือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา - ผลต่อกล้ามเนื้อโครงร่าง (skeletal muscle) และหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

**Protease Inhibitors:** การให้ atorvastatin ร่วมกับ Protease inhibitors ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP 3A4 สัมพันธ์กับการมีความเข้มข้นของ atorvastatin สูงขึ้นในพลาสมา (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

**Diltiazem Hydrochloride:** การให้ atorvastatin (40 มก.) ร่วมกับ diltiazem (240 มก.) สัมพันธ์กับความเข้มข้นที่สูงขึ้นของ atorvastatin ในพลาสมา (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

**Cimetidine:** มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างกันระหว่างยา atorvastatin กับ cimetidine โดยยังไม่พบอันตรกิริยาระหว่างกันที่มีนัยสำคัญใดๆ ทางคลินิก (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

**Itraconazole:** การให้ atorvastatin (20-40 มก.) ร่วมกับ itraconazole (200 มก.) สัมพันธ์กับการเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของ atorvastatin (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

**Grapefruit Juice:** มีส่วนประกอบอย่างน้อยหนึ่งชนิดที่ยับยั้ง CYP 3A4 และสามารถเพิ่มความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมา โดยเฉพาะเมื่อมีการดื่ม grapefruit juice มากเกินไป (มากกว่า 1.2 ลิตร/วัน) (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

#### **สารยับยั้งตัวขนส่งสาร:**

Atorvastatin เป็น substrate ของตัวขนส่งสารในตับ (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

การให้ยา atorvastatin ที่ขนาดยา 10 มก. ร่วมกับ cyclosporine ที่ขนาดยา 5.2 มก./กก./วัน ได้ส่งผลให้เกิดการเพิ่มสูงขึ้นของการสัมผัสยา atorvastatin ในร่างกาย (อัตราส่วน AUC: 8.7; ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) Cyclosporine เป็นสารยับยั้ง organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, multi-drug resistance protein 1 (MDR1) และโปรตีนที่ต่อต้านการเกิดมะเร็งเต้านม (breast cancer resistance protein [BCRP]) เช่นเดียวกับ CYP3A4 ดังนั้น cyclosporine จึงเพิ่มอัตราการสัมผัสยา atorvastatin ห้ามให้ยา atorvastatin ในขนาดยาที่สูงกว่า 10 มก. ต่อวัน (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา - การใช้ร่วมกับยาอื่น)

Glecaprevir และ pibrentasvir เป็นสารยับยั้ง OATP1B1, OATP1B3, MDR1 และ BCRP ดังนั้นยาเหล่านี้ จะเพิ่มการสัมผัสยา atorvastatin ห้ามให้ยา atorvastatin ในขนาดยาที่สูงกว่า 10 มก. ต่อวัน (ดูหัวข้อ **4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา - การใช้ร่วมกับยาอื่น**)

การให้ยา atorvastatin 20 มิลลิกรัมร่วมกับ letermovir 480 มิลลิกรัมต่อวัน มีผลทำให้ปริมาณ atorvastatin ที่ร่างกายได้รับเพิ่มขึ้น (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ: 3.29; ดูหัวข้อ **5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์**) letermovir มีฤทธิ์ยับยั้งตัวขนส่งสารออกนอกเซลล์ (efflux transporters) P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 และตัวขนส่งสาร OATP1B1/1B3 ในตับ ดังนั้นยานี้จึงเพิ่มการสัมผัสยา atorvastatin ห้ามให้ยา atorvastatin สูงกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวัน (ดูหัวข้อ **4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา - การใช้ร่วมกับยาอื่น**)

ความรุนแรงของอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดจาก CYP3A และ OATP1B1/1B3 ซึ่งมีต่อยาที่ใช้ร่วมกันอาจแตกต่างกันไปจากนี้ หากให้ยา letermovir ร่วมกับยา cyclosporine ไม่แนะนำให้ใช้ atorvastatin ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine

Elbasvir และ grazoprevir เป็นสารยับยั้ง OATP1B1, OATP1B3, MDR1 และ BCRP ดังนั้นยาเหล่านี้จะเพิ่มการสัมผัสยา atorvastatin ใช้ยาเหล่านี้ด้วยความระมัดระวังและใช้ในขนาดยาต่ำสุดที่จำเป็น (ดูหัวข้อ **4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา - การใช้ร่วมกับยาอื่น**)

#### **สารเหนี่ยวนำ CYP 3A4**

การให้ atorvastatin ร่วมกับสารเหนี่ยวนำ CYP 3A4 (เช่น efavirenz, rifampin) สามารถทำให้ความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาลดลงได้มาก เนื่องจากกลไกทางอันตรกิริยาสองอย่างของ rifampin (การเหนี่ยวนำ CYP 3A4 และการยับยั้งตัวขนส่งสาร OATP1B1 ซึ่งจับอยู่ในเซลล์ตับ) ดังนั้น แนะนำให้ atorvastatin ร่วมกับ rifampin ในเวลาเดียวกัน เพราะเคยพบว่าการให้ยา atorvastatin ล่าช้าหลังจากการให้ยา rifampin สัมพันธ์กับการลดความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาลงอย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ **5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์**)

**ยาลดกรด:** การให้ยา atorvastatin ร่วมกับยาน้ำแขวนตะกอนลดกรดชนิดรับประทานที่มีสาร magnesium และ aluminium hydroxide จะลดระดับความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาลง (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ: 0.66) อย่างไรก็ตาม ผลการลด LDL-C จะไม่เปลี่ยนแปลง

**Antipyrine:** เนื่องจาก atorvastatin ไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ antipyrine จึงไม่คาดว่าจะมีอันตรกิริยาระหว่างกันของยาอื่นๆ ที่เมตาบอลิซึมผ่าน cytochrome isozymes เดียวกัน

**Colestipol:** เมื่อให้ยา atorvastatin ร่วมกับ colestipol จะทำให้ความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาลดลง (อัตราส่วนของความเข้มข้น: 0.74) อย่างไรก็ตาม ผลการลดไขมันกลับดีขึ้น เมื่อให้ยา 2 ตัวนี้ร่วมกันเทียบกับเมื่อให้เพียงตัวใดตัวหนึ่ง

**Digoxin:** เมื่อให้ยา digoxin หลายครั้งร่วมกับยา atorvastatin 10 มก. พบว่าไม่มีผลต่อระดับความเข้มข้นในพลาสมาของ digoxin ที่ระดับคงที่ (steady-state) อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นของ digoxin เพิ่มขึ้น (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ: 1.15) หลังจากให้ digoxin ร่วมกับ atorvastatin วันละ 80 มก. ดังนั้นควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยที่ได้รับ digoxin ร่วมด้วยอย่างเหมาะสม

**Azithromycin:** การให้ atorvastatin (10 มก. วันละครั้ง) ร่วมกับ azithromycin (500 มก. วันละครั้ง) ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมา

**ยาเม็ดคุมกำเนิด:** การให้ atorvastatin ร่วมไปกับยาเม็ดคุมกำเนิดที่ประกอบด้วยฮอร์โมน norethindrone และ ethinyl estradiol จะเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟเปรียบเทียบความเข้มข้นกับเวลา (AUC) ของ norethindrone (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ: 1.28) และ ethinyl estradiol (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ: 1.19) ควรคำนึงถึงค่าที่เพิ่มขึ้นในการเลือกชนิดของยาเม็ดคุมกำเนิดให้แก่หญิงที่รับประทาน atorvastatin อยู่

**Warfarin:** มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างกันระหว่างยา atorvastatin กับ warfarin โดยยังไม่พบอันตรกิริยาใดๆ ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

**Colchicine:** ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่าง atorvastatin กับ colchicine มีรายงานการเกิด myopathy เมื่อใช้ยา atorvastatin ร่วมกับ colchicine และควรระวังเมื่อสั่งใช้ยา atorvastatin ร่วมกับ colchicine

**Amlodipine:** ในการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี การให้ atorvastatin 80 มก. ร่วมกับ amlodipine 10 มก. มีผลทำให้เพิ่มปริมาณ (exposure) atorvastatin (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ: 1.18) ซึ่งไม่มีความสำคัญทางคลินิก

**Fusidic Acid:** ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่าง atorvastatin กับ fusidic acid แต่มีความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม statins ซึ่งรวมถึง atorvastatin ร่วมกับยา fusidic acid ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัดของอันตรกิริยานี้ ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ fusidic acid ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (systemic) นั้น ควรหยุดการรักษาด้วยยากกลุ่ม statins ในระหว่างที่รับการรักษาด้วย fusidic acid และอาจเริ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statins ได้อีกครั้งหลังจากที่ได้รับ fusidic acid ครั้งสุดท้ายไปแล้วเจ็ดวัน

ในกรณีพิเศษที่จำเป็นต้องใช้ fusidic acid ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายติดต่อกันเป็นเวลานาน เช่น สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่รุนแรง ควรพิจารณาการใช้ atorvastatin ร่วมกับ fusidic acid ในผู้ป่วยเป็นรายๆ ไปเท่านั้น โดยต้องได้รับการดูแลทางการแพทย์อย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้ปรึกษาแพทย์ทันทีหากเกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง อาการปวด หรือกดเจ็บใดๆกดเจ็บบริเวณใด ๆ

**การให้ยาร่วมกับยาตัวอื่น ๆ:** ในการศึกษาทางคลินิกมีการให้ atorvastatin ร่วมกับยาลดความดันโลหิต และการรักษาซดเซปด้วยการให้เอสโตรเจน (ฮอร์โมนเพศหญิง) ไม่พบอันตรกิริยาระหว่างกันอันไม่พึงประสงค์ที่มีความสำคัญทางคลินิก อย่างไรก็ตามยังไม่ได้ทำการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างกันกับสารอื่นที่เฉพาะเจาะจง

#### 4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

ห้ามใช้ atorvastatin ในสตรีมีครรภ์ สตรีในวัยเจริญพันธุ์ควรใช้มาตรการคุมกำเนิดที่เหมาะสมขณะใช้ยานี้ ควรให้ atorvastatin แก่สตรีวัยเจริญพันธุ์ต่อเมื่อโอกาสที่สตรีนั้นจะตั้งครรภ์ต่ำมากและได้รับการอธิบายถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์หากใช้ยานี้

ห้ามใช้ atorvastatin ในสตรีให้นมบุตร ยังไม่ทราบว่ายา atorvastatin ขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ และเนื่องจากความโน้มเอียงที่อาจเกิดผลอันไม่พึงประสงค์ต่อเด็กทารกที่ดื่มนมแม่ สตรีที่ใช้ยา atorvastatin จึงไม่ควรให้นมบุตร

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

ยังไม่มีข้อมูล

#### 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์

โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยจะทนต่อยา atorvastatin ได้ดี อาการอันไม่พึงประสงค์มักจะเป็นขนาดอ่อนและเกิดขึ้นชั่วคราว จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา atorvastatin แบบมียาหลอกเป็นตัวควบคุมในผู้ป่วย

16,066 ราย (8755 รายที่ได้รับยา atorvastatin (Lipitor) เทียบกับ 7311 รายที่ได้รับยาหลอก) เป็นเวลา  
ค่ามัธยฐาน (median) 53 สัปดาห์ พบว่า 5.2% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin หยุดยาเนื่องจากอาการ  
อันไม่พึงประสงค์ เปรียบเทียบกับ 4.0% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (มากกว่าหรือเท่ากับ 1%) ที่อาจเกี่ยวกับการรักษาด้วยยา  
atorvastatin ที่พบในผู้ป่วยที่ร่วมในการศึกษาทางคลินิกแบบมียาหลอกเป็นตัวควบคุม ได้แก่  
**การติดเชื้อ (Infections) และการติดเชื้อปรสิต (Infestations):** คอหอยหลังโพรงจมูกเกิดการติดเชื้อ  
**ความผิดปกติทางการเผาผลาญและโภชนาการ:** ระดับน้ำตาลในเลือดสูง  
**ความผิดปกติทางระบบหายใจ ทรวงอก และช่องกลางอก:** เจ็บคอหอยและกล่องเสียง เลือดกำเดาไหล  
**ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้:** ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย คลื่นไส้ ท้องอืด  
**ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน:** ปวดข้อ ปวดตามแขนขา ปวดกล้ามเนื้อ  
และกระดูก กล้ามเนื้อหดเกร็ง ปวดกล้ามเนื้อ ข้อบวม  
**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:** การทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ ระดับ creatine phosphokinase  
ในเลือดสูงขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานเพิ่มเติมในการศึกษาทางคลินิกของยา atorvastatin แบบมียาหลอก  
เป็นตัวควบคุม ได้แก่:

**ความผิดปกติทางจิต:** ฝันร้าย

**ความผิดปกติทางตา:** เห็นภาพมัว

**ความผิดปกติทางหูและหูส่วนใน:** เสียงในหู

**ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้:** ไม่สบายท้อง เรอ

**ความผิดปกติทางตับ น้ำดีและท่อน้ำดี:** ตับอักเสบ ภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis)

**ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง:** ผื่นลมพิษ

**ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน:** กล้ามเนื้ออ่อนล้า ปวดคอ

**ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณที่หย่า:** รู้สึกไม่สบายกาย ไข้

**การตรวจทางห้องปฏิบัติการ:** พบเซลล์เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ

ผลดังกล่าวข้างต้นมิได้มีสาเหตุจากการใช้ atorvastatin เสียทั้งหมด

**ผู้ป่วยเด็ก**

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย atorvastatin มีประสบการณ์ผลอันไม่พึงประสงค์ทั่วไปเหมือนกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดทั้งสองกลุ่มนี้ โดยไม่คำนึงถึงการประเมินสาเหตุ ได้แก่ การติดเชื้อ

ไม่พบผลต่อการเจริญเติบโตและวุฒิภาวะทางเพศที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในการศึกษานาน 3 ปีในเด็กที่มีอายุ 6 ปีขึ้นไป เมื่อพิจารณาจากการประเมินวุฒิภาวะและพัฒนาการโดยรวม การประเมิน Tanner Stage และการวัดส่วนสูงและน้ำหนัก ความปลอดภัยและข้อมูลการทนต่อยาในผู้ป่วยเด็กมีความคล้ายคลึงกันกับข้อมูลความปลอดภัยของ atorvastatin ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ทราบอยู่ก่อนแล้ว

### ประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยาในท้องตลาด

จากประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายในท้องตลาด มีรายงานผลอันไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้เพิ่มเติม:

ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง: เกล็ดเลือดต่ำ

ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน: ปฏิกริยาแพ้ (รวมทั้ง anaphylaxis)

การบาดเจ็บ การเป็นพิษ และการทำหัตถการที่ซับซ้อน: เอ็นฉีก

ความผิดปกติทางการเผาผลาญและโภชนาการ: น้ำหนักเพิ่ม

ความผิดปกติทางระบบประสาท: ความรู้สึกที่ไวต่อการสัมผัสน้อยลง อาการหลงลืม เวียนศีรษะ การรับรสพร่อง (dysgeusia)

ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้: ตับอ่อนอักเสบ

ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง: กลุ่มอาการ Stevens-Johnson, toxic epidermal necrolysis, angioedema erythema multiforme ผื่น bullous

ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน: rhabdomyolysis กล้ามเนื้อตายเนื่องจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน (immune mediated necrotizing myopathy) กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) ปวดหลัง

ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะของตำแหน่งที่รักษา: เจ็บหน้าอก peripheral edema อ่อนล้า

## 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

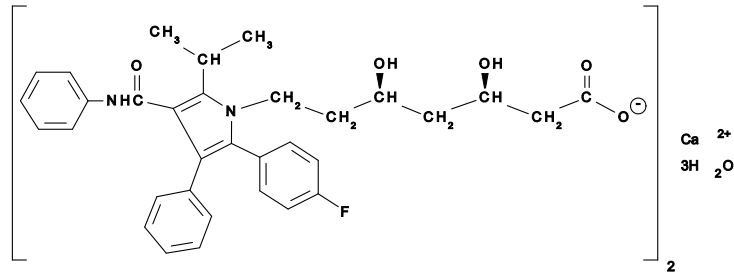
ยังไม่มีการรักษาจำเพาะสำหรับกรณีการได้รับยา atorvastatin เกินขนาด ซึ่งถ้าหากเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น ควรให้การรักษาตามอาการและให้มาตรการช่วยเหลือผู้ป่วยตามความเหมาะสม เนื่องจากยาจับอยู่กับพลาสมาโปรตีนสูงมาก การล้างไต (hemodialysis) เพื่อหวังจะกำจัด atorvastatin ให้เร็วขึ้น อาจจะไม่ได้ผลมากนัก

## 5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

atorvastatin calcium เป็นสารสังเคราะห์ที่ช่วยลดระดับไขมัน โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ช่วยเร่งการเปลี่ยนจาก HMG-CoA เป็น mevalonate อันเป็นขั้นตอนเบื้องต้น และที่ควบคุมอัตราการชีวสังเคราะห์โคเลสเตอรอล

สูตรทางเคมีของ atorvastatin calcium คือ  $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2 \cdot Ca \cdot 3 H_2O$  มีน้ำหนักโมเลกุล 1209.42 สูตรโครงสร้างคือ



atorvastatin calcium เป็นผงสีขาวนวลที่ไม่ละลายในสารละลายน้ำที่ pH 4 และต่ำกว่า ละลายได้น้อยมาก ในน้ำกลั่น ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 7.4 และ acetonitrile ละลายได้เล็กน้อยใน ethanol แต่ละลายได้ดีใน methanol

### กลไกการออกฤทธิ์

atorvastatin เป็นสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase แบบเฉพาะเจาะจงและแข่งขัน เอนไซม์นี้ควบคุมการเปลี่ยน HMG-CoA ไปเป็น mevalonate ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของสาร sterols ทั้งหมด รวมทั้งโคเลสเตอรอล ในผู้ป่วยที่เป็น homozygous และ heterozygous familial hypercholesterolemia, non-familial forms of hypercholesterolemia และ mixed dyslipidemia atorvastatin ลดระดับ total-C LDL-C และ apo B นอกจากนี้ atorvastatin ยังลดระดับ lipoprotein cholesterol ที่มีความหนาแน่นต่ำมาก (very low-density lipoprotein cholesterol; VLDL-C) และ TG และเพิ่ม HDL-C ในระดับต่างๆ กัน

atorvastatin ช่วยลดระดับโคเลสเตอรอลและไลโปโปรตีนในพลาสมาโดยยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase และการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลในตับ และโดยการเพิ่มจำนวน LDL receptors บนผิวเซลล์ในตับเพื่อเสริมการรับและย่อยสลาย LDL

atorvastatin ลดการผลิต LDL และปริมาณของอนุภาค LDL atorvastatin ไปเพิ่ม LDL receptor activity อย่างมากและดำรงการเพิ่มขึ้นไว้รวมไปกับการเปลี่ยนแปลงคุณภาพในทางที่ดีขึ้นของอนุภาค LDL ในกระแสโลหิต atorvastatin มีประสิทธิภาพในการลด LDL ของผู้ป่วยในภาวะ homozygous familial hypercholesterolemia ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ตามปกติจะไม่ตอบสนองต่อยาลดไขมัน

atorvastatin และเมตาบอลิซึมบางตัวของ atorvastatin มีฤทธิ์ทางยาในมนุษย์ atorvastatin ออกฤทธิ์ที่ตับ เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งตับเป็นแหล่งสำคัญในการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลและการกำจัด LDL การลดระดับ LDL-C จะสัมพันธ์กับขนาดยามากกว่าความเข้มข้นของยาในร่างกาย การให้ขนาดยาในผู้ป่วยแต่ละราย ควรอาศัยพื้นฐานการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา)

ในงานวิจัยการตอบสนองต่อขนาดยาพบว่า atorvastatin (10 มก. - 80 มก.) ช่วยลดระดับ total-C (30%–46%), LDL-C (41%–61%), apo B (34%–50%) และ TG (14%–33%) ผลดังกล่าวเกิดขึ้นอย่างสม่ำเสมอ ในผู้ป่วย heterozygous familial hypercholesterolemia, non-familial forms of hypercholesterolemia และ mixed hyperlipidemia รวมทั้ง ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่ง insulin

ในผู้ป่วยที่มีแต่ภาวะ hypertriglyceridemia อย่างเดียว atorvastatin ยังช่วยลดระดับ total-C LDL-C, VLDL-C, apo B, TG และ non-HDL-C และเพิ่ม HDL-C ในผู้ป่วยที่เป็น dysbetalipoproteinemia atorvastatin จะลดระดับ lipoprotein cholesterol ที่มีความหนาแน่นปานกลาง (intermediate density lipoprotein cholesterol; IDL-C)

ข้อมูลรวมจากการศึกษาแบบควบคุม 24 การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น Fredrickson hyperlipoproteinemia ชนิดที่ II a และ II b ที่ให้ atorvastatin 10 มก. – 80 มก. พบเปอร์เซ็นต์การเพิ่มของ HDL-C จากค่าพื้นฐานมีค่า median เท่ากับ 5.1% ถึง 8.7% โดยไม่สัมพันธ์กับขนาดยา นอกจากนี้ผลการวิเคราะห์จากข้อมูลรวมยังแสดงถึงการลดลงของอัตราส่วน total-C/HDL-C และ LDL-C/HDL-C ตั้งแต่ –29% ถึง –44% และ –37% ถึง –55% ตามลำดับ ซึ่งสัมพันธ์กับขนาดของยาอย่างมีนัยสำคัญ

มีการศึกษาผลของ atorvastatin ต่อภาวะกล้ามเนื้อหัวใจมีเลือดและออกซิเจนไปเลี้ยงไม่เพียงพอ (ischemic events) และการตายโดยรวม ในการศึกษา MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดผลทั้งสองทางในหลายสถาบัน โดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุม ในผู้ป่วย 3086 รายที่มี acute coronary syndrome (ได้แก่ unstable angina หรือ non-Q wave myocardial infarction (กล้ามเนื้อหัวใจตายที่คลื่นหัวใจไม่แสดง Q wave)) โดยผู้ป่วยได้รับการดูแลแบบมาตรฐาน รวมถึงการควบคุมอาหาร และได้รับ atorvastatin 80 มก. หรือยาหลอกทุกวัน เป็นระยะเวลา (ค่า median) 16 สัปดาห์ ระดับสุดท้ายของ LDL-C total-C HDL-C และ TG ในกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin ได้แก่ 72 มก./ดล. 147 มก./ดล. 48 มก./ดล. และ 139 มก./ดล. ตามลำดับ และในกลุ่มที่ได้รับ placebo 135 มก./ดล. 217 มก./ดล. 46 มก./ดล. และ 187 มก./ดล. ตามลำดับ atorvastatin ลดอัตราเสี่ยงของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจมีเลือดและออกซิเจนไปเลี้ยงไม่เพียงพอ และการตายได้อย่างมี



นัยสำคัญ คือลดลง 16% ลดอัตราเสี่ยงของการต้องรับกลับเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลเพราะมีอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอที่มีหลักฐานยืนยันว่ากล้ามเนื้อหัวใจมีเลือดและออกซิเจนไปเลี้ยงไม่เพียงพออย่างมีนัยสำคัญ คือ 26% atorvastatin ลดอัตราการเสี่ยงในการเกิด ischemic events และการตายได้เท่าเทียมกันในทุกระดับค่าพื้นฐานของ LDL-C นอกจากนี้ atorvastatin ยังลดอัตราการเสี่ยงของการเกิด ischemic events และการตายได้เท่าเทียมกันได้ระหว่างผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิด non-Q wave และ unstable angina ในระหว่างผู้ป่วยชายและหญิง และ ในระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี และมากกว่า 65 ปี

### การป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) เป็นการศึกษาผลของ atorvastatin ต่อโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงและไม่ถึงแก่ชีวิต ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจำนวน 10,305 ราย อายุ 40 ถึง 80 ปี (อายุเฉลี่ย 63 ปี) ที่ไม่เคยมีกล้ามเนื้อหัวใจตายและมีระดับโคเลสเตอรอลรวมน้อยกว่า 6.5 มิลลิโมล/ลิตร (251 มก./ดล.) นอกจากนี้ ผู้ป่วยทั้งหมดมีปัจจัยเสี่ยงเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างน้อยสามปัจจัยดังต่อไปนี้: เพศชาย อายุมากกว่า 55 ปี สูบบุหรี่ เป็นโรคเบาหวาน บิดา มารดา หรือบุตร (first-degree relative) มีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ อัตราส่วนโคเลสเตอรอลรวมต่อ HDL มากกว่า 6 โรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease) กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนา (left ventricular hypertrophy) เคยมีโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular event) มาก่อน คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติที่เฉพาะเจาะจง พบโปรตีนหรือไข่ขาว (albumin) ในปัสสาวะ การศึกษานี้เป็นแบบปกปิดทั้งสองทาง มียาหลอกเป็นตัวควบคุม ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตสูง (สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน ความดันโลหิตเป้าหมายน้อยกว่า 140/90 มม.ปรอท และสำหรับผู้ป่วยเบาหวานน้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท) และผู้ป่วยอาจได้รับยา atorvastatin 10 มก. วันละครั้ง (จำนวน 5168 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 5137 ราย) ซึ่งในการวิเคราะห์ผลระหว่างการศึกษา (interim analysis) พบว่าการรักษาด้วย atorvastatin ได้ผลดีกว่ายาหลอกเกินระดับที่ถือว่านัยสำคัญ จึงได้หยุดการศึกษา ASCOT-LLA เร็วกว่ากำหนด ที่เวลา 3.3 ปี แทนที่จะเป็น 5 ปี นอกจากนี้ยังควบคุมความดันโลหิตได้ดีและเหมือนกันทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin และยาหลอก การเปลี่ยนแปลงนี้คงอยู่ตลอดเวลาที่ให้การรักษา

atorvastatin ลดอัตราการเกิดเหตุการณ์ (events) ต่อไปนี้:

เหตุการณ์	ความเสี่ยง ลดลง (เปอร์เซ็นต์)	จำนวนของ เหตุการณ์ (atorvastatin: ยาหลอก)	ค่า p
coronary events (โรคหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งถึงแก่ชีวิตรวมกับการเกิดกล้ามเนื้อ หัวใจตายซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต)	36%	100:154	0.0005
cardiovascular events ทั้งหมดและ revascularization procedures	20%	389:483	0.0008
coronary events ทั้งหมด	29%	178:247	0.0006
stroke ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต*	26%	89:119	0.0332
* แม้ว่าการลดลงของโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิตจะไม่ถึงระดับนัยสำคัญที่กำหนดไว้ (p=0.01) แต่พบแนวโน้มที่ดีเนื่องจากความเสี่ยงสัมพัทธ์ลดลง 26%			

พบว่าอัตราการเสียชีวิตรวมและอัตราการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือดมีแนวโน้มลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญ

Collaborative Atorvastatin Diabetes (CARDS) เป็นการศึกษาผลของ atorvastatin ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วย 2838 ราย ซึ่งเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อายุ 40 ถึง 75 ปี ไม่มีประวัติของโรคหัวใจและหลอดเลือดและ LDL น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4.14 มิลลิโมล/ลิตร (160 มก./ดล.) และไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6.78 มิลลิโมล/ลิตร (600 มก./ดล.) นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งหมดมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อยหนึ่งปัจจัยดังต่อไปนี้: ความดันโลหิตสูง สูบบุหรี่ เบาหวานขึ้นจอตา microalbuminuria หรือ macroalbuminuria

การศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง ปกปิดผลจากทั้งสองทางและมียาหลอกเป็นตัวควบคุมนี้ ผู้ป่วยได้รับยา atorvastatin 10 มก. วันละครั้ง (จำนวน 1428 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 1410 ราย) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ติดตาม (median) 3.9 ปี แต่ได้ยุติการศึกษาเร็วกว่าเวลาที่กำหนด 2 ปี เนื่องจากผลการรักษาด้วยยา atorvastatin ได้บรรลุตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย (primary endpoint) หลักที่กำหนดไว้ ด้านประสิทธิผล

ผลของ atorvastatin ในการลด absolute และ relative risk reduction ดังแสดงในตารางข้างล่าง:

เหตุการณ์	Relative Risk Reduction (เปอร์เซ็นต์)	จำนวนของ events (Atorvastatin: ยาหลอก)	ค่า p
cardiovascular events หลัก (โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดอย่างเฉียบพลัน (AMI) ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต silent MI การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างเฉียบพลัน (CHD), unstable angina, CABG, PTCA, revascularization, stroke)	37%	83:127	0.0010
โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดอย่างเฉียบพลัน ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต silent MI)	42%	38:64	0.0070
โรคหลอดเลือดสมอง (ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต)	48%	21:39	0.0163
AMI = acute myocardial infarction; CABG = coronary artery bypass graft; CHD = coronary heart disease; MI = myocardial infarction; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty			

ไม่มีหลักฐานที่แสดงความแตกต่างของผลจากการรักษาที่มีผลจากเพศ อายุ หรือระดับ LDL-C พื้นฐานของผู้ป่วย

การลดลงของ relative risk ของการเสียชีวิต 27% จัดว่า (82 รายเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เปรียบเทียบกับ 61 รายเสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา) มีนัยสำคัญอย่างกำกวมทางสถิติ ( $p=0.0592$ ) อุบัติการณ์ของผลอันไม่พึงประสงค์ทั้งหมด หรือผลอันไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงเหมือนกันทั้งสองกลุ่ม

### โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis)

Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) เป็นการศึกษาผลของ atorvastatin 80 มก. และ pravastatin 40 มก. ต่อการแข็งของหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary atherosclerosis) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยการตรวจด้วย intravascular ultrasound (IVUS) ระหว่างการเอ็กซเรย์เส้นเลือดหลังฉีดสี (angiography) การศึกษาทางคลินิกนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่ควบคุม ปกปิดฉลากทั้งสองทาง ในหลายสถาบัน ในผู้ป่วย 502 ราย มีการทำ IVUS ที่พื้นฐาน (baseline) และที่ 18 เดือน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin (จำนวน 253 ราย) พบเปอร์เซ็นต์ค่ามัธยฐาน

(median) ของการเปลี่ยนแปลงจากพื้นฐานของปริมาตร atheroma ทั้งหมด (เกณฑ์การศึกษาหลัก) เท่ากับ  $-0.4\%$  ( $p=0.98$ ) และกลุ่มที่ได้รับ pravastatin (จำนวน 249 ราย) เท่ากับ  $+2.7\%$  ( $p=0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับ pravastatin พบว่าการเปลี่ยนแปลงในกลุ่ม atorvastatin มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.02$ )

ในกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin ค่า LDL-C ลดลงมีค่าเฉลี่ยที่  $2.04$  มิลลิโมล/ลิตร  $\pm 0.8$  ( $78.9$  มก./ดล.  $\pm 30$ ) จากค่าพื้นฐาน  $3.89$  มิลลิโมล/ลิตร  $\pm 0.7$  ( $150$  มก./ดล.  $\pm 28$ ) และกลุ่มที่ได้รับ pravastatin ค่า LDL-C ลดลงมีค่าเฉลี่ยที่  $2.85$  มิลลิโมล/ลิตร  $\pm 0.7$  ( $110$  มก./ดล.  $\pm 26$ ) จากค่าพื้นฐาน  $3.89$  มิลลิโมล/ลิตร  $\pm 0.7$  ( $150$  มก./ดล.  $\pm 26$ ) ( $p<0.0001$ ) atorvastatin ยังลด total-C เฉลี่ยอย่างมีนัยสำคัญถึง  $34.1\%$  (pravastatin:  $-18.4\%$ ,  $p<0.0001$ ) ลดระดับ TG เฉลี่ย  $20\%$  (pravastatin:  $-6.8\%$ ,  $p<0.0009$ ) และลด apo B เฉลี่ย  $39.1\%$  (pravastatin:  $-22.0\%$ ,  $p<0.0001$ ) atorvastatin เพิ่ม HDL-C เฉลี่ย  $2.9\%$  (pravastatin:  $+5.6\%$ , ค่า  $p$  ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) ในกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin มีการลดลงเฉลี่ยของ C-reactive protein (CRP)  $36.4\%$  เมื่อเปรียบเทียบกับ  $5.2\%$  ในกลุ่มที่ได้รับ pravastatin ( $p<0.0001$ )

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความปลอดภัย (safety) และการทน (tolerability) ต่อยาใกล้เคียงกัน

### การเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง (Recurrent Stroke)

Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) เป็นการศึกษาผลของ atorvastatin  $80$  มก./วัน หรือยาหลอกต่อโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วย  $4,731$  รายที่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหลอดเลือดสมองชั่วคราว ภายในเวลา  $6$  เดือนก่อนที่จะทำการศึกษาและไม่มีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นผู้ป่วยเพศชาย  $60\%$  อายุระหว่าง  $21$  ถึง  $92$  ปี (อายุเฉลี่ย  $63$  ปี) และมีค่าพื้นฐาน LDL เฉลี่ย  $133$  มก./ดล. ( $3.4$  มิลลิโมล/ลิตร) ค่าเฉลี่ย LDL-C  $73$  มก./ดล. ( $1.9$  มิลลิโมล/ลิตร) ระหว่างการรักษาด้วยยา atorvastatin และ  $129$  มก./ดล. ( $3.3$  มิลลิโมล/ลิตร) ระหว่างการรักษาด้วยยาหลอก มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาติดตามนาน  $4.9$  ปี

atorvastatin  $80$  มก. ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่ถึงหรือไม่ถึงแก่ชีวิต ซึ่งเป็นตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมายลง  $15\%$  (hazard ratio [HR]  $0.85$ ;  $95\%$  CI,  $0.72-1.00$ ;  $p=0.05$  หรือ HR  $0.84$ ;  $95\%$  CI,  $0.71-0.99$ ;  $p=0.03$  หลังจากการปรับปัจจัยพื้นฐาน) เมื่อเทียบกับยาหลอก atorvastatin  $80$  มก. ลดความเสี่ยงของการเกิด major coronary events (HR  $0.67$ ;  $95\%$  CI,  $0.51-0.89$ ;  $p=0.006$ ) CHD event (HR  $0.60$ ;  $95\%$  CI,  $0.48-0.74$ ;  $p<0.001$ ) และการทำ revascularization procedures (HR  $0.57$ ;  $95\%$  CI,  $0.44-0.74$ ;  $p<0.001$ ) อย่างมีนัยสำคัญ

จากการวิเคราะห์ภายหลังจากการทำการศึกษาทางคลินิกพบว่า atorvastatin 80 มก. ลดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองที่เกิดจากการขาดเลือด (ischemic stroke) (218/2365, 9.2% เทียบกับยาหลอก 274/2366, 11.6%,  $p=0.01$ ) และเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออก (55/2365, 2.3% เทียบกับ ยาหลอก 33/2366, 1.4%,  $p=0.02$ ) อุตบัตการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออกซึ่งถึงแก่ชีวิตไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (17 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 18 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ atorvastatin 80 มก. สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular events ในผู้ป่วยทุกกลุ่ม ยกเว้นผู้ป่วยที่ขณะเข้าร่วมการศึกษาโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออก และมีการเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออก (7 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก)

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา atorvastatin 80 มก. เกิดโรคหลอดเลือดสมองโดยรวมโดยไม่คำนึงว่าเป็นชนิดใด น้อยกว่า (265 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 311 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) และมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของโรคหลอดเลือดหัวใจต่ำกว่า (123 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 204 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) อัตราการเสียชีวิตโดยรวมไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (216 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 211 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) อุตบัตการณ์โดยรวมของเหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์และเหตุการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ร้ายแรงไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม

### การป้องกัน Cardiovascular Events แบบทุติยภูมิ

Treating to New Targets (TNT) เป็นการศึกษาผลของ atorvastatin 80 มก./วัน เทียบกับ atorvastatin 10 มก./วัน ในการลด cardiovascular events ในอาสาสมัคร 10,001 ราย (ผิวขาว 94% เพศชาย 81% อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีขึ้นไป 38%) ที่มีหลักฐานทางคลินิกว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงเป้าหมายในการลดระดับ LDL-C ได้ต่ำกว่า 130 มก./ดล. หลังจากเข้าร่วมการศึกษาแบบเปิดฉลากในช่วงนำร่องด้วย atorvastatin 10 มก./วัน ครบ 8 สัปดาห์ หลังจากนั้น อาสาสมัครได้รับการสุ่มให้ได้รับ atorvastatin 10 มก./วัน หรือ 80 มก./วัน อย่างใดอย่างหนึ่ง และมีค่ามัธยฐานในการติดตามอาสาสมัครนาน 4.9 ปี ค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-C, total-C, TG, non-HDL และ HDL cholesterol ที่สัปดาห์ที่ 12 คือ 73 มก./ดล. 145 มก./ดล. 128 มก./ดล. 98 มก./ดล. และ 47 มก./ดล. ตามลำดับระหว่างการรักษาด้วย atorvastatin 80 มก. และ 99 มก./ดล. 177 มก./ดล. 152 มก./ดล. 129 มก./ดล. และ 48 มก./ดล. ตามลำดับ ระหว่างการรักษาด้วย atorvastatin 10 มก.

การรักษาด้วย atorvastatin 80 มก./วัน ลดอัตราการเกิด major cardiovascular events (MCVE) อย่างมีนัยสำคัญ (434 เหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin 80 มก./วัน เทียบกับ 548 เหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin 10 มก./วัน) คิดเป็นการลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk reduction) 22%

atorvastatin 80 มก. ลดความเสี่ยงต่อไปนี้ได้อย่างมีนัยสำคัญ

ตัววัดที่ใช้ประเมิน (Endpoint) ที่ มีนัยสำคัญ	Atorvastatin 10 มก. (จำนวน 5006 ราย)		Atorvastatin 80 มก. (จำนวน 4995 ราย)		HR <sup>a</sup> (95%CI)
	จำนวน	%	จำนวน	%	
<b>ตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย (Primary Endpoints)*</b>					
ตัววัดที่ใช้ประเมินเกี่ยวกับหัวใจและ หลอดเลือดที่สำคัญครั้งแรก	548	10.9	434	8.7	0.78 (0.69-0.89)
<b>องค์ประกอบของตัววัดหลักที่ใช้ ประเมินเป้าหมาย</b>					
โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจาก ขาดเลือด (MI) ซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต และไม่เกี่ยวกับการทำหัตถการ	308	6.2	243	4.9	0.78 (0.66-0.93)
โรคหลอดเลือดสมอง (ซึ่งถึงแก่ ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต)	155	3.1	117	2.3	0.75 (0.59-0.96)
<b>ตัววัดรองที่ใช้ประเมินเป้าหมาย (Secondary Endpoints)**</b>					
การเข้ารับการรักษาตัวใน โรงพยาบาลเนื่องจากหัวใจล้มเหลว (CHF) ครั้งแรก	164	3.3	122	2.4	0.74 (0.59-0.94)
CABG ครั้งแรก หรือ coronary revascularization procedure อื่น <sup>b</sup>	904	18.1	667	13.4	0.72 (0.65-0.80)
มีเอกสารรับรองว่าเป็น angina <sup>b</sup> ครั้ง แรก	615	12.3	545	10.9	0.88 (0.79-0.99)
<sup>a</sup> atorvastatin 80 มก.: atorvastatin 10 มก. <sup>b</sup> องค์ประกอบของตัววัดรองที่ใช้ประเมินเป้าหมายอื่น * ตัววัดที่ใช้ประเมินหลักเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (MCVE) = การเสียชีวิตเนื่องจากโรคหลอดเลือดหัวใจ โรค กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต resuscitated cardiac arrest และโรคหลอดเลือดสมอง (ซึ่งถึงแก่ ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต)					

ตัววัดที่ใช้ประเมิน (Endpoint) ที่ มีนัยสำคัญ	Atorvastatin 10 มก. (จำนวน 5006 ราย)	Atorvastatin 80 มก. (จำนวน 4995 ราย)	HR <sup>a</sup> (95%CI)
<p>** ตัววัดรองที่ใช้ประเมินเป้าหมายซึ่งไม่รวมอยู่ในตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย</p> <p>HR=hazard ratio; CI=confidence interval; MI=myocardial infarction; CHF=congestive heart failure; CABG=coronary artery bypass graft</p> <p>ไม่ได้ปรับช่วงความเชื่อมั่น (confidence intervals) สำหรับการเปรียบเทียบหลายๆ อย่าง สำหรับตัววัดรองที่ใช้ประเมินเป้าหมาย</p>			

ไม่มีความแตกต่างของสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมดอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษา: 282 (5.6%) ในกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin 10 มก./วัน เทียบกับ 284 (5.7%) ในกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin 80 มก./วัน สัดส่วนของอาสาสมัครที่เสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งองค์ประกอบของการเสียชีวิตเนื่องจากโรคหลอดเลือดหัวใจ และโรคหลอดเลือดสมองซึ่งถึงแก่ชีวิต ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย atorvastatin 80 มก. มีตัวเลขต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย atorvastatin 10 มก. สัดส่วนของอาสาสมัครที่เสียชีวิตจากสาเหตุที่ไม่ใช่โรคหัวใจและหลอดเลือด ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย atorvastatin 80 มก. มีตัวเลขสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย atorvastatin 10 มก.

Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) เป็นการศึกษาในอาสาสมัคร 8888 รายที่มีอายุไม่เกิน 80 ปี และมีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ เพื่อประเมินว่าการรักษาด้วย atorvastatin 80 มก./วัน เทียบกับการรักษาด้วย simvastatin 20 มก./วัน ถึง 40 มก./วัน สามารถลดความเสี่ยงเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือไม่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จากการสุ่มตัวอย่าง เป็นเพศชาย (81%) ผิวดำ (99%) มีอายุเฉลี่ย 61.7 ปี และตอนที่ได้รับการสุ่ม มี LDL-C เฉลี่ย 121.5 มก./ดล.; 76% ของอาสาสมัครได้รับการรักษาด้วย statin อยู่แล้ว ในการศึกษาก้าวหน้าแบบสุ่มตัวอย่าง เปิดฉลาก ปิดตัววัดที่ใช้ประเมิน (PROBE) ที่ไม่มีช่วงนาร่อง มีค่ามัธยฐานในการติดตามอาสาสมัครนาน 4.8 ปี ค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-C, total-C, TG, HDL และ non-HDL-C ที่สัปดาห์ที่ 12 คือ 78 มก./ดล. 145 มก./ดล. 115 มก./ดล. 45 มก./ดล. และ 100 มก./ดล. ตามลำดับระหว่างการรักษาด้วย atorvastatin 80 มก. และ 105 มก./ดล. 179 มก./ดล. 142 มก./ดล. 47 มก./ดล. และ 132 มก./ดล. ตามลำดับระหว่างการรักษาด้วย simvastatin 20 มก. ถึง 40 มก.

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาสำหรับตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย อัตราการเกิด first major coronary event (โรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิต โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย

เนื่องจากขาดเลือดซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต และ resuscitated cardiac arrest): 411 (9.3%) ในกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin 80 มก./วัน เทียบกับ 463 (10.4%) ในกลุ่มที่ได้รับ simvastatin 20 มก./วันถึง 40 มก./วัน ค่า HR 0.89, 95% CI ( 0.78-1.01), p=0.07

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษา: 366 (8.2%) ในกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin 80 มก./วัน เทียบกับ 374 (8.4%) ในกลุ่มที่ได้รับ simvastatin 20 มก./วันถึง 40 มก./วัน สัดส่วนของอาสาสมัครที่เสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและไม่ใช่อจากโรคหัวใจและหลอดเลือด เหมือนกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin 80 มก. และกลุ่มที่ได้รับ simvastatin 20 มก. ถึง 40 มก.

### **Heterozygous Familial Hypercholesterolemia ในผู้ป่วยเด็ก**

การศึกษาการให้ยา atorvastatin ในผู้ป่วยเด็กเท่านั้นดังต่อไปนี้ได้เสร็จสิ้นลงแล้ว

ในการศึกษาแบบเปิดฉลากทางเดียว เด็กชายและเด็กหญิงที่มีภาวะ Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) 271 รายที่มีอายุระหว่าง 6-15 ปีได้ลงทะเบียนเข้าร่วมในการศึกษาและได้รับการรักษาด้วย atorvastatin เป็นระยะเวลาจนถึง 3 ปี ข้อกำหนดในการเข้าร่วมการศึกษานี้คือ ต้องมีผลยืนยันว่ามีภาวะ HeFH และมีระดับ LDL-C ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 มิลลิโมล/ลิตร (ประมาณ 152 มก./ดล.) เด็ก 139 รายในการศึกษานี้ มี Tanner Stage อยู่ที่ 1 (โดยทั่วไปจะมีอายุอยู่ระหว่าง 6-10 ปี) เด็กที่มีอายุต่ำกว่า 10 ปีได้รับขนาดยา atorvastatin (วันละครั้ง) เริ่มต้นที่ 5 มก. (ยาเม็ดชนิดเคี้ยว) ส่วนในเด็กที่มีอายุ 10 ขึ้นไป ได้รับยา atorvastatin ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่ 10 มก. (วันละครั้ง) โดยอนุญาตให้ค่อยๆ ปรับขนาดยาสูงขึ้น เพื่อบรรลุระดับ LDL-C ที่ตั้งเป้าไว้คือน้อยกว่า 3.35 มิลลิโมล/ลิตรในเด็กทุกราย ค่าเฉลี่ยของขนาดยาที่ถ่วงน้ำหนักแล้วในเด็กที่มีอายุระหว่าง 6 ถึง 9 ปีคือ 19.6 มก. และค่าเฉลี่ยของขนาดยาที่ถ่วงน้ำหนักแล้วเด็กที่มีอายุ 10 ปีขึ้นไปคือ 23.9 มก.

ค่าเฉลี่ย (+/- SD) ของค่า LDL-C ตั้งต้นคือ 6.12 (1.26) มิลลิโมล/ลิตร ซึ่งคิดเป็น 233 (48) มก./ดล.

โดยประมาณ ดูผลการศึกษานับสมบูรณในตาราง ที่แสดงไว้ด้านล่าง

ข้อมูลจากอาสาสมัครเด็กและวัยรุ่นที่มีภาวะ HeFH ซึ่งได้รับการรักษาด้วย atorvastatin เป็นระยะเวลา 3 ปีมีความสอดคล้องกัน โดยพบว่ายาไม่มีผลต่อตัวบ่งชี้ด้านการเจริญเติบโตและพัฒนาการ (นั่นคือ ความสูง น้ำหนัก ดัชนีมวลร่างกาย Tanner stage การประเมินวุฒิภาวะและพัฒนาการในภาพรวมโดยผู้วิจัย) จากการประเมินของผู้วิจัย ไม่พบว่ายามีผลต่อส่วนสูง น้ำหนัก ดัชนีมวลกายเมื่อแยกตามอายุหรือเพศในการเข้าพบเพื่อทำการประเมินแต่ละครั้ง



**ผลในการลดไขมันของ atorvastatin ในเด็กชายและเด็กหญิงวัยรุ่นที่มีภาวะ Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (มิลลิโมล/ลิตร)**

ช่วงเวลา	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.) <sup>#</sup>
ค่าตั้งต้น	271	7.86 (1.30)	6.12 (1.26)	1.314 (0.2663)	0.93 (0.47)	1.42 (0.28)**
เดือนที่ 30	206	4.95 (0.77)*	3.25 (0.67)	1.327 (0.2796)	0.79 (0.38)*	0.90 (0.17)*
เดือนที่ 36/ET	240	5.12 (0.86)	3.45 (0.81)	1.308 (0.2739)	0.78 (0.41)	0.93 (0.20)***

TC=ค่าโคเลสเตอรอลรวม; LDL-C=lipoprotein cholesterol ที่มีความหนาแน่นต่ำ (low density lipoprotein cholesterol); HDL-C=lipoprotein cholesterol ที่มีความหนาแน่นสูง (high density lipoprotein cholesterol); TG=ไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides); Apo B=apolipoprotein B; SD=ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน; "เดือนที่ 36/ET" รวมทั้งข้อมูลการเข้าพบเพื่อรับการประเมินครั้งสุดท้ายของอาสาสมัครที่ยุติการเข้าร่วมก่อนระยะเวลา 36 เดือนตามที่ได้กำหนดไว้และข้อมูลตลอด 36 เดือนเต็มของอาสาสมัครที่เข้าร่วมครบระยะเวลา 36 เดือน; "\*" =เดือนที่ 30 N สำหรับตัวบ่งชี้ก็คือ 207; "\*\*\*" =ค่าตั้งต้นของ N สำหรับพารามิเตอร์นี้คือ 270; "\*\*\*\*" =เดือนที่ 36/ET N สำหรับตัวบ่งชี้ก็คือ 243; "#" =g/L สำหรับ Apo B

ในการศึกษาแบบปกปิดฉลากทั้งสองทางและมียาหลอกเป็นตัวควบคุม ตามด้วยช่วงการศึกษาแบบเปิดฉลาก ในเด็กหญิงที่มีประจำเดือนแล้วและเด็กชาย อายุ 10 ถึง 17 ปี (อายุเฉลี่ย 14.1 ปี) จำนวน 187 คน ที่ป่วยเป็น heterozygous familial hypercholesterolemia หรือ hypercholesterolemia อย่างรุนแรง เพื่อสู้ไม่ให้ยา atorvastatin (จำนวน 140 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 47 ราย) เป็นเวลา 26 สัปดาห์ ต่อจากนั้นทุกคนจะได้รับยา atorvastatin เป็นเวลาอีก 26 สัปดาห์ ข้อกำหนดการคัดเลือกเข้าการศึกษานี้ ได้แก่ 1) ค่าพื้นฐาน LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 190 มก./ดล. หรือ 2) ค่าพื้นฐาน LDL-C มากกว่าหรือเท่ากับ 160 มก./ดล. ร่วมกับมีประวัติครอบครัวที่เป็นโรค familial hypercholesterolemia หรือมีหลักฐานว่ามีโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดก่อนวัยอันควรในญาติสายตรงระดับที่หนึ่งหรือสอง (first หรือ second-degree relative) ค่าพื้นฐานเฉลี่ยของ LDL-C ในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เท่ากับ 218.6 มก./ดล. (ช่วงระหว่าง 138.5 ถึง 385.0 มก./ดล.) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เท่ากับ 230.0 มก./ดล. (ช่วงระหว่าง 160.0 ถึง 324.5 มก./ดล.) ขนาดยา (วันละครั้ง) ของ atorvastatin คือ 10 มก. สำหรับ 4 สัปดาห์แรก และเพิ่มขนาดยาเป็น 20 มก. ถ้าระดับ LDL-C มากกว่า 130 มก./ดล. จำนวนของผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin ซึ่งต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 20 มก. หลังจากสัปดาห์ที่ 4 ของช่วงการปกปิดฉลาก มีจำนวน 78 คน (55.7%)

atorvastatin สามารถลดระดับ total-C LDL-C TG และ apo B ในพลาสมาได้อย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 26 สัปดาห์ของช่วงการปกปิดฉลาก (ดู ตารางข้างล่าง)

## ผลการลดไขมันของ Atorvastatin ในวัยรุ่นชายและหญิงที่ป่วยเป็นโรค Heterozygous Familial Hypercholesterolemia หรือ Hypercholesterolemia อย่างรุนแรง

(เปอร์เซ็นต์เฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ตัววัดที่ใช้ประเมินในการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ Intention-to-Treat)

ชนิดยา	จำนวนผู้ป่วย	โคเลสเตอรอลรวม	LDL-C	HDL-C	TG	Apolipoprotein B
ยาหลอก	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
atorvastatin	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

Total-C = ระดับโคเลสเตอรอลรวม LDL-C= lipoprotein cholesterol ที่มีความหนาแน่นต่ำ HDL-C= lipoprotein cholesterol ที่มีความหนาแน่นสูง TG= ไตรกลีเซอไรด์

ช่วงการศึกษาแบบปกปิดผลจากทั้งสองข้าง 26 สัปดาห์นี้พบว่ากลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ค่า LDL-C เฉลี่ยที่ต่ำกว่าเท่ากับ 130.7 มก./ดล. (ช่วงระหว่าง 70.0-242.0 มก./ดล.) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งเท่ากับ 228.5 มก./ดล. (ช่วงระหว่าง 152.0 ถึง 385.0 มก./ดล.) ในการศึกษาระยะเวลา 1 ปีนี้ ไม่พบผลต่อการเจริญเติบโตหรือการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางเพศในเด็กชายหรือรอบการมีประจำเดือนในเด็กหญิง

การศึกษาแบบเปิดผลมาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์เพื่อประเมินเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ตลอดจนความปลอดภัยและความสามารถในการทนต่อยาของ atorvastatin ในผู้ป่วย 39 รายที่มีอายุระหว่าง 6 ถึง 17 ปี ซึ่งได้รับการยืนยันทางพันธุกรรมว่ามีภาวะ heterozygous familial hypercholesterolemia และมีระดับ LDL-C ตั้งต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 มิลลิโมล/ลิตร กลุ่มประชากร A ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 6 ถึง 12 ปีและมี Tanner Stage อยู่ที่ระดับ 1 มีผู้ป่วย 15 ราย กลุ่มประชากร B ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 10 ถึง 17 ปีและมี Tanner Stage ที่มากกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 มีผู้ป่วย 24 ราย

ขนาดยาเริ่มต้นของ atorvastatin คือยาเม็ดชนิดเคี้ยว 5 มก. วันละครั้ง ในกลุ่มประชากร A และยาเม็ดขนาด 10 มก. วันละครั้งในกลุ่มประชากร B โดยอนุญาตให้เพิ่มขนาดยา atorvastatin เป็นสองเท่าได้หากไม่สามารถบรรลุค่า LDL-C ตามเป้าที่กำหนดไว้คือต่ำกว่า 3.35 มิลลิโมล/ลิตรเมื่อถึงสัปดาห์ที่ 4 และหากผู้ป่วยทนต่อยา atorvastatin ได้ดี

ค่าเฉลี่ยของ LDL-C, TC, VLDL-C, และ Apo B ในผู้ป่วยทั้งหมดลดลงภายในสัปดาห์ที่ 2 ในผู้ป่วยที่มีการปรับเพิ่มขนาดยาเป็นสองเท่า นั้นพบว่าค่าดังกล่าวลดลงเพิ่มขึ้นภายใน 2 สัปดาห์ ซึ่งเป็นการประเมินผลครั้งแรกหลังปรับเพิ่มขนาดยา ค่าเฉลี่ยของร้อยละของการลดลงในตัวบ่งชี้ไขมันมีความใกล้เคียงกันใน

กลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่ม ไม่ว่าผู้ป่วยจะยังคงได้รับยาที่ขนาดเริ่มต้นหรือเพิ่มเป็นสองเท่าของขนาดเริ่มต้นแล้วก็ตาม โดยเฉลี่ยแล้ว เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 8 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C และ TC จากค่าตั้งต้นอยู่ที่ประมาณ 40% และ 30% ตามลำดับในทุกะระดับของการสัมผัสยา

ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิผลระยะยาวของการรักษาด้วย atorvastatin ในวัยเด็กเพื่อลดอัตราการเป็นโรคและอัตราการตายในวัยผู้ใหญ่

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

### เภสัชจลนศาสตร์และเมตาบอลิซึม

**การดูดซึม:** atorvastatin จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังการรับประทาน ทำให้ความเข้มข้นในพลาสมาขึ้นสู่ระดับสูงสุดภายใน 1 ถึง 2 ชั่วโมง ระดับการดูดซึมและความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ ยาเม็ด atorvastatin จะให้ bioavailability ถึง 95% – 99% เมื่อเปรียบเทียบกับยาน้ำ absolute bioavailability ของ atorvastatin อยู่ที่ประมาณ 14 % และ systemic availability ของการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase อยู่ที่ประมาณ 30% การที่มี systemic availability ต่ำ เป็นผลจาก presystemic clearance ที่เยื่อบุทางเดินอาหารและ/หรือ first-pass metabolism ที่ตับ แม้ว่าอาหารจะลดอัตราและปริมาณการดูดซึมของยาลงไปประมาณ 25% และ 9% ตามลำดับ ตามการประเมินโดย  $C_{max}$  และ AUC ผลการลดระดับ LDL-C คล้ายคลึงกันไม่ว่าจะให้ atorvastatin พร้อมกับการรับประทานอาหารหรือไม่ก็ตาม ถ้าให้ยาตอนเย็นจะมีระดับความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาต่ำกว่าเมื่อให้ตอนเช้า (ประมาณ 30% ตามการประเมินโดย  $C_{max}$  และ AUC) อย่างไรก็ตาม ผลการลดระดับของ LDL-C เหมือนกันไม่ว่าจะให้ยาตอนไหนก็ตาม (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา)

**การกระจายตัว:** ปริมาตรการกระจายโดยเฉลี่ยของ atorvastatin อยู่ที่ประมาณ 381 ลิตร มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 98 ของ atorvastatin จับกับพลาสมาโปรตีน อัตราส่วนเม็ดเลือดแดง/พลาสมาอยู่ที่ประมาณ 0.25 ซึ่งบ่งชี้ว่ายาน้ำเข้าสู่เม็ดเลือดแดงได้ไม่ดี

**เมตาบอลิซึม:** atorvastatin ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอลิซึมเป็น ortho- และ parahydroxylated derivatives และผลิตภัณฑ์ของ beta-oxidation ชนิดต่างๆ การยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase โดย ortho และ parahydroxylated metabolites จากการทดลองในห้องปฏิบัติการจะเท่าๆ กันกับ atorvastatin ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ในกระแสโลหิตราว 70% เป็นผลมาจาก active metabolites การศึกษาในห้องปฏิบัติการบ่งชี้ความสำคัญของ CYP 3A4 ในระดับต่อเมตาบอลิซึมของ atorvastatin ซึ่งสอดคล้องกับความเข้มข้นของ atorvastatin ที่เพิ่มขึ้นในพลาสมาของมนุษย์หลังให้ร่วมกับ erythromycin ซึ่งเป็นสารยับยั้ง isozyme นี้ การศึกษาในห้องปฏิบัติการ ยังบ่งชี้ว่า atorvastatin เป็นสารยับยั้ง CYP 3A4 อย่างอ่อน

ถ้าให้ atorvastatin ร่วมกับ terfenadine ซึ่งเป็นสารที่เมตาบอไลซ์ โดย CYP 3A4 เป็นหลัก จะไม่มีผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญต่อระดับความเข้มข้นของ terfenadine ในพลาสมา ดังนั้นจึงไม่เป็นที่ atorvastatin จะเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ CYP 3A4 substrates อื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น) ในสัตว์ทดลอง ortho-hydroxy metabolite จะผ่านเข้าสู่กระบวนการ glucuronidation ต่อไป

**การขับถ่าย:** atorvastatin และสารเมตาบอไลต์ของมันจะถูกขับถ่ายออกทางน้ำดีเป็นหลัก หลังจากผ่านกระบวนการทางเมตาบอลิซึมที่ตับและ/หรือนอกตับ อย่างไรก็ตาม atorvastatin จะไม่มี enterohepatic recirculation ค่าครึ่งชีวิตของ atorvastatin ในพลาสมาของมนุษย์โดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 14 ชั่วโมง แต่ค่าครึ่งชีวิตของการออกฤทธิ์ยับยั้ง HMG-CoA reductase จะอยู่ที่ 20 ถึง 30 ชั่วโมง เนื่องจากมี active metabolite อื่นๆ มาร่วมทำงานด้วย หลังรับประทานเข้าไปแล้วจะพบตัวยา atorvastatin ในปัสสาวะน้อยกว่า 2 %

Atorvastatin เป็นสารตั้งต้นของตัวขนส่งสารภายในตับ ตัวขนส่งสาร OATP1B1 และตัวขนส่งสาร OATP1B3 เมตาบอไลต์ของ atorvastatin เป็นสารตั้งต้นของ OATP1B1 นอกจากนี้ยังพบว่า atorvastatin เป็นสารตั้งต้นของตัวขนส่งสารออกนอกเซลล์ (efflux transporters) MDR1 และ BCRP ซึ่งอาจจำกัดการดูดซึมของลำไส้เล็ก รวมถึงการขับถ่าย atorvastatin ทางน้ำดี

### ประชากรกลุ่มพิเศษ

**กลุ่มผู้สูงอายุ:** ความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาของผู้สูงอายุที่มีสุขภาพดี (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีขึ้นไป) จะสูงกว่าคนในวัยหนุ่มสาว (ประมาณ 40% สำหรับ  $C_{max}$  และ 30% สำหรับ AUC) จากการศึกษาค่า ACCESS ที่มุ่งเน้นการประเมินผลการถึงเป้าหมายการรักษาตามแนวทาง National Cholesterol Education Program (NCEP) ในผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งการศึกษานี้ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 65 ปี จำนวน 1,087 ราย อายุสูงกว่า 65 ปี จำนวน 815 ราย และอายุสูงกว่า 75 ปี จำนวน 185 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลหรือการบรรลุเป้าหมายการรักษาไขมันระหว่างผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยทั่วไป

**กลุ่มเด็ก:** การศึกษาแบบเปิดฉลากที่ดำเนินการเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยเด็กที่มี Tanner Stage ที่ระดับ 1 (จำนวน=15) และ Tanner Stage ที่ระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2 (จำนวน=24) (อายุ 6-17 ปี) ที่มีภาวะ heterozygous familial hypercholesterolemia และมีค่า LDL-C ตั้งต้นอยู่ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 4 มิลลิโมล/ลิตรได้รับการรักษาด้วยยาเม็ด atorvastatin ขนาด 5 หรือ 10 มก. ชนิดเคี้ยว หรือขนาด 10 หรือ 20 มก. ชนิดเคลือบฟิล์ม วันละครั้ง ตามลำดับ น้ำหนักตัวเป็นตัวแปรร่วมที่มีนัยสำคัญเพียงตัวเดียวใน

โมเดล PK ทางประชากรศาสตร์ของ atorvastatin พบว่าค่า apparent oral clearance ของ atorvastatin ในอาสาสมัครเด็กใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่อวัดโดยจำแนกตามน้ำหนักตัว พบการลดลงของ LDL-C และ TC อย่างสม่ำเสมอในทุกะดับของการสัมผัสยา atorvastatin และ o-hydroxyatorvastatin

**เพศ:** ความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาของผู้หญิงจะต่างจากผู้ชาย (คือ  $C_{max}$  สูงกว่าประมาณ 20% และ AUC ต่ำกว่า 10%) อย่างไรก็ตาม ไม่มีความแตกต่างทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญในแง่ของผลต่อไขมันระหว่างชายและหญิง

**ไตเสื่อม:** โรคไตไม่มีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาหรือผลต่อการลดไขมันของ atorvastatin ดังนั้นผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา)

**การล้างไตผ่านไตเทียม:** ขณะนี้ยังไม่ได้มีการศึกษาผลในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตระยะสุดท้าย แต่คาดว่า การล้างไตผ่านไตเทียม (hemodialysis) ไม่น่าจะมีผลเสริมอย่างมีนัยสำคัญในการกำจัด atorvastatin เนื่องจากยานี้จับตัวอยู่กับพลาสมาโปรตีนสูงมาก

**ตับเสื่อม:** ระดับ atorvastatin ในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นอย่างมาก ( $C_{max}$  ประมาณ 16 เท่า และ AUC 11 เท่า) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังจากการดื่มแอลกอฮอล์ (Child-Pugh Class B) (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

**อันตรกิริยาระหว่างยา:** ผลของยาที่ให้ร่วมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ atorvastatin และผลของ atorvastatin ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้ร่วม สรุปได้ตามข้างล่าง (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น)

#### ผลของยาที่ให้ร่วมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ atorvastatin

ยาที่ให้ร่วมและขนาดการรักษา	ยา Atorvastatin		
	ขนาดยา (มก.)	อัตราส่วนของ AUC <sup>a</sup>	อัตราส่วนของ $C_{max}$ <sup>a</sup>
#Cyclosporine 5.2 มก./กก./วัน ขนาดคงที่	10 มก. วันละครั้ง 28 วัน	8.7	10.7
#Tipranavir 500 มก. วันละ 2 ครั้ง/ritonavir 200 มก. วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	10 มก. ครั้งเดียว	9.4	8.6
#Glecaprevir 400 มก. วันละ ครั้ง/Pibrentasvir 120 มก. วันละครั้ง 7 วัน	10 มก. วันละครั้ง 7 วัน	8.3	22.0
#Telaprevir 750 มก. ทุก 8 ชั่วโมง 10 วัน	20 มก. ครั้งเดียว	7.9	10.6

ยาที่ใช้ร่วมและขนาดการรักษา	ยา Atorvastatin		
	ขนาดยา (มก.)	อัตราส่วนของ AUC <sup>a</sup>	อัตราส่วนของ C <sub>max</sub> <sup>a</sup>
#Elbasvir 50 มก. วันละครั้ง/grazoprevir 200 มก. วันละครั้ง 13 วัน	10 มก. ครั้งเดียว	1.95	4.3
#Boceprevir 800 มก. วันละ 3 ครั้ง 7 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	2.3	2.7
#Simeprevir 150 มก. วันละครั้ง 10 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	2.12	1.7
#Lopinavir 400 มก. วันละ 2 ครั้ง/ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง 14 วัน	20 มก. วันละครั้ง 4 วัน	5.9	4.7
#†Saquinavir 400 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 400 มก. วันละ 2 ครั้ง 15 วัน	40 มก. วันละครั้ง 4 วัน	3.9	4.3
#Clarithromycin 500 มก. วันละ 2 ครั้ง 9 วัน	80 มก. วันละครั้ง 8 วัน	4.5	5.4
#Darunavir 300 มก. วันละ 2 ครั้ง/ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง 9 วัน	10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	3.4	2.2
#Itraconazole 200 มก. วันละครั้ง 4 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	3.3	1.20
#Letermovir 480 มก. วันละครั้ง 10 วัน	20 มก. ครั้งเดียว	3.29	2.17
#Fosamprenavir 700 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง 14 วัน	10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	2.5	2.8
#Fosamprenavir 1400 มก. วันละ 2 ครั้ง 14 วัน	10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	2.3	4.0
#Nelfinavir 1250 มก. วันละ 2 ครั้ง 14 วัน	10 มก. วันละครั้ง 28 วัน	1.74	2.2
#Grapefruit juice, 240 มล. วันละครั้ง*	40 มก. ครั้งเดียว	1.37	1.16
Diltiazem 240 มก. วันละครั้ง 28 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	1.51	1.00
Erythromycin 500 มก. วันละ 4 ครั้ง 7 วัน	10 มก. ครั้งเดียว	1.33	1.38
Amlodipine 10 มก. ครั้งเดียว	80 มก. ครั้งเดียว	1.18	0.91
Cimetidine 300 มก. วันละ 4 ครั้ง 2 สัปดาห์	10 มก. วันละครั้ง 2 สัปดาห์	1.00	0.89
Colestipol 10 ก. วันละ 2 ครั้ง 24 สัปดาห์	40 มก. วันละครั้ง 8 สัปดาห์	ไม่ปรากฏ	0.74**
Maalox TC <sup>®</sup> 30 มล. วันละ 4 ครั้ง 17 วัน	10 มก. วันละครั้ง 15 วัน	0.66	0.67
Efavirenz 600 มก. วันละครั้ง 14 วัน	10 มก. 3 วัน	0.59	1.01

ยาที่ให้ร่วมและขนาดการรักษา	ยา Atorvastatin		
	ขนาดยา (มก.)	อัตราส่วนของ AUC <sup>&amp;</sup>	อัตราส่วนของ C <sub>max</sub> <sup>&amp;</sup>
#Rifampin 600 มก. วันละครั้ง 7 วัน (ให้ร่วมกัน) †	40 มก. ครั้งเดียว	1.12	2.9
#Rifampin 600 มก. วันละครั้ง 5 วัน (ให้ยาแยกกัน) †	40 มก. ครั้งเดียว	0.20	0.60
#Gemfibrozil 600 มก. วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	1.35	1.00
#Fenofibrate 160 มก. วันละครั้ง 7 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	1.03	1.02

& แสดงถึงการรักษาตามอัตราส่วน (ยาที่ให้ร่วมกันและ atorvastatin เทียบกับการให้ atorvastatin เพียงตัวเดียว)

# ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยาและ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่นสำหรับนัยสำคัญทางคลินิก

\* มีรายงานการเพิ่มขึ้นสูงกว่านี้ทั้งค่า AUC (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟสูงถึง 2.5) และ/หรือ ค่า C<sub>max</sub> (อัตราส่วนของค่า C<sub>max</sub> สูงถึง 1.71) จากการรับประทานเกรปฟรุ้ตจำนวนมากเกินไป (≥ 750 มล. - 1.2 ลิตรต่อวัน)

\*\* อัตราส่วนที่พิจารณาจากการเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจตัวอย่างเดียวที่ 8-16 ชั่วโมงหลังรับประทานยา

† เนื่องจากกลไกอันตรกิริยาแบบควบคู่ของ rifampin จึงแนะนำให้ให้ยา rifampin พร้อมกับยา atorvastatin เนื่องจากการให้ยา atorvastatin ตามหลัง rifampin จะสัมพันธ์กับการลดลงของความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ

‡ ขนาดยา saquinavir/ritonavir ในการศึกษานี้ ไม่ใช่ขนาดยาที่ใช้ทางคลินิก การเพิ่มขึ้นของปริมาณยา atorvastatin ที่ร่างกายได้รับเมื่อใช้ทางคลินิกมีแนวโน้มจะสูงกว่าที่สังเกตได้ในการศึกษา ดังนั้นควรระมัดระวังและใช้ขนาดยาต่ำที่สุดเท่าที่จำเป็น

**ผลของ atorvastatin ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้ร่วม**

ยา Atorvastatin	ยาที่ให้ร่วมและขนาดการรักษา		
	ยา/ขนาดยา (มก.)	อัตราส่วนของ AUC <sup>&amp;</sup>	อัตราส่วนของ C <sub>max</sub> <sup>&amp;</sup>
80 มก. วันละครั้ง 15 วัน	Antipyrene 600 มก. ครั้งเดียว	1.03	0.89
80 มก. วันละครั้ง 10 วัน	Digoxin 0.25 มก. วันละครั้ง 20 วัน <sup>#</sup>	1.15	1.20
40 มก. วันละครั้ง 22 วัน	Oral contraceptive วันละครั้ง 2 เดือน		
	- Norethindrone 1 มก.	1.28	1.23
	- Ethinyl estradiol 35 ไมโครกรัม	1.19	1.30

ยา Atorvastatin	ยาที่ให้ร่วมและขนาดการรักษา		
	ยา/ขนาดยา (มก.)	อัตราส่วนของ AUC <sup>&amp;</sup>	อัตราส่วนของ C <sub>max</sub> <sup>&amp;</sup>
10 มก. ครั้งเดียว	Tipranavir 500 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 200 มก. วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	1.08	0.96
10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	Fosamprenavir 1400 มก. วันละ 2 ครั้ง 14 วัน	0.73	0.82
10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	Fosamprenavir 700 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง 14 วัน	0.99	0.94

<sup>&</sup> แสดงถึงการรักษาตามอัตราส่วน (ยาที่ให้ร่วมกันและ atorvastatin เทียบกับการให้ atorvastatin เพียงตัวเดียว)  
<sup>#</sup> ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่นสำหรับนัยสำคัญทางคลินิก

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก

#### การเกิดมะเร็ง การกลายพันธุ์และความบกพร่องของการเจริญพันธุ์

ในหนูทดลอง (rats) ไม่ปรากฏว่า atorvastatin ทำให้เป็นมะเร็ง ขนาดยาสูงสุดที่ใช้สูงกว่าขนาดสูงสุดที่ใช้ในมนุษย์ (80 มก./วัน) ถึง 63 เท่า เมื่อคิดเป็นจำนวน มก./กก.ของน้ำหนักตัว และสูงกว่า 8 ถึง 16 เท่า เมื่อคิดตามค่า AUC(0-24) ในการศึกษาหนูทดลอง (mice) เป็นเวลา 2 ปี อุบัติการณ์ของเนื้องอก adenomas และ carcinomas ในตับของหนูทดลองเพศผู้และเมียตามลำดับสูงขึ้นเมื่อให้ขนาดยาสูงสุดคือ 250 เท่าของขนาดสูงสุดที่ให้แก่มนุษย์ เมื่อคิดเป็น มก./กก.ของน้ำหนักตัว ส่วน systemic exposure สูงกว่า 6 ถึง 11 เท่า เมื่อคิดตาม AUC(0-24)

ยาตัวอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกันนี้มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกันล้วนก่อให้เกิดเนื้องอกในหนู (mice และ rats) ทดลองที่ได้รับยาหลายหลายครั้งในขนาด 12 ถึง 125 เท่า ของขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ทางคลินิกของยาเหล่านั้น เมื่อคิดตามจำนวนมิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว

ไม่พบว่า atorvastatin มีความโน้มเอียงในการก่อให้เกิดการกลายพันธุ์หรือการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมจากการทดลอง *in vitro* สี่โครงการทั้งที่มีและไม่มี metabolic activation หรือจากการทดลอง *in vivo* หนึ่งรายงาน การทดสอบ Ames กับเชื้อ *Salmonella typhimurium* และ *Escherichia coli* ให้ผลลบ และใน *in vitro* hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) forward mutation assay กับเซลล์ปอดของหนู Chinese hamster ก็ได้ผลลบ atorvastatin ไม่ได้เพิ่ม chromosomal aberration ใน *in vitro* Chinese hamster lung cell assay อย่างมีนัยสำคัญ และได้ผลลบใน *in vivo* mouse micronucleus test



ไม่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อการเจริญพันธุ์หรือการสืบพันธุ์ในหนู (rats) ทดลองเพศผู้ เมื่อให้ขนาดยา atorvastatin สูงถึง 175 มก./กก./วัน หรือในหนูทดลองเพศเมียที่ได้รับยาขนาดสูงถึง 225 มก./กก./วัน ซึ่งสูงกว่าขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์ถึง 100 ถึง 140 เท่า เมื่อคิดตามจำนวน มก./กก. atorvastatin ไม่ก่อให้เกิดผลอันไม่พึงประสงค์ต่อค่า (parameters) ต่างๆ ของตัวอสุจิหรือน้ำอสุจิ หรือกับ histopathology ของอวัยวะสืบพันธุ์สุนัขที่ได้รับยาในขนาด 10 มก./กก. 40 มก./กก.หรือ 120 มก./กก. เป็นเวลา 2 ปี

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายชื่อสารประกอบในตำรับยา (Excipients)

calcium carbonate, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, polysorbate 80, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, film coating material และ simethicone emulsion

### 6.2 ความไม่เข้ากัน

ไม่เกี่ยวข้อง

### 6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

### 6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

### 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แผงบลิสเตอร์ PA/Al/PVC-Al แผงละ 10 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษละ 3 และ 10 แผง

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ พาร์ค เดวิส (ประเทศไทย) จำกัด

## 8. เลขทะเบียนตำรับยา

Xarator (Tablets 10 mg) เลขทะเบียน 1C 21/63 (N)

Xarator (Tablets 20 mg) เลขทะเบียน 1C 22/63 (N)

Xarator (Tablets 40 mg) เลขทะเบียน 1C 23/63 (N)

Xarator (Tablets 80 mg) เลขทะเบียน 1C 24/63 (N)

## 9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

30 มีนาคม 2563

## 10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

27 มกราคม 2564

### คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

1. ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร
2. ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับ
3. หากใช้ยานี้แล้วมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้ออ่อนแรง หลังหรือตามตัว ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์
4. ควรตรวจการทำงานของตับก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา 6 และ 12 สัปดาห์ ผู้ที่ได้รับยานี้เป็นประจำ ควรตรวจทุก 6 เดือน หรือตามคำแนะนำของแพทย์ หากระดับ transaminase สูงกว่า upper normal limit 3 เท่า ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์
5. ระวังเมื่อใช้ร่วมกับยา digoxin, warfarin เนื่องจากระดับยาเหล่านี้ในเลือดอาจสูงจนเกิดอันตรายได้
6. ความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝัดปกติ (myopathy) หรือภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) จะเพิ่มมากขึ้นเมื่อให้ยากลุ่มนี้กับยาอื่นต่อไปนี้ เช่น ยากลุ่ม azole antifungals เช่น ketoconazole, itraconazole เป็นต้น ยากลุ่ม macrolides เช่น erythromycin, clarithromycin เป็นต้น ยากลุ่ม HIV protease inhibitors เช่น indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir เป็นต้น ยา verapamil, ยา diltiazem, ยา gemfibrozil, ยา nicotinic acid, ยา cyclosporine, ยา amiodarone เป็นต้น
7. ความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) จะเพิ่มขึ้นในภาวะเหล่านี้เช่น การใช้ยาขนาดสูง ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ผู้ที่ติดเชื้อเรื้อรัง ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism) เป็นต้น
8. ระวังการใช้ยานี้ร่วมกับ colchicine โดยเฉพาะผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากมีความเสี่ยงเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝัดปกติ (myopathy) หรือ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)
9. การใช้ยานี้ อาจเพิ่มความเสี่ยงทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้

LPD Title: Atorvastatin (VB+Freiburg) Small Tablets

LPD rev no.: 19

LPD Date: January 27, 2021

Country: Thailand

Reference CDS ver: 21.0; date: December 15, 2020

LPD Revision No.: 19 (Small Tablets)

LPD Date: January 27, 2021

Country: Thailand