CADUET™

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CADUET™

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active ingredients: amlodipine besylate, atorvastatin calcium.

The tablets for oral administration contain amlodipine besylate and atorvastatin calcium equivalent to 5 mg/10 mg, 5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg, 5 mg/80 mg, 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, and 10 mg/80 mg amlodipine/atorvastatin dosage strengths, respectively.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablets

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

The amlodipine/atorvastatin combination product (henceforth in this document termed "amlodipine/atorvastatin") is indicated for the following patient populations:

1. Patients at increased cardiovascular risk due to the presence of the two modifiable risk factors hypertension and dyslipidemia; and/or chronic stable angina; and/or
2. Prevention of cardiovascular complications in hypertensive patients (see below – Prevention of Cardiovascular Complications).

In these patients with multiple cardiovascular risk factors, amlodipine/atorvastatin is indicated for:

Hypertension

The amlodipine component is indicated for the first-line treatment of hypertension and can be used as the sole agent to control blood pressure (BP) in the majority of patients. Patients not adequately controlled on a single antihypertensive agent (other than amlodipine) may benefit from the addition of the amlodipine component of amlodipine/atorvastatin, in the same manner as they would benefit from the addition of amlodipine alone.

Amlodipine is also indicated to reduce the risk of fatal coronary heart disease (CHD) and non-fatal myocardial infarction (MI), and to reduce the risk of stroke.

Coronary Artery Disease

The amlodipine component is indicated to reduce the risk of coronary revascularization procedures and the need for hospitalization due to angina in patients with coronary artery disease (CAD).

Chronic Stable Angina

The amlodipine component is indicated for the treatment of myocardial ischemia, whether due to fixed obstruction (stable angina) and/or vasospasm/vasoconstriction (Prinzmetal's or variant angina) of coronary vasculature. Amlodipine/atorvastatin may be used where the clinical presentation suggests a possible vasospastic/vasoconstrictive component but where vasospasm/vasoconstriction has not been confirmed. Amlodipine/atorvastatin may be used alone or in combination with other antianginal drugs in patients with angina that is refractory to nitrates and/or adequate doses of beta-blockers.

Dyslipidemia

The atorvastatin component is indicated as an adjunct to diet for the treatment of patients with elevated total cholesterol (total-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (apo B), and triglycerides (TG) and to increase high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in patients with primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and non-familial hypercholesterolemia), combined (mixed) hyperlipidemia (*Fredrickson* Types IIa and IIb), elevated serum TG levels (*Fredrickson* Type IV), and in patients with dysbetalipoproteinemia (*Fredrickson* Type III) who do not respond adequately to diet.

The atorvastatin component is also indicated for the reduction of total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia (FH).

Prevention of Cardiovascular Complications

In patients without clinically evident cardiovascular disease (CVD), and with or without dyslipidemia, but with multiple risk factors for CHD such as smoking, hypertension, diabetes, low HDL-C, or a family history of early CHD, atorvastatin is indicated to:

- Reduce the risk of fatal CHD and non-fatal MI

- Reduce the risk of stroke
- Reduce the risk of revascularization procedures and angina pectoris

In patients with clinically evident CHD, atorvastatin is indicated to:

- Reduce the risk of non-fatal MI
- Reduce the risk of fatal and non-fatal stroke
- Reduce the risk for revascularization procedures
- Reduce the risk of hospitalization for congestive heart failure (CHF)
- Reduce the risk of angina

Pediatric Patients (10-17 years of age)

Atorvastatin is indicated as an adjunct to diet to reduce total-C, LDL-C, and apo B levels in boys and post-menarchal girls, 10 to 17 years of age, with heterozygous FH if after an adequate trial of diet therapy the following findings are present:

a. LDL-C remains ≥190 mg/dL or

b. LDL-C remains ≥160 mg/dL and

- There is a positive family history of premature CVD or
- Two or more other CVD risk factors are present in the pediatric patient.

4.2 Posology and Method of Administration

General Considerations

Amlodipine/atorvastatin is a combination product targeting concomitant cardiovascular conditions, hypertension/angina and dyslipidemia.

The dosage range for amlodipine/atorvastatin is 5 mg/10 mg to a maximum dose of 10 mg/80 mg once daily. The starting dose and maintenance dose should be individualized on the basis of both effectiveness and tolerance for each individual component in the treatment of hypertension/angina and dyslipidemia. Current treatment guidelines should be consulted to establish treatment goals for patients based on their baseline characteristics. Doses may be taken at any time of day with or without food.

As a component of multiple risk factor intervention, amlodipine/atorvastatin should be used in addition to non-pharmacological measures, including an appropriate diet, exercise and weight reduction in obese patients, smoking cessation, and to treat underlying medical problems, when the response to these measures have been inadequate.

Following initiation and/or titration of amlodipine/atorvastatin, lipid levels should be analyzed and BP measured within 2 to 4 weeks, and dosage of amlodipine and atorvastatin components should be adjusted accordingly. Titration for BP response may proceed more rapidly if clinically warranted.

Initial Therapy

Amlodipine/atorvastatin may be used to initiate treatment in patients with hyperlipidemia and either hypertension or angina. The recommended starting dose of amlodipine/atorvastatin should be based on the appropriate combination of recommendations for the amlodipine and atorvastatin components considered separately. The maximum dose of the amlodipine component of amlodipine/atorvastatin is 10 mg once daily. The maximum dose of the atorvastatin component of amlodipine/atorvastatin is 80 mg once daily.

Substitution Therapy

Amlodipine/atorvastatin may be substituted for its individually titrated components. Patients may be given the equivalent dose of amlodipine/atorvastatin or a dose of amlodipine/atorvastatin with increased amounts of amlodipine, atorvastatin or both for additional antianginal effects, BP-lowering, or lipid-lowering effect.

Amlodipine/atorvastatin may be used to provide additional therapy for patients already on one of its components. As initial therapy for one indication and continuation of treatment of the other, the recommended starting dose of amlodipine/atorvastatin should be selected based on continuation of the component being used previously and on the recommended starting dose for the component being added.

Concomitant Medication (see also section 4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction)

The amlodipine component of amlodipine/atorvastatin has been safely co-administered with thiazide diuretics, alpha blockers, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, long-acting nitrates, and with sublingual nitroglycerine. Amlodipine/atorvastatin has also been safely administered with the aforementioned medicines.

The atorvastatin component of amlodipine/atorvastatin may be used in combination with a bile acid-binding resin for additive effect on lipid lowering. The combination of 3-hydroxy-

3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors and fibrates should generally be avoided (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use and section 4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction).

Special Populations and Special Considerations for Dosing

Coronary Artery Disease (Amlodipine Studies)

For patients with CAD, the recommended dosage range is 5 mg to 10 mg of amlodipine once daily. In clinical studies, the majority of patients required 10 mg once daily (see section 5.1 Pharmacodynamic Properties – Amlodipine/Atorvastatin Pharmacodynamics - Use in Patients with Coronary Artery Disease).

Primary Hypercholesterolemia and Combined (Mixed) Hyperlipidemia (Atorvastatin Studies)

The majority of patients are controlled with 10 mg of atorvastatin once daily. A therapeutic response is evident within 2 weeks, and the maximum response is usually achieved within 4 weeks. The response is maintained during chronic therapy.

Homozygous Familial Hypercholesterolemia (Atorvastatin Studies)

In a compassionate-use study of patients with homozygous FH, most patients responded to 80 mg of atorvastatin with a greater than 15% reduction in LDL-C (18%-45%).

Use in Patients with Impaired Hepatic Function

Amlodipine/atorvastatin should not be used in patients with hepatic impairment (see section 4.3 Contraindications and section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

Use in Patients with Impaired Renal Function

No adjustment of the dose is required in patients with impaired renal function (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use).

Use in the Elderly

No adjustment of the dose is required in elderly patients.

Use in Children

There have been no studies conducted to determine the safety or effectiveness of amlodipine/atorvastatin (combination product) in pediatric populations. However, there have been studies in pediatric populations with amlodipine alone and atorvastatin alone (see below).

Studies with amlodipine

The recommended antihypertensive oral dose in pediatric patients aged 6 to 17 years is 2.5 mg to 5 mg once daily. Doses in excess of 5 mg daily have not been studied in pediatric patients (see section 5.1 Pharmacodynamic Properties and section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

The effect of amlodipine on BP in patients less than 6 years of age is not known.

Studies with atorvastatin

Use in Pediatric Patients with Severe Dyslipidemias

For patients aged 10 years and above, the recommended starting dose in this population is 10 mg of atorvastatin per day. The dose may be increased to 80 mg daily, according to the response and tolerability. Doses should be individualized according to the recommended goal of therapy (see section 4.1 Therapeutic Indications and section 5.1 Pharmacodynamic Properties). Adjustments should be made at intervals of 4 weeks or more.

Experience in pediatric patients younger than 10 years of age is derived from open-label studies (see section 4.8 Undesirable Effects, section 5.1 Pharmacodynamic Properties, and section 5.2 Pharmacokinetic Properties - Special Populations).

Use in Combination with Other Medicinal Compounds

Studies with atorvastatin

In cases where co-administration of atorvastatin with cyclosporine, telaprevir, the combination tipranavir/ritonavir, or glecaprevir/pibrentasvir is necessary, the dose of atorvastatin should not exceed 10 mg.

Use of atorvastatin is not recommended in patients taking letermovir co-administered with cyclosporine.

Pharmacokinetic drug interactions that result in increased systemic concentration of atorvastatin have also been noted with other human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir and nelfinavir), hepatitis C virus (HCV) protease inhibitors (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), clarithromycin, itraconazole, and letermovir. Caution should be used when co-prescribing atorvastatin, and appropriate clinical assessment is recommended to ensure that

the lowest dose necessary of atorvastatin is employed (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use – Skeletal Muscle Effects and section 4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction).

4.3 Contraindications

Amlodipine/atorvastatin is contraindicated in patients who:

- Have known hypersensitivity to dihydropyridines*, amlodipine, atorvastatin, or any component of this medication,
- Have active liver disease or unexplained persistent elevations of serum transaminases >3 x the upper limit of normal (ULN),
- Are pregnant, breast-feeding, or of childbearing potential who are not using adequate contraceptive measures. Amlodipine/atorvastatin should be administered to women of childbearing age only when such patients are highly unlikely to conceive and have been informed of the potential hazards to the fetus.

  * Amlodipine is a dihydropyridine calcium channel blocker.

4.4 Special Warnings and Precautions for Use

Use in Patients with Heart Failure

In a long-term, placebo-controlled study (PRAISE-2) of amlodipine-treated patients with New York Heart Association (NYHA) class III-IV heart failure of non-ischemic etiology, amlodipine was associated with increased reports of pulmonary edema despite no significant difference in the incidence of worsening heart failure compared to placebo (see section 5.1 Pharmacodynamic Properties).

Use in Patients with Impaired Hepatic Function (see also section 4.3 Contraindications)

Hepatic Effects

As with other lipid-lowering agents of the HMG-CoA reductase inhibitor class, moderate (>3 x ULN) elevations of serum transaminases have been reported following therapy with atorvastatin. Liver function was monitored during pre-marketing as well as post-marketing clinical studies of atorvastatin given at doses of 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg.

Persistent increases in serum transaminases (>3 x ULN on two or more occasions) occurred in 0.7% of patients who received atorvastatin in these clinical trials. The incidence of these abnormalities was 0.2%, 0.2%, 0.6%, and 2.3% for 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg, respectively. Increases were generally not associated with jaundice or other clinical signs or

symptoms. When the dosage of atorvastatin was reduced, or drug treatment interrupted or discontinued, transaminase levels returned to pre-treatment levels. Most patients continued treatment on a reduced dose of atorvastatin without sequelae.

Liver function tests should be performed before the initiation of treatment and periodically thereafter. Patients who develop any signs or symptoms suggesting liver injury should have liver function tests performed. Patients who develop increased transaminase levels should be monitored until the abnormality(ies) resolve(s). Should an increase in alanine transaminase (ALT) or aspartate transaminase (AST) >3 x ULN persist, reduction of dose or withdrawal of amlodipine/atorvastatin is recommended. Atorvastatin can cause an elevation in transaminases (see section 4.8 Undesirable Effects).

Amlodipine/atorvastatin should be used with caution in patients who consume substantial quantities of alcohol and/or have a history of liver disease. Active liver disease or unexplained persistent transaminase elevations are contraindications to the use of amlodipine/atorvastatin (see section 4.3 Contraindications).

Skeletal Muscle Effects

Myalgia has been reported in atorvastatin-treated patients (see section 4.8 Undesirable Effects). Myopathy, defined as muscle aching or muscle weakness in conjunction with increases in creatine phosphokinase (CPK) values >10 x ULN, should be considered in any patient with diffuse myalgias, muscle tenderness or weakness, and/or marked elevation of CPK. Patients should be advised to promptly report unexplained muscle pain, tenderness or weakness, particularly if accompanied by malaise or fever. Amlodipine/atorvastatin therapy should be discontinued if markedly elevated CPK levels occur or myopathy is diagnosed or suspected. The risk of myopathy is increased with concurrent administration of drugs that increase the systemic concentration of atorvastatin (see sections 4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction and section 5.2 Pharmacokinetic Properties). Many of these drugs inhibit cytochrome P450 3A4 metabolism and/or drug transport. CYP3A4 is the primary hepatic isozyme known to be involved in the biotransformation of atorvastatin. Physicians considering combined therapy with atorvastatin and fibric acid derivatives, erythromycin, immunosuppressive drugs, azole antifungals, HIV/HCV protease inhibitors, HCV NS5A/NS5B inhibitors, letermovir, or lipid-modifying doses of niacin should carefully weigh the potential benefits and risks and should carefully monitor patients for any signs and symptoms of muscle pain, tenderness, or weakness, particularly during the initial months of therapy and during any periods of upward dosage titration

of either drug. Therefore, lower starting and maintenance doses of the atorvastatin component should also be considered when taken concomitantly with the aforementioned drugs (see section 4.2 Posology and Method of Administration). The concurrent use of atorvastatin and fusidic acid is not recommended, therefore, temporary suspension of atorvastatin is advised during fusidic acid therapy (see section 4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction). Periodic CPK determinations may be considered in such situations, but there is no assurance that such monitoring will prevent the occurrence of severe myopathy. Amlodipine/atorvastatin may cause an elevation of CPK due to the atorvastatin component (see section 4.8 Undesirable Effects).

There have been very rare reports of an immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) during or after treatment with some statins (see section 4.8 Undesirable Effects). IMNM is clinically characterized by persistent proximal muscle weakness and elevated serum creatine kinase, which persist despite discontinuation of statin treatment, positive anti-HMG CoA reductase antibody and improvement with immunosuppressive agents.

As with other drugs in the class of HMG-CoA reductase inhibitors, rare cases of rhabdomyolysis with acute renal failure secondary to myoglobinuria have been reported. A history of renal impairment may be a risk factor for the development of rhabdomyolysis. Such patients merit closer monitoring for skeletal muscle effects. Amlodipine/atorvastatin therapy should be temporarily withheld or discontinued in any patient with an acute, serious condition suggestive of a myopathy or having a risk factor pre-disposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis (e.g., severe acute infection; hypotension; major surgery; trauma; severe metabolic, endocrine and electrolyte disorders; and uncontrolled seizures). Control of hypertension may be continued with the appropriate dose of amlodipine.

Hemorrhagic Stroke

A post-hoc analysis of a clinical study in 4731 patients without CHD who had a stroke or transient ischemic attack (TIA) within the preceding 6 months and were initiated on atorvastatin 80 mg revealed a higher incidence of hemorrhagic stroke in the atorvastatin 80 mg group compared to placebo (55 atorvastatin vs. 33 placebo). Patients with hemorrhagic stroke on entry appeared to be at increased risk for recurrent hemorrhagic stroke (7 atorvastatin vs. 2 placebo). However, in patients treated with atorvastatin 80 mg there were fewer strokes of any type (265 atorvastatin vs. 311 placebo) and fewer CHD events (123 atorvastatin vs. 204 placebo) (see section 5.1 Pharmacodynamic Properties – Recurrent Stroke).

Endocrine Function

Increases in glycated haemoglobin (HbA1c) and fasting serum glucose levels have been reported with HMG-CoA reductase inhibitors, including atorvastatin. The risk of hyperglycemia, however, is outweighed by the reduction in vascular risk with statins.

4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

Data from a drug-drug interaction study involving 10 mg of amlodipine and 80 mg of atorvastatin in healthy subjects indicate that the pharmacokinetics of amlodipine are not altered when the drugs are co-administered. The effect of amlodipine on the pharmacokinetics of atorvastatin showed no effect on the C_{max}: 91% (90% confidence interval [CI]: 80%-103%), but the area under the concentration versus time curve (AUC) of atorvastatin increased by 18% (90% CI: 109%-127%) in the presence of amlodipine.

No drug interaction studies have been conducted with amlodipine/atorvastatin and other drugs, although studies have been conducted using the individual amlodipine and atorvastatin components, as described below:

Amlodipine Interactions

Amlodipine has been safely administered with thiazide diuretics, alpha-blockers, beta-blockers, ACE inhibitors, long-acting nitrates, sublingual nitroglycerine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, and oral hypoglycemic drugs.

CYP3A4 Inhibitors

Co-administration of a 180 mg daily dose of diltiazem with 5 mg of amlodipine in elderly hypertensive patients (69-87 years of age) resulted in a 57% increase in amlodipine systemic exposure. Co-administration of erythromycin in healthy volunteers (18-43 years of age) did not significantly change amlodipine systemic exposure (22% increase in AUC). Although the clinical relevance of these findings is uncertain, pharmacokinetic variations may be more pronounced in the elderly.

Strong inhibitors of CYP3A4 (e.g., ketoconazole, itraconazole, ritonavir) may increase the plasma concentrations of amlodipine to a greater extent than diltiazem. Amlodipine should be used with caution together with CYP3A4 inhibitors.

Clarithromycin

Clarithromycin is an inhibitor of CYP3A4. There is an increased risk of hypotension in patients receiving clarithromycin with amlodipine. Close observation of patients is recommended when amlodipine is co-administered with clarithromycin.

CYP3A4 Inducers

There are no data available regarding the effect of CYP3A4 inducers on amlodipine. The concomitant use of CYP3A4 inducers (e.g., rifampicin, hypericum perforatum) may give a lower plasma concentration of amlodipine. Amlodipine should be used with caution together with CYP3A4 inducers.

Grapefruit Juice

Co-administration of 240 mL of grapefruit juice with a single oral dose of amlodipine 10 mg in 20 healthy volunteers had no significant effect on the pharmacokinetics of amlodipine. The study did not allow examination of the effect of genetic polymorphism in CYP3A4, the primary enzyme responsible for metabolism of amlodipine; therefore, administration of amlodipine with grapefruit or grapefruit juice is not recommended as bioavailability may be increased in some patients, resulting in increased BP-lowering effects.

In vitro data from studies with human plasma indicate that amlodipine has no effect on protein binding of the drugs tested (digoxin, phenytoin, warfarin, or indomethacin).

In the following studies, there were no significant changes in the pharmacokinetics of either amlodipine or another drug within the study, when co-administered.

<u>Special Studies: Effect of Other Agents on Amlodipine</u>

Cimetidine

Co-administration of amlodipine with cimetidine did not alter the pharmacokinetics of amlodipine.

Aluminum/Magnesium (antacid)

Co-administration of an aluminum/magnesium antacid with a single dose of amlodipine had no significant effect on the pharmacokinetics of amlodipine.

Sildenafil

A single 100 mg dose of sildenafil in subjects with essential hypertension had no effect on the pharmacokinetic parameters of amlodipine. When amlodipine and sildenafil were used in combination, each agent independently exerted its own BP-lowering effect.

Special Studies: Effect of Amlodipine on Other Agents

Digoxin

Co-administration of amlodipine with digoxin did not change serum digoxin levels or digoxin renal clearance in normal volunteers.

Ethanol (alcohol)

Single and multiple 10 mg doses of amlodipine had no significant effect on the pharmacokinetics of ethanol.

Warfarin

Co-administration of amlodipine with warfarin did not change the warfarin prothrombin response time.

Cyclosporine

No drug interaction studies have been conducted with cyclosporine and amlodipine in healthy volunteers or other populations, with the exception of renal transplant patients. Various studies in renal transplant patients report that co-administration of amlodipine with cyclosporine affects the trough concentrations of cyclosporine from no change up to an average increase of 40%. Consideration should be given for monitoring cyclosporine levels in renal transplant patients on amlodipine.

Tacrolimus

There is a risk of increased tacrolimus blood levels when co-administered with amlodipine. In order to avoid toxicity of tacrolimus, administration of amlodipine in a patient treated with tacrolimus requires monitoring of tacrolimus blood levels and dose adjustment of tacrolimus when appropriate.

Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitors

Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) inhibitors such as sirolimus, temsirolimus, and everolimus are CYP3A substrates. Amlodipine is a weak CYP3A inhibitor. With concomitant use of mTOR inhibitors, amlodipine may increase exposure of mTOR inhibitors.

Drug/Laboratory Test Interactions

None known.

Atorvastatin Interactions

The risk of myopathy during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors is increased with concurrent administration of cyclosporine, fibric acid derivatives, lipid-modifying doses of niacin or cytochrome P450 3A4/transporter inhibitors (e.g., erythromycin and azole antifungals) (see below and also section 4.2 Posology and Method of Administration - Use in Combination with Other Medicinal Compounds and section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use - Skeletal Muscle Effects).

Inhibitors of Cytochrome P450 3A4

Atorvastatin is metabolized by cytochrome P450 3A4. Concomitant administration of atorvastatin with inhibitors of cytochrome P450 3A4 can lead to increases in plasma concentrations of atorvastatin. The extent of interaction and potentiation of effects depend on the variability of effect on cytochrome P450 3A4.

Erythromycin/Clarithromycin

Co-administration of atorvastatin and erythromycin (500 mg four times daily) or clarithromycin (500 mg twice daily), known inhibitors of cytochrome P450 3A4, was associated with higher plasma concentrations of atorvastatin (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use - Skeletal Muscle Effects and section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

Protease Inhibitors

Co-administration of atorvastatin and protease inhibitors, known inhibitors of cytochrome P450 3A4, was associated with increased plasma concentrations of atorvastatin (see section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

Diltiazem Hydrochloride

Co-administration of atorvastatin (40 mg) with diltiazem (240 mg) was associated with higher plasma concentrations of atorvastatin (see section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

Cimetidine

An atorvastatin interaction study with cimetidine was conducted, and no clinically significant interactions were seen (see section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

Itraconazole

Concomitant administration of atorvastatin (20-40 mg) and itraconazole (200 mg) was associated with an increase in atorvastatin AUC (see section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

Grapefruit Juice

Contains one or more components that inhibit CYP3A4 and can increase plasma concentrations of atorvastatin, especially with excessive grapefruit juice consumption (>1.2 L/day) (see section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

Transporter Inhibitors

Atorvastatin is a substrate of the hepatic transporters (see section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

Concomitant administration of atorvastatin 10 mg and cyclosporine 5.2 mg/kg/day resulted in an increase in exposure to atorvastatin (ratio of AUC: 8.7; see section 5.2 Pharmacokinetic Properties). Cyclosporine is an inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, multi-drug resistance protein 1 (MDR1), and breast cancer resistance protein (BCRP) as well as CYP3A4, thus it increases exposure to atorvastatin. Do not exceed 10 mg atorvastatin daily (see section 4.2 Posology and Method of Administration - Use in Combination with Other Medicinal Compounds).

Glecaprevir and pibrentasvir are inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, MDR1 and BCRP, thus they increase exposure to atorvastatin. Do not exceed 10 mg atorvastatin daily (see section 4.2 Posology and Method of Administration - Use in Combination with Other Medicinal Compounds).

Concomitant administration of atorvastatin 20 mg and letermovir 480 mg daily resulted in an increase in exposure to atorvastatin (ratio of AUC: 3.29; see section 5.2 Pharmacokinetic Properties). Letermovir inhibits efflux transporters P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 and hepatic transporter OATP1B1/1B3, thus it increases exposure to atorvastatin. Do not exceed 20 mg atorvastatin daily (see section 4.2 Posology and Method of Administration - Use in Combination with Other Medicinal Compounds).

The magnitude of CYP3A- and OATP1B1/1B3-mediated drug interactions on co-administered drugs may be different when letermovir is co-administered with cyclosporine. Use of atorvastatin is not recommended in patients taking letermovir co-administered with cyclosporine.

Elbasvir and grazoprevir are inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, MDR1 and BCRP, thus they increase exposure to atorvastatin. Use with caution and lowest dose necessary (see section 4.2 Posology and Method of Administration - Use in Combination with Other Medicinal Compounds).

Inducers of Cytochrome P450 3A4

Concomitant administration of atorvastatin with inducers of cytochrome P450 3A4 (e.g., efavirenz, rifampin) can lead to variable reductions in plasma concentrations of atorvastatin. Due to the dual interaction mechanism of rifampin (cytochrome P450 3A4 induction and inhibition of hepatocyte uptake transporter OATP1B1), simultaneous co-administration of atorvastatin with rifampin is recommended, as delayed administration of atorvastatin after administration of rifampin has been associated with a significant reduction in atorvastatin plasma concentrations (see section 5.2 Pharmacokinetic Properties).

Antacids

Co-administration of atorvastatin with an oral antacid suspension containing magnesium and aluminum hydroxides decreased atorvastatin plasma concentrations (ratio of AUC: 0.66); however, LDL-C reduction was not altered.

Antipyrine

Because atorvastatin does not affect the pharmacokinetics of antipyrine, interactions with other drugs metabolized via the same cytochrome isozymes are not expected.

Colestipol

Plasma concentrations of atorvastatin were lower (ratio of concentration: 0.74) when colestipol was administered with atorvastatin. However, lipid effects were greater when atorvastatin and colestipol were co-administered than when either drug was given alone.

Digoxin

When multiple doses of digoxin and 10 mg of atorvastatin were co-administered, steady-state plasma digoxin concentrations were unaffected. However, digoxin concentrations increased (ratio

of AUC: 1.15) following administration of digoxin with 80 mg of atorvastatin daily. Patients taking digoxin should be monitored appropriately.

Azithromycin

Co-administration of atorvastatin (10 mg once daily) and azithromycin (500 mg once daily) did not alter the plasma concentrations of atorvastatin.

Oral Contraceptives

Co-administration of atorvastatin with an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol increased AUC values for norethindrone (ratio of AUC: 1.28) and ethinyl estradiol (ratio of AUC: 1.19), respectively. These increases should be considered when selecting an oral contraceptive for a woman taking atorvastatin.

Warfarin

An atorvastatin interaction study with warfarin was conducted, and no clinically significant interactions were observed.

Fusidic Acid

Although interaction studies with atorvastatin and fusidic acid have not been conducted, there is an increased risk of rhabdomyolysis in patients receiving a combination of statins, including atorvastatin, and fusidic acid. The mechanism of this interaction is not known. In patients where the use of systemic fusidic acid is considered essential, statin treatment should be discontinued throughout the duration of fusidic acid treatment. Statin therapy may be re-introduced seven days after the last dose of fusidic acid.

In exceptional circumstances, where prolonged systemic fusidic acid is needed, e.g., for the treatment of severe infections, the need for co-administration of atorvastatin and fusidic acid should only be considered on a case by case basis and under close medical supervision. The patient should be advised to seek medical advice immediately if they experience any symptoms of muscle weakness, pain or tenderness.

Colchicine

Although interaction studies with atorvastatin and colchicine have not been conducted, cases of myopathy have been reported with atorvastatin co-administered with colchicine, and caution should be exercised when prescribing atorvastatin with colchicine.

Other Concomitant Therapy

In clinical studies, atorvastatin was used concomitantly with antihypertensive agents and estrogen replacement therapy without evidence of clinically significant adverse interactions. Interaction studies with specific agents have not been conducted.

4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation

Amlodipine/atorvastatin is contraindicated in pregnancy due to the atorvastatin component. Women of childbearing potential should use adequate contraceptive measures.

Amlodipine/atorvastatin should be administered to women of childbearing age only when such patients are highly unlikely to conceive and have been informed of the potential hazards to the fetus.

Amlodipine/atorvastatin is contraindicated while breast-feeding due to the atorvastatin component. It is not known whether atorvastatin is excreted in human milk. Because of the potential for adverse reactions in nursing infants, women taking amlodipine/atorvastatin should not breast-feed.

The safety of amlodipine in human pregnancy or lactation has not been established. Amlodipine did not demonstrate toxicity in animal reproductive studies other than delay in parturition and prolongation of labor in rats at a dose level 50 times the maximum recommended dose in humans. There was no effect on the fertility of rats treated with amlodipine (see section 5.3 Preclinical Safety Data).

Experience in humans indicates that amlodipine is transferred into human breast milk. The median amlodipine concentration ratio of milk/plasma in 31 lactating women with pregnancy-induced hypertension was 0.85 following amlodipine administration at an initial dose of 5 mg once daily which was adjusted as needed (mean daily dose and body weight adjusted daily dose: 6 mg and 98.7 mcg/kg, respectively). The estimated daily dose of amlodipine in the infant via breast milk was 4.17 mcg/kg.

4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

Based on the available information on amlodipine and atorvastatin, this medication is unlikely to impair a patient’s ability to drive or use machinery.

4.8 Undesirable Effects

Combination therapy with amlodipine and atorvastatin has been evaluated for safety in 1092 patients in double-blind, placebo-controlled studies treated for concomitant hypertension and dyslipidemia. In clinical trials, no adverse events peculiar to combination therapy with amlodipine and atorvastatin have been observed. Adverse events have been limited to those that were reported previously with amlodipine and/or atorvastatin (please see respective adverse event experiences below).

In general, combination therapy with amlodipine and atorvastatin was well tolerated. For the most part, adverse events have been mild or moderate in severity. In controlled clinical trials, discontinuation of therapy due to adverse events or laboratory abnormalities was required in 5.1% of patients treated with both amlodipine and atorvastatin compared to 4.0% of patients given placebo.

The following information is based on clinical trials and post-marketing experience with amlodipine and atorvastatin.

Amlodipine Experience

Amlodipine is well tolerated. In placebo-controlled clinical trials involving patients with hypertension or angina, the most commonly observed side effects were:

MedDRA System Organ Class	Undesirable Effects
Nervous System Disorders	Headache, dizziness, somnolence
Cardiac Disorders	Palpitations
Vascular Disorders	Flushing
Gastrointestinal Disorders	Abdominal pain, nausea
General Disorders and Administration Site Conditions	Edema, fatigue

In these clinical trials, no pattern of clinically significant laboratory test abnormalities related to amlodipine has been observed.

Less commonly observed side effects in marketing experience with amlodipine include:

MedDRA System Organ Class	Undesirable Effects
Blood and Lymphatic System Disorders	Leucopenia, thrombocytopenia
Metabolism and Nutrition Disorders	Hyperglycaemia
Psychiatric Disorders	Insomnia, mood altered
Nervous System Disorders	Hypertonia, hypoesthesia/paresthesia, neuropathy peripheral, syncope, dysgeusia, tremor, extrapyramidal disorder
Eye Disorders	Visual impairment
Ear and Labyrinth Disorders	Tinnitus
Vascular Disorders	Hypotension, vasculitis
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	Cough, dyspnea, rhinitis
Gastrointestinal Disorders	Change in bowel habits, dry mouth, dyspepsia (including gastritis), gingival hyperplasia, pancreatitis, vomiting
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	Alopecia, hyperhidrosis, purpura, skin discoloration, urticaria
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	Arthralgia, back pain, muscle spasms, myalgia
Renal and Urinary Disorders	Pollakiuria, micturition disorder, nocturia
Reproductive System and Breast Disorders	Gynecomastia, erectile dysfunction
General Disorders and Administration Site Conditions	Asthenia, malaise, pain
Investigations	Weight increased/decreased

Rarely reported events were, allergic reactions including pruritus, rash, angioedema, and erythema multiforme.

Hepatitis, jaundice and hepatic enzyme elevations have also been reported very infrequently (mostly consistent with cholestasis). Some cases severe enough to require hospitalization have been reported in association with use of amlodipine. In many instances, causal association is uncertain.

As with other calcium channel blockers the following adverse events have been rarely reported and cannot be distinguished from the natural history of the underlying disease: MI, arrhythmia (including bradycardia, ventricular tachycardia and atrial fibrillation) and chest pain.

Pediatric Patients (Aged 6-17 years)

Amlodipine is well tolerated in children. Adverse events were similar to those seen in adults. In a study of 268 children, the most frequently reported adverse events were:

MedDRA System Organ Class	Undesirable Effects
Nervous System Disorders	Headache, dizziness
Vascular Disorders	Vasodilatation
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	Epistaxis
Gastrointestinal Disorders	Abdominal pain
General Disorders and Administration Site Conditions	Asthenia

The majority of adverse events were mild or moderate. Severe adverse events (predominantly headache) were experienced by 7.2% with amlodipine 2.5 mg, 4.5% with amlodipine 5 mg, and 4.6% with placebo. The most common cause of discontinuation from the study was uncontrolled hypertension. There were no discontinuations due to laboratory abnormalities. There was no significant change in heart rate.

Atorvastatin Experience

Atorvastatin is generally well tolerated. Adverse reactions have usually been mild and transient. In the atorvastatin placebo-controlled clinical trial database of 16,066 (8755 atorvastatin vs. 7311 placebo) patients treated for a median period of 53 weeks, 5.2% of patients on atorvastatin discontinued due to adverse reactions compared to 4.0% of the patients on placebo.

The most frequent ($\geq$1%) adverse effects that may be associated with atorvastatin therapy, reported in patients participating in placebo-controlled clinical studies include:

Infections and Infestations: Nasopharyngitis

Metabolism and Nutrition Disorders: Hyperglycaemia

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: Pharyngolaryngeal pain, epistaxis

Gastrointestinal Disorders: Diarrhea, dyspepsia, nausea, flatulence

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Arthralgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, muscle spasms, myalgia, joint swelling
Investigations: Liver function test abnormal, blood creatine phosphokinase increased

Additional adverse effects reported in atorvastatin placebo-controlled clinical trials include:
Psychiatric Disorders: Nightmare
Eye Disorders: Vision blurred
Ear and Labyrinth Disorders: Tinnitus
Gastrointestinal Disorders: Abdominal discomfort, eructation
Hepatobiliary Disorders: Hepatitis, cholestasis
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Urticaria
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Muscle fatigue, neck pain
General Disorders and Administration Site Conditions: Malaise, pyrexia
Investigations: White blood cells urine positive

Not all effects listed above have been causally associated with atorvastatin therapy.

Pediatric Patients
Patients treated with atorvastatin had an adverse experience profile generally similar to that of patients treated with placebo. The most common adverse experiences observed in both groups, regardless of causality assessment, were infections.

No clinically significant effect on growth and sexual maturation was observed in a 3-year study in children aged 6 and above based on the assessment of overall maturation and development, assessment of Tanner Stage, and measurement of height and weight. The safety and tolerability profile in pediatric patients was similar to the known safety profile of atorvastatin in adult patients.

Post-marketing Experience
In post-marketing experience, the following additional undesirable effects have been reported with atorvastatin:
Blood and Lymphatic System Disorders: Thrombocytopenia
Immune System Disorders: Allergic reactions (including anaphylaxis)
Injury, Poisoning and Procedural Complications: Tendon rupture
Metabolism and Nutrition Disorders: Weight gain
Nervous System Disorders: Hypoesthesia, amnesia, dizziness, dysgeusia

Gastrointestinal Disorders: Pancreatitis

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, angioedema, erythema multiforme, bullous rashes

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Rhabdomyolysis, immune-mediated necrotising myopathy, myositis, back pain

General Disorders and Administration Site Conditions: Chest pain, peripheral edema, fatigue

4.9 Overdose

There is no information on overdosage with amlodipine/atorvastatin in humans.

Due to amlodipine's and atorvastatin's extensive drug binding to plasma proteins, hemodialysis is not expected to significantly enhance amlodipine/atorvastatin clearance (see also section 5.2 Pharmacokinetic Properties – Renal Insufficiency).

Additional data on amlodipine ingestion suggest that gross overdosage could result in excessive peripheral vasodilatation and possibly reflex tachycardia. Marked and probably prolonged systemic hypotension up to and including shock with fatal outcome have been reported. Administration of activated charcoal to healthy volunteers immediately or up to 2 hours after ingestion of amlodipine 10 mg has been shown to significantly decrease amlodipine absorption. Gastric lavage may be worthwhile in some cases. Clinically significant hypotension due to amlodipine overdosage calls for active cardiovascular support, including frequent monitoring of cardiac and respiratory function, elevation of extremities, and attention to circulating fluid volume and urine output. A vasoconstrictor may be helpful in restoring vascular tone and BP, provided that there is no contraindication to its use. Intravenous calcium gluconate may be beneficial in reversing the effects of calcium channel blockade.

Additional data on atorvastatin ingestion suggest that there is no specific treatment for atorvastatin overdosage. Should an overdose occur, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted, as required.

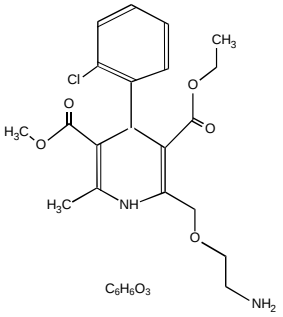
5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic Properties

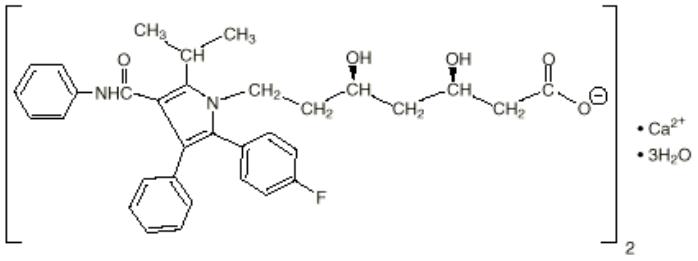
Amlodipine/Atorvastatin Pharmacodynamics

The amlodipine besylate component of amlodipine/atorvastatin is chemically described as (R.S.) 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-

pyridinedicarboxylate benzenesulfonate. Its empirical formula is $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \bullet C_6H_6O_3S$. The atorvastatin calcium component of amlodipine/atorvastatin is chemically described as [R-(R*, R*)]-2-(4-fluorophenyl)-ß, δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid, calcium salt (2:1) trihydrate. The empirical formula of atorvastatin calcium is $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca•3H_2O$. The structural formulae are shown below:



Amlodipine besylate



Atorvastatin calcium

Mechanism of Amlodipine/Atorvastatin

Amlodipine/atorvastatin combines two mechanisms of action: the dihydropyridine calcium antagonist (calcium ion antagonist or slow-channel blocker) action of amlodipine and the HMG-CoA reductase inhibition of atorvastatin. The amlodipine component of amlodipine/atorvastatin inhibits the transmembrane influx of calcium ions into vascular smooth muscle and cardiac muscle. The atorvastatin component of amlodipine/atorvastatin is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts HMG-CoA to mevalonate, a precursor of sterols, including cholesterol.

Clinical Studies of Combined Amlodipine and Atorvastatin in Patients with Hypertension and Dyslipidemia

In a double-blind, placebo-controlled study of 1660 patients with comorbid hypertension and dyslipidemia, once-daily treatment with eight-dose combinations of amlodipine and atorvastatin (5/10 mg, 10/10 mg, 5/20 mg, 10/20 mg, 5/40 mg, 10/40 mg, 5/80 mg, or 10/80 mg) was compared vs. amlodipine alone (5 mg or 10 mg), atorvastatin alone (10 mg, 20 mg, 40 mg, or 80 mg), and placebo. In addition to concomitant hypertension and dyslipidemia, 15% of the patients had diabetes mellitus, 22% were smokers and 14% had a positive family history of CVD. At 8 weeks, all eight combination-treatment groups demonstrated statistically significant dose-related reductions in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and LDL-C compared to placebo, with no overall modification of effect of either component on SBP, DBP and LDL-C (see table below).

Efficacy in Terms of Reduction in Blood Pressure and LDL-C

Efficacy of the Combined Treatments in Reducing Systolic BP[a]

Parameter/Analysis		ATO[b] 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML[c] 0 mg	Mean change (mmHg)	-3.0	-4.5	-6.2	-6.2	-6.4
	Difference vs. placebo (mmHg)	-	-1.5	-3.2	-3.2	-3.4
AML 5 mg	Mean change (mmHg)	-12.8	-13.7	-15.3	-12.7	-12.2
	Difference vs. placebo (mmHg)	-9.8	-10.7	-12.3	-9.7	-9.2
AML 10 mg	Mean change (mmHg)	-16.2	-15.9	-16.1	-16.3	-17.6
	Difference vs. placebo (mmHg)	-13.2	-12.9	-13.1	-13.3	-14.6

[a] Blood pressure.
[b] Atorvastatin.
[c] Amlodipine.

Efficacy of the Combined Treatments in Reducing Diastolic BP[a]

Parameter/Analysis		ATO[b] 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML[c] 0 mg	Mean change (mmHg)	-3.3	-4.1	-3.9	-5.1	-4.1
	Difference vs. placebo (mmHg)	-	-0.8	-0.6	-1.8	-0.8
AML 5 mg	Mean change (mmHg)	-7.6	-8.2	-9.4	-7.3	-8.4
	Difference vs. placebo (mmHg)	-4.3	-4.9	-6.1	-4.0	-5.1
AML 10 mg	Mean change (mmHg)	-10.4	-9.1	-10.6	-9.8	-11.1
	Difference vs. placebo (mmHg)	-7.1	-5.8	-7.3	-6.5	-7.8

Efficacy of the Combined Treatments in Reducing Diastolic BP[a]

Parameter/Analysis	ATO[b] 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
[a] Blood pressure. [b] Atorvastatin. [c] Amlodipine.					

Efficacy of the Combined Treatments in Reducing LDL-C[a] (% change)

Parameter/Analysis		ATO[b] 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML[c] 0 mg	Mean % change	-1.1	-33.4	-39.5	-43.1	-47.2
AML 5 mg	Mean % change	-0.1	-38.7	-42.3	-44.9	-48.4
AML 10 mg	Mean % change	-2.5	-36.6	-38.6	-43.2	-49.1
[a] Low density lipoprotein cholesterol. [b] Atorvastatin. [c] Amlodipine.						

In an open-label trial, 1220 patients with comorbid hypertension and dyslipidemia received elective dose titration with amlodipine/atorvastatin over a 14-week period. Patients were required to have uncontrolled BP to enter the trial (whether or not they were using antihypertensive medications at enrollment; patients were allowed to continue on previous antihypertensives, other than calcium channel blockers, during the 14-week dose titration period) but could enter with either controlled or uncontrolled LDL-C. As a result, no patient entered the trial with both BP and LDL-C controlled, and neither was controlled in 62% of patients. Treatment with amlodipine/atorvastatin reduced mean BP -17.1 mmHg systolic and -9.6 mmHg diastolic, and reduced mean LDL-C by -32.7%, resulting in control of both BP and LDL-C for 58% of these patients (controlled BP and LDL-C were defined, respectively, as <140/90 mmHg and <160 mg/dL for patients with comorbid hypertension and dyslipidemia only; <140/90 mmHg and <130 mg/dL for patients with comorbid hypertension and dyslipidemia plus 1 additional cardiovascular risk factor, excluding known CHD or diabetes mellitus; and <130/85 mmHg and <100 mg/dL for patients with comorbid hypertension and dyslipidemia plus known CHD, diabetes mellitus, or other atherosclerotic disease). Only 13% of the patients in this trial used amlodipine/atorvastatin as initial therapy for comorbid hypertension

and dyslipidemia, whereas the amlodipine component of amlodipine/atorvastatin comprised add-on therapy for hypertension in 56% of patients, including patients for whom the atorvastatin component of amlodipine/atorvastatin comprised initial therapy for dyslipidemia (20%), a substitution for atorvastatin taken previously (18%), or a switch from another statin (18%). When evaluated according to the use of antihypertensive and lipid-lowering medications at enrollment, results showed that both BP and LDL-C were brought under control for 65% of patients who used amlodipine/atorvastatin as initial therapy for comorbid hypertension and dyslipidemia and for 55% to 64% of patients for whom the amlodipine component of amlodipine/atorvastatin constituted add-on therapy for hypertension (55% for such patients who had previously used lipid-lowering medications other than atorvastatin, 58% for such patients who had previously used atorvastatin, and 64% for such patients who had not previously used lipid-lowering medications).

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) is a randomized 2x2 factorial design study comparing two antihypertensive regimens in a total of 19342 patients (Blood Pressure Lowering Arm – ASCOT-BPLA), as well as the effect of addition of 10 mg of atorvastatin compared to placebo in 10,305 patients (Lipid-Lowering arm - ASCOT-LLA) on fatal and non-fatal coronary events. There are 19,257 and 10,240 efficacy evaluable patients in ASCOT-BPLA and ASCOT-LLA, respectively.

In Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm

The effect of treatment regimens based on amlodipine (5-10 mg) (n=9681) or atenolol (50-100 mg) (n=9661) was compared in a prospective randomized open blinded endpoint (PROBE) design in 19342 hypertensive patients, $\geq$40 to <80 years of age with no previous MI or treatment for angina, at least three of the following predefined cardiovascular risk factors: male gender, age $\geq$55 years, smoking, Type 2 diabetes, history of CAD event occurring in a first-degree relative before the age of 55 years (males) or 60 years (females), total-C:HDL $\geq$6, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, prior cerebrovascular event, specific electrocardiogram (ECG) abnormalities, proteinuria/albuminuria.

To attain further BP goals (<140/90 mmHg for non-diabetic patients, <130/80 mmHg for diabetic patients), perindopril (4-8 mg) could be added to the amlodipine group and bendroflumethiazide potassium (1.25-2.5 mg) to the atenolol group. Third-line therapy was doxazosin gastrointestinal therapeutic system (GITS) (4-8 mg) in both arms.

The ASCOT-BPLA study was stopped prematurely after 903 primary events (non-fatal MI and fatal CHD) with median follow-up of 5.5 years due to significant benefit of the amlodipine-based regimen on the following secondary endpoints: all-cause mortality, cardiovascular (CV) mortality and stroke. The study had planned to need at least 1150 primary endpoints.

The primary endpoint of non-fatal MI + fatal CHD did not reach statistical significance when comparing the amlodipine-based group to the atenolol-based group. The secondary endpoints of total coronary events, all-cause mortality, fatal and non-fatal stroke were statistically significantly reduced when comparing amlodipine-based group to the atenolol-based group.

The incidence of the primary and secondary endpoints in the 19,257 efficacy evaluable patients:

Event	Amlodipine-Based Therapy N=9639		Atenolol-Based Therapy N=9618		Risk Decrease (%)	Log Rank p-value
	n	(%)	n	(%)		
Non-fatal MI[a] + Fatal CHD (Primary Endpoint)	429	(4.5)	474	(4.9)	10	0.105
Total CV Events and Procedures[b]	1362	(14.1)	1602	(16.7)	16	<0.001
Total Coronary Events[c]	753	(7.8)	852	(8.9)	13	0.007
Non-fatal MI (excluding silent MI) + Fatal CHD	390	(4.0)	444	(4.6)	13	0.046
All-Cause Mortality	738	(7.7)	820	(8.5)	11	0.025
Cardiovascular Mortality[d]	263	(2.7)	342	(3.6)	24	<0.001
Fatal and Non-fatal Stroke	327	(3.4)	422	(4.4)	23	<0.001
Fatal and Non-fatal Heart Failure	134	(1.4)	159	(1.7)	16	0.126

a: Myocardial infarction.

b: Cardiovascular mortality, non-fatal MI (symptomatic and silent), unstable angina, chronic stable angina, life-threatening arrhythmias, non-fatal heart failure, non-fatal stroke, transient ischemic attack (TIA), reversible ischemic neurological deficit (RIND), retinal vascular thrombosis, peripheral arterial disease and revascularization procedures.

Event	Amlodipine-Based Therapy N=9639 n (%)	Atenolol-Based Therapy N=9618 n (%)	Risk Decrease (%)	Log Rank p-value
c: Fatal CHD, non-fatal MI (symptomatic and silent), chronic stable angina, unstable angina, fatal and non-fatal heart failure. d: Includes RIND.				

Blood pressure (SBP/DBP) decreased significantly on both treatment regimens when compared to baseline (p-values <0.001). The SBP/DBP decreases from baseline were significantly more with the amlodipine-based regimen than with the atenolol-based regimen (-27.5/-17.7 mmHg vs. -25.7/-15.6 mmHg, respectively), and the p-values on differences between the two groups were both <0.001 for SBP and DBP.

In Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm

In the ASCOT-LLA, the effect of atorvastatin on fatal and non-fatal CHD was assessed in 10305 hypertensive patients 40 to 80 years of age (mean of 63 years), without a previous MI and with TC levels <6.5 mmol/L (251 mg/dL). Additionally, all patients had at least three of the following cardiovascular risk factors: male gender, age >55 years, smoking, diabetes, history of CHD in a first-degree relative, TC:HDL >6, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, prior cerebrovascular event, specific ECG abnormality, proteinuria/albuminuria. In this double-blind, placebo-controlled study, patients were treated with antihypertensive therapy (goal BP < 140/90 mmHg for non-diabetic patients, <130/80 mmHg for diabetic patients) and allocated to either atorvastatin 10 mg daily (n=5168) or placebo (n=5137). As the effect of atorvastatin treatment compared to placebo exceeded the significance threshold during an interim analysis, the ASCOT-LLA was terminated early at 3.3 years instead of 5 years. Additionally, BP was well controlled and similar in patients assigned to atorvastatin and placebo. These changes persisted throughout the treatment period.

Atorvastatin reduced the rate of the following events:

Event	Risk Decrease (%)	No. of Events (Atorvastatin vs. Placebo)	p-value
Coronary events (fatal CHD[a] plus non-fatal MI[b])	36%	100 vs. 154	0.0005

Event	Risk Decrease (%)	No. of Events (Atorvastatin vs. Placebo)	p-value
Total cardiovascular events and revascularization procedures	20%	389 vs. 483	0.0008
Total coronary events	29%	178 vs. 247	0.0006
Fatal and non-fatal stroke*	26%	89 vs. 119	0.0332

[a] Coronary Heart Disease.

[b] Myocardial infarction.

*Although the reduction of fatal and non-fatal strokes did not reach a predefined significance level (p=0.01), a favorable trend was observed with a 26% relative risk reduction.

The total mortality and cardiovascular mortality have not been significantly reduced, although a favorable trend was observed.

In Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial 2X2

The pre-specified ASCOT 2x2 factorial analysis investigated the potential differential effect (interaction) of adding atorvastatin to the amlodipine vs. the atenolol group in ASCOT-LLA.

For the 10305 patients enrolled in ASCOT-LLA, there were 5168 patients in the atorvastatin group (2584 patients received amlodipine and 2584 patients received atenolol) and 5137 in the placebo group (2554 patients received amlodipine and 2583 patients received atenolol).

The risk reductions on the composite endpoint of non-fatal MI and fatal CHD were based on the 10240 efficacy evaluable patients.

The combination of amlodipine with atorvastatin resulted in a significant risk reduction in the composite primary endpoint of fatal CHD and non-fatal MI by:

- 53% (95% CI 31%-68%, $p<0.0001$) compared to amlodipine + placebo,
- 39% (95% CI 8%-59%, $p<0.016$) compared to atenolol + atorvastatin.

The p-value for the interaction was 0.027, which was not statistically significant at the pre-specified 0.01 level.

Blood pressure (SBP/DBP) decreased significantly on all four treatment regimens when compared to baseline (p-values <0.001). The SBP/DBP decreases from baseline were significantly more with the amlodipine-based regimens than with the atenolol-based regimens (-26.5/-15.6 mmHg vs. -24.7/-13.6 mmHg for amlodipine/atorvastatin vs. atenolol/atorvastatin, and -27.1/-15.8 mmHg vs. -24.1/-13.6 mmHg for amlodipine/placebo vs. atenolol/placebo, respectively). The p-values on differences between the two groups were all <0.01 for SBP and DBP.

Amlodipine Pharmacodynamics

Amlodipine is a calcium ion influx inhibitor (slow channel blocker or calcium ion antagonist) and inhibits the transmembrane influx of calcium ions into cardiac and vascular smooth muscle.

The mechanism of the antihypertensive action of amlodipine is due to a direct relaxant effect on vascular smooth muscle. The precise mechanism by which amlodipine relieves angina has not been fully determined but amlodipine reduces total ischemic burden by the following two actions.

1) Amlodipine dilates peripheral arterioles and thus reduces the total peripheral resistance (afterload) against which the heart works. Since the heart rate remains stable, this unloading of the heart reduces myocardial energy consumption and oxygen requirements.

2) The mechanism of action of amlodipine also probably involves dilatation of the main coronary arteries and coronary arterioles, both in normal and ischemic regions. This dilatation increases myocardial oxygen delivery in patients with coronary artery spasm (Prinzmetal's or variant angina) and blunts smoking-induced coronary vasoconstriction.

In patients with hypertension, once-daily dosing provides clinically significant reductions of BP in both the supine and standing positions throughout the 24-hour interval. Due to the slow onset of action, acute hypotension is not a feature of amlodipine administration.

In patients with angina, once-daily administration of amlodipine increases total exercise time, time to angina onset, and time to 1 mm ST segment depression, and decreases both angina attack frequency and nitroglycerine tablet consumption.

Amlodipine has not been associated with any adverse metabolic effects or changes in plasma lipids and is suitable for use in patients with asthma, diabetes, and gout.

Use in Patients with Coronary Artery Disease

The effects of amlodipine on cardiovascular morbidity and mortality, the progression of coronary atherosclerosis, and carotid atherosclerosis were studied in the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of NORVASC Trial (PREVENT). This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study followed 825 patients with angiographically defined CAD for 3 years. The population included patients with previous MI (45%), percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) at baseline (42%), or history of angina (69%). Severity of CAD ranged from 1-vessel disease (45% of patients) to 3+ vessel disease (21% of patients). Patients with uncontrolled hypertension (DBP > 95 mmHg) were excluded from the study. Major cardiovascular events (MCVE) were adjudicated by a blinded endpoint committee. Although there were no demonstrable effects on the rate of progression of coronary artery lesions, amlodipine arrested the progression of carotid intima-media thickening. A significant reduction (-31%) was observed in the amlodipine-treated patients in the combined endpoint of cardiovascular death, MI, stroke, PTCA, coronary artery bypass graft (CABG), hospitalization for unstable angina, and worsening CHF. A significant reduction (-42%) in revascularization procedures (PTCA and CABG) was also seen in the amlodipine-treated patients. Fewer hospitalizations (-33%) were seen for unstable angina in amlodipine-treated patients than in the placebo group.

The effectiveness of amlodipine in preventing clinical events in patients with CAD has been evaluated in an independent, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of 1997 patients; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Of these 663 were treated with amlodipine 5 mg to 10 mg and 655 patients were treated with placebo, in addition to standard care of statins, beta-blockers, diuretics and aspirin, for 2 years. The key efficacy results are presented in Table 1. The results indicate that amlodipine treatment was associated with fewer hospitalizations for angina and revascularization procedures in patients with CAD.

Table 1. Incidence of Significant Clinical Outcomes for CAMELOT

	CAMELOT[a]		
Clinical Outcomes N (%)	**Amlodipine (N=663)**	**Placebo (N=655)**	**Risk Reduction (p-value)**
Composite CV[b] Endpoint*	**110 (16.6)**	**151 (23.1)**	**31% (0.003)**

	CAMELOT[a]		
Clinical Outcomes N (%)	**Amlodipine (N=663)**	**Placebo (N=655)**	**Risk Reduction (p-value)**
Hospitalization for Angina	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
Coronary Revascularization	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

*1) Defined in CAMELOT as cardiovascular death, non-fatal MI, resuscitated cardiac arrest, coronary revascularization, hospitalization for angina pectoris, hospitalization for CHF, fatal or non-fatal stroke or TIA, any diagnosis of peripheral vascular disease (PVD) in a subject not previously diagnosed as having PVD or any admission for a procedure for the treatment of PVD.

2) The composite CV endpoint was the primary efficacy endpoint in CAMELOT.

a Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis.

b Cardiovascular.

Treatment to Prevent Heart Attack Trial

A randomized double-blind morbidity-mortality study called the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) was performed to compare newer drug therapies: amlodipine 2.5 mg to 10 mg/day (calcium channel blocker) or lisinopril 10 mg to 40 mg/day (ACE inhibitor) as first-line therapies to that of the thiazide-diuretic chlorthalidone 12.5 to 25 mg/day in mild to moderate hypertension.

A total of 33,357 hypertensive patients aged 55 or older were randomized and followed for a mean of 4.9 years. The patients had at least one additional CHD risk factor, including MI or stroke >6 months or documentation of other atherosclerotic CVD (overall 51.5%), type 2 diabetes (36.1%), HDL-C <35 mg/dL (11.6%), left ventricular hypertrophy diagnosed by electrocardiogram or echocardiography (20.9%), current cigarette smoking (21.9%).

The primary endpoint was a composite of fatal CHD or non-fatal MI. There was no significant difference in the primary endpoint between amlodipine-based therapy and chlorthalidone-based therapy: RR 0.98; 95% CI 0.90-1.07; p=0.65. In addition, there was no significant difference in all-cause mortality between amlodipine-based therapy and chlorthalidone-based therapy: RR 0.96; 95% CI 0.89-1.02; p=0.20.

Use in Patients with Heart Failure

Hemodynamic studies and exercise-based controlled clinical trials in NYHA Class II-IV heart failure patients have shown that amlodipine did not lead to clinical deterioration as measured by exercise tolerance, left ventricular ejection fraction and clinical symptomatology.

A placebo-controlled study (PRAISE) designed to evaluate patients in NYHA Class III-IV heart failure receiving digoxin, diuretics and ACE inhibitors has shown that amlodipine did not lead to an increase in risk of mortality or combined mortality and morbidity in patients with heart failure.

In a follow-up, long-term, placebo-controlled study (PRAISE-2) of amlodipine in patients with NYHA III-IV heart failure without clinical symptoms or objective findings suggestive of underlying ischemic disease, on stable doses of ACE inhibitors, digitalis, and diuretics, amlodipine had no effect on total or cardiovascular mortality. In this same population, amlodipine was associated with increased reports of pulmonary edema despite no significant difference in the incidence of worsening heart failure as compared to placebo.

Use in Pediatric Patients (Aged 6 to 17 years)

The efficacy of amlodipine in hypertensive pediatric patients 6 to 17 years of age was demonstrated in one 8-week, double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal trial in 268 patients with hypertension. All patients were randomized to the 2.5 mg or 5 mg treatment arms and followed for 4 weeks after which they were randomized to continue 2.5 mg or 5 mg amlodipine or placebo for an additional 4 weeks. Compared to baseline, once-daily treatment with amlodipine 5 mg resulted in statistically significant reductions in SBP and DBP. Placebo-adjusted mean reduction in seated SBP was estimated to be 5.0 mmHg for the 5 mg dose of amlodipine and 3.3 mmHg for the 2.5 mg dose of amlodipine. Subgroup analyses indicated that younger pediatric patients aged 6 to 13 years had efficacy results comparable to those of the older pediatric patients aged 14 to 17 years.

Atorvastatin Pharmacodynamics

Atorvastatin is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts HMG-CoA to mevalonate, a precursor of sterols, including cholesterol. In patients with homozygous and heterozygous FH, non-familial forms of hypercholesterolemia, and mixed dyslipidemia, atorvastatin reduces total-C, LDL-C, and apo B. Atorvastatin also reduces very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) and TG and produces variable increases in HDL-C.

Atorvastatin lowers plasma cholesterol and lipoprotein levels by inhibiting HMG-CoA reductase and cholesterol synthesis in the liver and by increasing the number of hepatic LDL receptors on the cell surface for enhanced uptake and catabolism of LDL.

Atorvastatin reduces LDL production and the number of LDL particles. Atorvastatin produces a profound and sustained increase in LDL receptor activity coupled with a beneficial change in the quality of circulating LDL particles. Atorvastatin is effective in reducing LDL in patients with homozygous FH, a population that has not normally responded to lipid-lowering medication.

Atorvastatin and some of its metabolites are pharmacologically active in humans. The primary site of action of atorvastatin is the liver, which is the principal site of cholesterol synthesis and LDL clearance. LDL-C reduction correlates better with drug dose than it does with systemic drug concentration. Individualization of drug dosage should be based on therapeutic response (see section 4.2 Posology and Method of Administration).

In a dose-response study, atorvastatin (10-80 mg) reduced total-C (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apo B (34%-50%), and TG (14%-33%). These results are consistent in patients with heterozygous FH, non-familial forms of hypercholesterolemia, and mixed hyperlipidemia, including patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.

In patients with isolated hypertriglyceridemia, atorvastatin reduces total-C, LDL-C, VLDL-C, apo B, TG, and non-HDL-C, and increases HDL-C. In patients with dysbetalipoproteinemia, atorvastatin reduces intermediate density lipoprotein cholesterol (IDL-C).

In patients with *Fredrickson* Types IIa and IIb hyperlipoproteinemia pooled from 24 controlled trials, the median percent increases from baseline in HDL-C for atorvastatin (10-80 mg) were 5.1% to 8.7% in a non-dose-related manner. Additionally, analysis of this pooled data demonstrated significant dose-related decreases in total-C/HDL-C and LDL-C/HDL-C ratios, ranging from -29% to -44% and -37% to -55%, respectively.

The effects of atorvastatin on ischemic events and total mortality were studied in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering study (MIRACL). This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study followed 3086 patients with acute coronary syndromes; unstable angina or non-Q wave MI. Patients were treated with standard care, including diet, and either atorvastatin 80 mg daily or placebo for a median duration of 16 weeks.

The final LDL-C, total-C, HDL-C and TG levels were 72 mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL, and 139 mg/dL in the atorvastatin group, respectively, and 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL, and 187 mg/dL, respectively, in the placebo group. Atorvastatin significantly reduced the risk of ischemic events and death by 16%. The risk of experiencing re-hospitalization for angina pectoris with documented evidence of myocardial ischemia was significantly reduced by 26%. Atorvastatin reduced the risk of ischemic events and death to a similar extent across the range of baseline LDL-C. In addition, atorvastatin reduced the risk of ischemic events and death to similar extents in patients with non-Q wave MI and unstable angina, as well as in males and females and in patients ≤65 years of age and >65 years of age.

Prevention of Cardiovascular Complications

The effect of atorvastatin on fatal and non-fatal CHD is discussed in this section under Clinical Studies of Combined Amlodipine and Atorvastatin in Patients with Hypertension and Dyslipidemia, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial.

In the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), the effect of atorvastatin on fatal and non-fatal CVD was assessed in 2838 patients with Type 2 diabetes 40 to 75 years of age, without prior history of CVD and with LDL ≤4.14 mmol/L (160 mg/dL) and TG ≤6.78 mmol/L (600 mg/dL). Additionally, all patients had at least one of the following risk factors: hypertension, current smoking, retinopathy, microalbuminuria or macroalbuminuria.

In this randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial, patients were treated with either atorvastatin 10 mg daily (n=1428) or placebo (n=1410) for a median follow-up of 3.9 years. As the effect of atorvastatin treatment on the primary endpoint reached the predefined stopping rules for efficacy, CARDS was terminated 2 years earlier than anticipated.

The absolute and relative risk reduction effect of atorvastatin is as follows:

Event	Relative Risk Reduction (%)	No. of Events (atorvastatin vs. placebo)	p-value
Major cardiovascular events (fatal and non-fatal AMI, silent MI, acute CHD death, unstable angina, CABG, PTCA, revascularization, stroke)	37%	83 vs. 127	0.0010

Event	Relative Risk Reduction (%)	No. of Events (atorvastatin vs. placebo)	p-value
MI (fatal and non-fatal AMI, silent MI)	42%	38 vs. 64	0.0070
Stroke (fatal and non-fatal)	48%	21 vs. 39	0.0163

AMI = acute myocardial infarction; CABG = coronary artery bypass graft; CHD = coronary heart disease; MI = myocardial infarction; PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty.

There was no evidence of a difference in the treatment effect by patient's gender, age, or baseline LDL-C level.

A relative risk reduction in death of 27% (82 deaths in the placebo group compared to 61 deaths in the treatment arm) has been observed with a borderline statistical significance (p=0.0592).

The overall incidence of adverse events or serious adverse events was similar between the treatment groups.

Atherosclerosis

In the Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL), the effect of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg on coronary atherosclerosis was assessed by intravascular ultrasound (IVUS), during angiography, in patients with CHD. In this randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial, IVUS was performed at baseline and at 18 months in 502 patients. In the atorvastatin group (n=253), the median percent change, from baseline, in total atheroma volume (the primary study criteria) was -0.4% (p=0.98) in the atorvastatin group and +2.7% (p=0.001) in the pravastatin group (n=249). When compared to pravastatin, the effects of atorvastatin were statistically significant (p=0.02).

In the atorvastatin group, LDL-C was reduced to a mean of 2.04 mmol/L ± 0.8 (78.9 mg/dL ± 30) from baseline 3.89 mmol/L ± 0.7 (150 mg/dL ± 28) and in the pravastatin group, LDL-C was reduced to a mean of 2.85 mmol/L ± 0.7 (110 mg/dL ± 26) from baseline 3.89 mmol/L ± 0.7 (150 mg/dL ± 26) (p<0.0001). Atorvastatin also significantly reduced mean TC by 34.1% (pravastatin: -18.4%, p<0.0001), mean TG levels by 20% (pravastatin: -6.8%, p<0.0009), and mean apo B by 39.1% (pravastatin: -22.0%, p<0.0001). Atorvastatin increased mean HDL-C by

2.9% (pravastatin: +5.6%, p=*NS*). There was a 36.4% mean reduction in CRP in the atorvastatin group compared to a 5.2% reduction in the pravastatin group (p<0.0001).

The safety and tolerability profiles of the two treatment groups were comparable.

Recurrent Stroke

In the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study, the effect of atorvastatin 80 mg daily or placebo on stroke was evaluated in 4731 patients who had a stroke or TIA within the preceding 6 months and no history of CHD. Patients were 60% male, 21 to 92 years of age (average age 63 years), and had an average baseline LDL of 133 mg/dL (3.4 mmol/L). The mean LDL-C was 73 mg/dL (1.9 mmol/L) during treatment with atorvastatin and 129 mg/dL (3.3 mmol/L) during treatment with placebo. Median follow-up was 4.9 years.

Atorvastatin 80 mg reduced the risk of the primary endpoint of fatal or non-fatal stroke by 15% (hazard ratio [HR] 0.85; 95% CI 0.72-1.00; p=0.05 or HR 0.84; 95% CI 0.71-0.99; p=0.03 after adjustment for baseline factors) compared to placebo. Atorvastatin 80 mg significantly reduced the risk of major coronary events (HR 0.67; 95% CI 0.51-0.89; p=0.006), any CHD event (HR 0.60; 95% CI 0.48-0.74; p<0.001), and revascularization procedures (HR 0.57; 95% CI 0.44-0.74; p<0.001).

In a post-hoc analysis, atorvastatin 80 mg, reduced the incidence of ischemic stroke (218/2365, 9.2% vs. 274/2366, 11.6%, p=0.01) and increased the incidence of hemorrhagic stroke (55/2365, 2.3% vs. 33/2366, 1.4%, p=0.02) compared to placebo. The incidence of fatal hemorrhagic stroke was similar between the groups (17 atorvastatin vs. 18 placebo). Reduction in the risk of cardiovascular events with atorvastatin 80 mg was demonstrated in all patient groups except in patients who entered the study with a hemorrhagic stroke and had a recurrent hemorrhagic stroke (7 atorvastatin vs. 2 placebo), where the number of events was too small to discern risk or benefit.

In patients treated with atorvastatin 80 mg, there were fewer strokes of any type (265 atorvastatin vs. 311 placebo) and fewer CHD events (123 atorvastatin vs. 204 placebo). Overall mortality was similar across treatment groups (216 atorvastatin vs. 211 placebo). The overall incidence of adverse events and serious adverse events was similar between the treatment groups.

Secondary Prevention of Cardiovascular Events

In the Treating to New Targets Study (TNT), the effect of atorvastatin 80 mg/day vs. atorvastatin 10 mg/day on the reduction in cardiovascular events was assessed in 10,001 subjects (94% white, 81% male, 38% ≥65 years) with clinically evident CHD who had achieved a target LDL-C level <130 mg/dL after completing an 8-week, open-label, run-in period with atorvastatin 10 mg/day. Subjects were randomly assigned to either 10 mg/day or 80 mg/day of atorvastatin and followed for a median duration of 4.9 years. The mean LDL-C, TC, TG, non-HDL and HDL cholesterol levels at 12 weeks were 73 mg/dL, 145 mg/dL, 128 mg/dL, 98 mg/dL and 47 mg/dL, respectively, during treatment with 80 mg of atorvastatin and 99 mg/dL, 177 mg/dL, 152 mg/dL, 129 mg/dL and 48 mg/dL, respectively, during treatment with 10 mg of atorvastatin.

Treatment with atorvastatin 80 mg/day significantly reduced the rate of MCVE (434 events in the 80 mg/day group vs. 548 events in the 10 mg/day group) with a relative risk reduction of 22%.

Atorvastatin 80 mg significantly reduced the risk of the following:

Significant Endpoint	**Atorvastatin 10 mg (N=5006)**		**Atorvastatin 80 mg (N=4995)**		**HR[a] (95% CI)**
Primary Endpoint*	n	%	n	%	
First major cardiovascular endpoint	548	10.9	434	8.7	0.78 (0.69, 0.89)
Components of the Primary Endpoint					
Non-fatal, non-procedure related MI	308	6.2	243	4.9	0.78 (0.66, 0.93)
Stroke (fatal and non-fatal)	155	3.1	117	2.3	0.75 (0.59, 0.96)
Secondary Endpoints**					
First CHF with hospitalization	164	3.3	122	2.4	0.74 (0.59, 0.94)
First CABG or other coronary revascularization procedure[b]	904	18.1	667	13.4	0.72 (0.65, 0.80)
First documented angina endpoint[b]	615	12.3	545	10.9	0.88 (0.79, 0.99)

[a] Atorvastatin 80 mg: atorvastatin 10 mg.

[b] Component of other secondary endpoints.

* MCVE = death due to CHD, non-fatal MI, resuscitated cardiac arrest, and fatal and non-fatal stroke.

** Secondary endpoints not included in primary endpoint.

HR=hazard ratio; CI=confidence interval; MI=myocardial infarction; CHF=congestive heart failure; CABG=coronary artery

Significant Endpoint	Atorvastatin 10 mg (N=5006)	Atorvastatin 80 mg (N=4995)	HR[a] (95% CI)
bypass graft. Confidence intervals for the secondary endpoints were not adjusted for multiple comparisons.			

There was no significant difference between the treatment groups for all-cause mortality: 282 (5.6%) in the atorvastatin 10 mg/day group vs. 284 (5.7%) in the atorvastatin 80 mg/day group. The proportions of subjects who experienced cardiovascular death, including the components of CHD death and fatal stroke were numerically smaller in the atorvastatin 80 mg group than in the atorvastatin 10 mg treatment group. The proportions of subjects who experienced non-cardiovascular death were numerically larger in the atorvastatin 80 mg group than in the atorvastatin 10 mg treatment group.

In the Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering Study (IDEAL), treatment with atorvastatin 80 mg/day was compared to treatment with simvastatin 20 mg/day to 40 mg/day in 8888 subjects up to 80 years of age with a history of CHD to assess whether reduction in CV risk could be achieved. Patients were mainly male (81%), white (99%) with an average age of 61.7 years and an average LDL-C of 121.5 mg/dL at randomization; 76% were on statin therapy. In this prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial with no run-in period, subjects were followed for a median duration of 4.8 years. The mean LDL-C, TC, TG, HDL and non-HDL cholesterol levels at Week 12 were 78 mg/dL, 145 mg/dL, 115 mg/dL, 45 mg/dL and 100 mg/dL, respectively, during treatment with 80 mg of atorvastatin and 105 mg/dL, 179 mg/dL, 142 mg/dL, 47 mg/dL and 132 mg/dL, respectively, during treatment with 20 mg to 40 mg of simvastatin.

There was no significant difference between the treatment groups for the primary endpoint, the rate of first major coronary event (fatal CHD, non-fatal MI and resuscitated cardiac arrest): 411 (9.3%) in the atorvastatin 80 mg/day group vs. 463 (10.4%) in the simvastatin 20 mg/day to 40 mg/day group, HR 0.89; 95% CI 0.78,1.01; p=0.07.

There were no significant differences between the treatment groups for all-cause mortality: 366 (8.2%) in the atorvastatin 80 mg/day group vs. 374 (8.4%) in the simvastatin 20 mg/day to 40 mg/day group. The proportions of subjects who experienced CV or non-CV death were similar for the atorvastatin 80 mg group and the simvastatin 20 mg to 40 mg group.

Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Pediatric Patients

The following pediatric-exclusive studies have been completed with atorvastatin.

In an open label, single-arm study, 271 male and female Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) children 6-15 years of age were enrolled and treated with atorvastatin for up to 3 years. Inclusion in the study required confirmed HeFH and a baseline LDL-C level $\geq$4 mmol/L (approximately 152 mg/dL). The study included 139 children at Tanner 1 development stage (generally ranging from 6-10 years of age). The dosage of atorvastatin (once daily) was initiated at 5 mg (chewable tablet) in children less than 10 years of age. Children age 10 and above were initiated at 10 mg atorvastatin (once daily). All children could titrate to higher doses to achieve a target of <3.35 mmol/L LDL-C. The mean weighted dose for children aged 6 to 9 years was 19.6 mg and the mean weighted dose for children aged 10 years and above was 23.9 mg.

The mean (+/- SD) baseline LDL-C value was 6.12 (1.26) mmol/L which was approximately 233 (48) mg/dL. See table 2 below for final results.

The data were consistent with no drug effect on any of the parameters of growth and development (i.e., height, weight, BMI, Tanner stage, Investigator assessment of Overall Maturation and Development) in pediatric and adolescent subjects with HeFH receiving atorvastatin treatment over the 3 year study. There was no Investigator-assessed drug effect noted in height, weight, BMI by age or by gender by visit.

Table 2. Lipid-lowering Effects of Atorvastatin in Adolescent Boys and Girls with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (mmol/L)

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

TC = total cholesterol; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides; Apo B = apolipoprotein B; “Month 36/ET” included final visit data for subjects who ended participation prior to the scheduled 36 month timepoint as well as full 36 month data for subjects completing the 36 month participation; “*” = Month 30 N for this parameter was 207; “**” = Baseline N for this parameter was 270; “***” = Month 36/ET N for this parameter was 243;

Timepoint	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)[#]
"#" =g/L for Apo B.						

In a double-blind, placebo-controlled study followed by an open-label phase, 187 boys and post-menarchal girls 10 to 17 years of age (mean age 14.1 years) with heterozygous FH or severe hypercholesterolemia were randomized to atorvastatin (n=140) or placebo (n=47) for 26 weeks and then all received atorvastatin for 26 weeks. Inclusion in the study required 1) a baseline LDL-C level ≥190 mg/dL or 2) a baseline LDL-C ≥160 mg/dL and positive family history of FH or documented premature CVD in a first- or second-degree relative. The mean baseline LDL-C value was 218.6 mg/dL (range: 138.5-385.0 mg/dL) in the atorvastatin group compared to 230.0 mg/dL (range: 160.0-324.5 mg/dL) in the placebo group. The dosage of atorvastatin (once daily) was 10 mg for the first 4 weeks and up-titrated to 20 mg if the LDL-C level was >130 mg/dL. The number of atorvastatin-treated patients who required up-titration to 20 mg after Week 4 during the double-blind phase was 78 (55.7%).

Atorvastatin significantly decreased plasma levels of total-C, LDL-C, TG, and apo B during the 26-week double-blind phase (see below table).

Lipid-lowering Effects of Atorvastatin in Adolescent Boys and Girls with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Severe Hypercholesterolemia

(Mean Percent Change from Baseline at Endpoint in Intention-to-Treat Population)

Dosage	N	Total-C[a]	LDL-C[b]	HDL-C[c]	TG[d]	Apo B[e]
Placebo	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
Atorvastatin	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

[a] Total cholesterol.

[b] Low density lipoprotein cholesterol.

[c] High density lipoprotein cholesterol.

[d] Total glycerides.

[e] Apolipoprotein-B.

The mean achieved LDL-C value was 130.7 mg/dL (range: 70.0-242.0 mg/dL) in the atorvastatin group compared to 228.5 mg/dL (range: 152.0-385.0 mg/dL) in the placebo group during the 26-week double-blind phase. In this 1-year study, there was no detectable effect on growth or sexual maturation in boys or on menstrual cycle length in girls.

An 8-week, open-label study to evaluate pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety and tolerability of atorvastatin was conducted in 39 patients, 6 to 17 years of age with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia and baseline LDL-C ≥4 mmol/L. Cohort A included 15 patients, 6 to 12 years of age and at Tanner Stage 1. Cohort B included 24 patients, 10 to 17 years of age and at Tanner Stage ≥2.

The initial dose of atorvastatin was 5 mg daily of a chewable tablet in Cohort A and 10 mg daily of a tablet formulation in Cohort B. The atorvastatin dose was permitted to be doubled if a patient had not attained target LDL-C of <3.35 mmol/L at Week 4 and if atorvastatin was well tolerated.

Mean values for LDL-C, TC, VLDL-C, and Apo B decreased by Week 2 among all patients. For patients whose dose was doubled, additional decreases were observed as early as 2 weeks, at the first assessment, after dose escalation. The mean percent decreases in lipid parameters were similar for both cohorts, regardless of whether patients remained at their initial dose or doubled their initial dose. At Week 8, on average, the percent change from baseline in LDL-C and TC was approximately 40% and 30%, respectively, over the range of exposures.

The long-term efficacy of atorvastatin therapy in childhood to reduce morbidity and mortality in adulthood has not been established.

5.2 Pharmacokinetic Properties

Pharmacokinetics and Metabolism

Absorption

In studies with amlodipine/atorvastatin

Following oral administration of amlodipine/atorvastatin, two distinct peak plasma concentrations were observed. The first, within 1 to 2 hours of administration, is attributable to atorvastatin; the second, between 6 and 12 hours after dosing, is attributable to amlodipine. The rate and extent of absorption (bioavailability) of amlodipine and atorvastatin from amlodipine/atorvastatin are not significantly different from the bioavailability of amlodipine and atorvastatin from co-administration of amlodipine and atorvastatin tablets as assessed by C_{max}: 101% (90% CI: 98, 104) and AUC: 100% (90% CI: 97, 103) for the amlodipine component and C_{max}: 94% (90% CI: 85, 104) and AUC: 105% (90% CI: 99, 111) for the atorvastatin component, respectively.

The bioavailability of the amlodipine component of amlodipine/atorvastatin was not affected under

the fed state as assessed by C_{max}: 105% (90% CI: 99, 111) and AUC: 101% (90% CI: 97, 105) relative to the fasted state. Although food decreases the rate and extent of absorption of atorvastatin from amlodipine/atorvastatin by approximately 32% and 11%, respectively, as assessed by C_{max}: 68% (90% CI 60, 79) and AUC: 89% (90% CI 83, 95) relative to the fasted state, similar reductions in plasma concentrations in the fed state have been seen with atorvastatin taken as monotherapy without reduction in LDL-C effect (see below).

In studies with amlodipine

After oral administration of therapeutic doses, amlodipine is well absorbed with peak blood levels between 6 to 12 hours post-dose. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64% and 80%. The volume of distribution is approximately 21 L/kg. *In vitro* studies have shown that approximately 97.5% of circulating amlodipine is bound to plasma proteins.

Absorption of amlodipine is unaffected by consumption of food.

In studies with atorvastatin

Atorvastatin is rapidly absorbed after oral administration; maximum plasma concentrations occur within 1 to 2 hours. Extent of absorption and plasma atorvastatin concentrations increases in proportion to atorvastatin dose. Atorvastatin tablets are 95% to 99% bioavailable compared to solutions. The absolute bioavailability of atorvastatin is approximately 14%, and the systemic availability of HMG-CoA reductase inhibitory activity is approximately 30%. The low systemic availability is attributed to pre-systemic clearance in gastrointestinal mucosa and/or hepatic first-pass metabolism. Although food decreases the rate and extent of drug absorption by approximately 25% and 9%, respectively, as assessed by C_{max} and AUC, LDL-C reduction is similar whether atorvastatin is given with or without food. Plasma atorvastatin concentrations are lower (approximately 30% for C_{max} and AUC) following evening drug administration compared to morning. However, LDL-C reduction is the same regardless of the time of day of drug administration (see section 4.2 Posology and Method of Administration).

Distribution

In studies with atorvastatin

Mean volume of distribution of atorvastatin is approximately 381 L. Atorvastatin is $\geq$98% bound to plasma proteins. A red blood cell/plasma ratio of approximately 0.25 indicates poor drug penetration into red blood cells.

Metabolism and Excretion

In studies with amlodipine

The terminal plasma elimination half-life is about 35 to 50 hours and is consistent with once daily dosing. Steady-state plasma levels are reached after 7 to 8 days of consecutive dosing. Amlodipine is extensively metabolized by the liver to inactive metabolites with 10% of the parent compound and 60% of metabolites excreted in the urine.

In studies with atorvastatin

Atorvastatin is extensively metabolized to ortho- and para-hydroxylated derivatives and various beta-oxidation products. *In vitro* inhibition of HMG-CoA reductase by ortho- and para-hydroxylated metabolites is equivalent to that of atorvastatin. Approximately 70% of circulating inhibitory activity for HMG-CoA reductase is attributed to active metabolites. *In vitro* studies suggest the importance of atorvastatin metabolism by hepatic cytochrome P450 3A4, consistent with increased plasma concentrations of atorvastatin in humans following co-administration with erythromycin, a known inhibitor of this isozyme. *In vitro* studies also indicate that atorvastatin is a weak inhibitor of cytochrome P450 3A4. Atorvastatin co-administration did not produce a clinically significant effect in plasma concentrations of terfenadine, a compound predominantly metabolized by cytochrome P450 3A4; therefore, it is unlikely that atorvastatin will significantly alter the pharmacokinetics of other cytochrome P450 3A4 substrates (see section 4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction). In animals, the ortho-hydroxy metabolite undergoes further glucuronidation.

Atorvastatin and its metabolites are eliminated primarily in bile following hepatic and/or extrahepatic metabolism; however, the drug does not appear to undergo enterohepatic recirculation. Mean plasma elimination half-life of atorvastatin in humans is approximately 14 hours, but the half-life of inhibitory activity for HMG-CoA reductase is 20 to 30 hours due to the contribution of active metabolites. Less than 2% of a dose of atorvastatin is recovered in urine following oral administration.

Atorvastatin is a substrate of the hepatic transporters, OATP1B1 and OATP1B3 transporter. Metabolites of atorvastatin are substrates of OATP1B1. Atorvastatin is also identified as a substrate of the efflux transporters MDR1 and BCRP, which may limit the intestinal absorption and biliary clearance of atorvastatin.

Special Populations

Hepatic Insufficiency

In studies with atorvastatin

Plasma concentrations of atorvastatin are markedly increased (approximately 16-fold in C_{max} and 11-fold in AUC) in patients with chronic alcoholic liver disease (Child-Pugh B) (see section 4.3 Contraindications).

Renal Insufficiency

See section 4.2 Posology and Method of Administration.

In studies with amlodipine

Changes in amlodipine plasma concentrations are not correlated with degree of renal impairment. Amlodipine is not dialyzable.

In studies with atorvastatin

Renal disease has no influence on the plasma concentrations or lipid effects of atorvastatin. Thus, dose adjustment in patients with renal dysfunction is not necessary.

Gender

In studies with atorvastatin

Plasma concentrations of atorvastatin in women differ (approximately 20% higher for C_{max} and 10% lower for AUC) from those in men. However, there were no clinically significant differences in lipid effects between men and women.

Elderly

In studies with amlodipine

The time to reach peak plasma concentrations of amlodipine is similar in elderly and younger subjects. Amlodipine clearance tends to be decreased with resulting increases in AUC and elimination half-life in elderly patients. Increases in AUC and elimination half-life in patients with CHF were as expected for the patient age group studied. Amlodipine, used at similar doses in elderly or younger patients, is equally well tolerated.

In studies with atorvastatin

Plasma concentrations of atorvastatin are higher (approximately 40% for C_{max} and 30% for AUC) in healthy elderly subjects (aged $\geq$65 years) than in young adults. The ACCESS study specifically evaluated elderly patients with respect to reaching their NCEP treatment goals. The study

included 1087 patients under 65 years of age, 815 patients over 65 years of age, and 185 patients over 75 years of age. No differences in safety, efficacy or lipid treatment goal attainment were observed between elderly patients and the overall population.

Pediatrics

In studies with amlodipine

In one clinical chronic exposure study, 73 hypertensive pediatric patients, aged 12 months to less than or equal to 17 years, amlodipine was dosed at an average daily dose of 0.17 mg/kg. Clearance for subjects with the median weight of 45 kg was 23.7 L/h and 17.6 L/h for males and females, respectively. This is in a similar range to the published estimates of 24.8 L/h in a 70 kg adult. The average estimate for volume of distribution for a 45 kg patient was 1130 L (25.11 L/kg). Maintenance of the BP effect over the 24-hour dosing interval was observed with little difference in peak and trough variation effect. When compared to historical adult pharmacokinetics, the parameters observed in this study indicate that once daily dosing is appropriate.

In studies with atorvastatin

In an open-label, 8-week study, Tanner Stage 1 (N=15) and Tanner Stage $\geq$2 (N=24) pediatric patients (aged 6-17 years) with heterozygous familial hypercholesterolemia and baseline LDL-C $\geq$4 mmol/L were treated with 5 or 10 mg of chewable or 10 or 20 mg of film-coated atorvastatin tablets once daily, respectively. Body weight was the only significant covariate in atorvastatin population PK model. Apparent oral clearance of atorvastatin in pediatric subjects appeared similar to adults when scaled allometrically by body weight. Consistent decreases in LDL-C and TC were observed over the range of atorvastatin and o-hydroxyatorvastatin exposures.

Drug Interactions

In studies with atorvastatin

The effect of co-administered drugs on the pharmacokinetics of atorvastatin as well as the effect of atorvastatin on the pharmacokinetics of co-administered drugs are summarized below (see section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use and section 4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction).

Effect of Co-administered Drugs on the Pharmacokinetics of Atorvastatin

Co-administered Drug and Dosing Regimen	Atorvastatin		
	Dose (mg)	Ratio of AUC[&]	Ratio of C_{max} [&]
[#]Cyclosporine 5.2 mg/kg/day, stable dose	10 mg QD[a] for 28 days	8.7	10.7
[#]Tipranavir 500 mg BID[b]/ritonavir 200 mg BID, 7 days	10 mg SD[c]	9.4	8.6
[#]Glecaprevir 400 mg QD/Pibrentasvir 120 mg QD, 7 days	10 mg QD for 7 days	8.3	22.0
[#]Telaprevir 750 mg q8h[d], 10 days	20 mg SD	7.9	10.6
[#]Elbasvir 50 mg QD/grazoprevir 200 mg QD, 13 days	10 mg SD	1.95	4.3
[#]Boceprevir 800 mg TID[e], 7 days	40 mg SD	2.3	2.7
[#]Simeprevir 150 mg QD, 10 days	40 mg SD	2.12	1.70
[#]Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 days	20 mg QD for 4 days	5.9	4.7
[# ‡]Saquinavir 400 mg BID/ritonavir 400 mg BID, 15 days	40 mg QD for 4 days	3.9	4.3
[#]Clarithromycin 500 mg BID, 9 days	80 mg QD for 8 days	4.5	5.4
[#]Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 days	10 mg QD for 4 days	3.4	2.2
[#]Itraconazole 200 mg QD, 4 days	40 mg SD	3.3	1.20
[#]Letermovir 480 mg QD, 10 days	20 mg SD	3.29	2.17
[#]Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 days	10 mg QD for 4 days	2.5	2.8
[#]Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 days	10 mg QD for 4 days	2.3	4.0
[#]Nelfinavir 1250 mg BID, 14 days	10 mg QD for 28 days	1.74	2.2
[#]Grapefruit Juice, 240 mL QD*	40 mg SD	1.37	1.16
Diltiazem 240 mg QD, 28 days	40 mg SD	1.51	1.00
Erythromycin 500 mg QID[f], 7 days	10 mg SD	1.33	1.38
Amlodipine 10 mg, single dose	80 mg SD	1.18	0.91
Cimetidine 300 mg QID, 2 weeks	10 mg QD for 2 weeks	1.00	0.89
Colestipol 10 g BID, 24 weeks	40 mg QD for 8 weeks	NA	0.74**
Maalox TC® 30 mL QID, 17 days	10 mg QD for 15 days	0.66	0.67
Efavirenz 600 mg QD, 14 days	10 mg for 3 days	0.59	1.01

Co-administered Drug and Dosing Regimen	Atorvastatin		
	Dose (mg)	Ratio of AUC[&]	Ratio of C_{max} [&]
[#]Rifampin 600 mg QD, 7 days (co-administered)[†]	40 mg SD	1.12	2.9
[#]Rifampin 600 mg QD, 5 days (doses separated)[†]	40 mg SD	0.20	0.60
[#]Gemfibrozil 600 mg BID, 7 days	40 mg SD	1.35	1.00
[#]Fenofibrate 160 mg QD, 7 days	40 mg SD	1.03	1.02

[&] Represents ratio treatments (co-administered drug plus atorvastatin versus atorvastatin alone).

[#] See sections 4.4 Special Warnings and Precautions for Use and 4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction for clinical significance.

* Greater increases in AUC (ratio of AUC up to 2.5) and/or C_{max} (ratio of C_{max} up to 1.71) have been reported with excessive grapefruit consumption (≥750 mL-1.2 L/day).

** Ratio based on a single sample taken 8-16 hours post-dose.

[†] Due to the dual interaction mechanism of rifampin, simultaneous co-administration of atorvastatin with rifampin is recommended, as delayed administration of atorvastatin after administration of rifampin has been associated with a significant reduction in atorvastatin plasma concentrations.

‡ The dose of saquinavir/ritonavir in this study is not the clinically used dose. The increase in atorvastatin exposure when used clinically is likely to be higher than what was observed in this study. Therefore, caution should be exercised and the lowest dose necessary should be used.

[a] Once daily.

[b] Twice daily.

[c] Single dose.

[d] Every 8 hours.

[e] Three times daily.

[f] Four times daily.

Effect of Atorvastatin on the Pharmacokinetics of Co-administered Drugs

Atorvastatin	Co-administered Drug and Dosing Regimen		
	Drug/Dose (mg)	Ratio of AUC[&]	Ratio of C_{max} [&]
80 mg QD[a] for 15 days	Antipyrine 600 mg SD[b]	1.03	0.89
80 mg QD for 10 days	Digoxin 0.25 mg QD, 20 days[#]	1.15	1.20
40 mg QD for 22 days	Oral contraceptive QD, 2 months - norethindrone 1 mg	1.28	1.23

Atorvastatin	Co-administered Drug and Dosing Regimen		
	Drug/Dose (mg)	**Ratio of AUC[&]**	**Ratio of C_{max}[&]**
	- ethinyl estradiol 35 µg	1.19	1.30
10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID[c]/ritonavir 200 mg BID, 7 days	1.08	0.96
10 mg QD for 4 days	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 days	0.73	0.82
10 mg QD for 4 days	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 days	0.99	0.94

[&] Represents ratio treatments (co-administered drug plus atorvastatin versus atorvastatin alone).

[#] See section 4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction for clinical significance.

[a] Once daily.

[b] Single dose.

[c] Twice daily.

5.3 Preclinical Safety Data

Carcinogenesis

In studies with amlodipine

Rats and mice treated with amlodipine in the diet for 2 years, at concentrations calculated to provide daily dosage levels of 0.5, 1.25, and 2.5 mg/kg/day, showed no evidence of carcinogenicity. The highest dose (for mice, similar to, and for rats twice* the maximum recommended clinical dose of 10 mg, on a mg/m^2 basis) was close to the maximum tolerated dose for mice but not for rats.

*Based on patient weight of 50 kg.

In studies with atorvastatin

Atorvastatin was not carcinogenic in rats. The maximum dose used was 63-fold higher than the highest human dose (80 mg/day) on a mg/kg body-weight basis and 8- to 16-fold higher based on AUC(0-24) values. In a 2-year study in mice, incidences of hepatocellular adenomas in males and hepatocellular carcinomas in females were increased at the maximum dose used, which was 250-fold higher than the highest human dose on a mg/kg body-weight basis. Systemic exposure was 6- to 11-fold higher based on AUC(0-24).

All other chemically similar drugs in this class have induced tumors in both mice and rats at

multiples of 12 to 125 times their highest recommended clinical doses, on a mg/kg body weight basis.

Mutagenesis

In studies with amlodipine

Mutagenicity studies revealed no drug-related effects at either the gene or chromosome level.

In studies with atorvastatin

Atorvastatin did not demonstrate mutagenic or clastogenic potential in four *in vitro* tests with and without metabolic activation or in one *in vivo* assay. It was negative in the Ames test with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*, and in the *in vitro* hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) forward mutation assay in Chinese hamster lung cells. Atorvastatin did not produce significant increases in chromosomal aberrations in the *in vitro* Chinese hamster lung cell assay and was negative in the *in vivo* mouse micronucleus test.

Impairment of Fertility

In studies with amlodipine

There was no effect on the fertility of rats treated with amlodipine (males for 64 days and females 14 days prior to mating) at doses up to 10 mg/kg/day (8 times* the maximum recommended human dose of 10 mg, on a mg/m^2 basis).

* Based on patient weight of 50 kg.

In studies with atorvastatin

No adverse effects on fertility or reproduction were observed in male rats given doses of atorvastatin up to 175 mg/kg/day or in female rats given doses up to 225 mg/kg/day. These doses are 100 to 140 times the maximum recommended human dose on a mg/kg basis. Atorvastatin caused no adverse effects on sperm or semen parameters or on reproductive organ histopathology in dogs given doses of 10 mg/kg, 40 mg/kg, or 120 mg/kg for 2 years.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

Calcium carbonate, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, pregelatinised starch, polysorbate 80, hydroxypropyl cellulose, purified water, colloidal silicon dioxide (anhydrous), magnesium stearate, opadry II white 85F28751 or opadry II Blue 85F10919

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf Life

Please see details on carton.

6.4 Special Precautions for Storage

Store at controlled room temperature (15°C to 30°C).

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Viatris (Thailand) Limited

Warnings (based on Thai Ministry of Public Health Announcement)

1. Do not use the drug in pregnant and breast-feeding women.
2. Do not use the drug in patients with liver disease.
3. If there is myalgia at calf, back or whole body, stop taking drug and consult physician.
4. Liver function tests should be performed before taking drug and 6 and 12 weeks after taking drug. For patients who routinely use the drug, liver function tests should be performed every 6 months or as recommended by a physician. If the transaminase level is greater than three times of upper normal limit, stop taking drug and consult a physician.
5. Use with caution with digoxin, warfarin because the level of these drugs in blood may be high and become dangerous.
6. The risk of myopathy or rhabdomyolysis will increase when the drug is administered with other following drugs, e.g., azole antifungals such as ketoconazole, itraconazole; macrolides such as erythromycin, clarithromycin; HIV protease inhibitors such as indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir; verapamil; diltiazem; gemfibrozil; nicotinic acid; cyclosporine; amiodarone.
7. The risk of rhabdomyolysis will increase under the following conditions, e.g., use at high dose; in the elderly; in patients with hepatic or renal insufficiency; in alcoholism; in patients with hypothyroidism.
8. Caution should be exercised when taking this drug with colchicine, especially in the elderly, or patients with renal insufficiency because there is a risk of myopathy or rhabdomyolysis.
9. The use of this drug may increase the risk of increase in blood sugar level.

LPD Revision No.: 19.1

LPD Date: April 12, 2022

Country: Thailand

เอกสารกำกับยา

คาดูเอท™
CADUET™

1. ชื่อยา
คาดูเอท™ (CADUET™)

2. สูตรยา
ตัวยาสำคัญ: amlodipine besylate (แอมโลดิพิน บีซิเลท) และ atorvastatin calcium (อะทอวาสแตติน แคลเซียม)

ยาเม็ดสำหรับรับประทาน ประกอบด้วย amlodipine besylate และ atorvastatin calcium ขนาดความแรงเทียบเท่ากับ amlodipine/atorvastatin 5 มก./10 มก. 5 มก./20 มก. 5 มก./40 มก. 5 มก./80 มก. 10 มก./10 มก. 10 มก./20 มก. 10 มก./40 มก. 10 มก./80 มก. ตามลำดับ

3. ลักษณะยา
ยาเม็ด

4. คุณสมบัติทางคลินิก
4.1 ข้อบ่งใช้
ยาผสมของ amlodipine กับ atorvastatin (ซึ่งในเอกสารนี้จะใช้คำว่า “amlodipine/atorvastatin”) มีข้อบ่งใช้สำหรับกลุ่มผู้ป่วยต่อไปนี้:

1. ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเนื่องจากมีปัจจัยเสี่ยงที่แก้ไขได้สองปัจจัยคือ ความดันโลหิตสูงและความผิดปกติของไขมันในเลือด (dyslipidemia); และ/หรือ เนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอเรื้อรังแบบคงที่ (chronic stable angina); และ/หรือ
2. ป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (ดูหัวข้อ การป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด ข้างล่าง)

ในผู้ป่วยเหล่านี้ที่มีความเสี่ยงเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดหลายปัจจัย amlodipine/atorvastatin มีข้อบ่ง

ใช้สำหรับ:

โรคความดันโลหิตสูง

ส่วนของตัวยา amlodipine ใช้เป็นการรักษาขั้นแรก (first line treatment) ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง และในผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถใช้เพียงขนานเดียวในการควบคุมความดันโลหิต (blood pressure; BP) ผู้ป่วยที่ใช้ยาลดความดันโลหิตอื่น (ที่ไม่ใช่ amlodipine) เพียงขนานเดียวและยังควบคุมความดันโลหิตได้ไม่ดีพออาจได้รับประโยชน์จากการให้ส่วนของตัวยา amlodipine ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ amlodipine/atorvastatine ร่วมด้วย ในทำนองเดียวกับการที่จะได้รับประโยชน์จากการเพิ่ม amlodipine ขนานเดียว

นอกจากนี้ amlodipine ยังมีข้อบ่งใช้ในการลดความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease; CHD) ซึ่งถึงแก่ชีวิตและกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (myocardial infarction; MI) ซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิตและลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)

โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coronary Artery Disease; CAD)

ส่วนของตัวยา amlodipine ใช้ในการลดความเสี่ยงของการทำ coronary revascularization และความจำเป็นในการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี

อาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอเรื้อรังแบบคงที่ (Chronic Stable Angina)

ส่วนของตัวยา amlodipine ใช้ในการรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) ไม่ว่าจะเกิดจากมีการอุดตันที่คงที่ของหลอดเลือด (stable angina) และ/หรือจากหลอดเลือดบีบเกร็ง/การหดตัวของหลอดเลือดโคโรนารี (Prinzmetal's หรือ variant angina) อาจใช้ amlodipine/atorvastatin ในภาวะที่คิดว่าอาการเจ็บหน้าอกเกิดจากหลอดเลือดบีบเกร็ง/หลอดเลือดหดตัวโดยที่ยังไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัยยืนยันแน่นอน อาจใช้ amlodipine/atorvastatin ขนานเดียว หรือใช้ร่วมกันกับยารักษาอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ (antiangina) ตัวอื่น ในผู้ป่วยซึ่งมีอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอซึ่งรักษาด้วย nitrates และ/หรือ beta-blockers ในขนาดยาที่เพียงพอแล้วแต่ไม่ได้ผลดี

ความผิดปกติของไขมันในเลือด

ส่วนของตัวยา atorvastatin มีข้อบ่งใช้คือเป็นยาที่ใช้เสริมกับการควบคุมอาหารเพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีระดับ

โคเลสเตอรอลรวม (total-C) low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) apolipoprotein B (apo-B) และไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride; TG) ที่สูง และช่วยเพิ่ม high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ในผู้ป่วยที่เป็น hypercholesterolemia ชนิดปฐมภูมิ (heterozygous familial และ non-familial hypercholesterolemia), combined (mixed) hyperlipidemia (*Fredrickson* Types II a และ II b) ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (*Fredrickson* Type IV) และในผู้ป่วย dysbetalipoproteinemia (*Fredrickson* Type III) ซึ่งตอบสนองไม่เพียงพอต่อการควบคุมทางอาหาร

นอกจากนี้ ส่วนของตัวยา atorvastatin ยังมีข้อบ่งใช้ในการลดระดับโคเลสเตอรอลรวม และ LDL-C ในผู้ป่วยที่เป็น homozygous familial hypercholesterolemia (FH)

การป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด

ในผู้ป่วยที่ไม่มีหลักฐานทางคลินิกว่าเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease; CVD) และมีหรือไม่มีความผิดปกติของไขมันในเลือด แต่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจหลายปัจจัย เช่น สูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน HDL-C ต่ำ หรือมีประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวัยอันสมควร atorvastatin มีข้อบ่งใช้เพื่อ:

- ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิต และการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต
- ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke)
- ลดความเสี่ยงของการทำ revascularization procedures และการเกิดอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ (angina pectoris)

ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ atorvastatin มีข้อบ่งใช้เพื่อ:

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

ผู้ป่วยเด็ก (อายุ 10-17 ปี)

Atorvastatin มีข้อบ่งใช้คือเป็นยาที่ใช้เสริมกับการควบคุมอาหารในการลดระดับโคเลสเตอรอลรวม LDL-C และระดับ apo B ในเด็กชายและเด็กหญิงที่มีประจำเดือนแล้ว อายุ 10 ถึง 17 ปี ซึ่งป่วยเป็น heterozygous FH ภายหลังจากการรักษาด้วยการควบคุมอาหารอย่างเพียงพอแล้ว ยังคงพบสิ่งต่อไปนี้อยู่:

a. LDL-C ยังสูงกว่าหรือเท่ากับ 190 มก./ดล. หรือ

b. LDL-C ยังสูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มก./ดล. และ:

- มีประวัติครอบครัวว่าเป็นโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร หรือ
- ในผู้ป่วยเด็ก มีปัจจัยเสี่ยงอื่นของโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดไม่ต่ำกว่าสองปัจจัยขึ้นไป

4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา

<u>การพิจารณาทั่วไป</u>

Amlodipine/atorvastatin เป็นยาผสมสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมกันคือ ความดันโลหิตสูง/อาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ และความผิดปกติของไขมันในเลือด

ช่วงขนาดยา amlodipine/atorvastatin ที่ให้มีตั้งแต่ 5 มก./10 มก. จนถึงขนาดยาสูงสุด 10 มก./ 80 มก. วันละครั้ง ขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาเพื่อการรักษาอย่างต่อเนื่องควรพิจารณาเป็นราย ๆไป โดยดูจากทั้งประสิทธิผลและความทนต่อยาของผู้ป่วยที่มีต่อตัวยาแต่ละตัวในการรักษาความดันโลหิตสูง/อาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอและความผิดปกติของไขมันในเลือด ควรยึดแนวทางการรักษาในปัจจุบันเพื่อกำหนดเป้าหมายของการรักษาสำหรับผู้ป่วยโดยดูจากลักษณะประจำตัวพื้นฐานของแต่ละคน อาจให้ยาในช่วงเวลาใดของวันและจะให้พร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้

นอกเหนือจากการใช้มาตรการที่ไม่ใช่ทางเภสัชวิทยาได้แก่ การควบคุมอาหารอย่างเหมาะสม การออกกำลังกาย และการลดน้ำหนักในผู้ป่วยที่อ้วน การหยุดสูบบุหรี่ และบำบัดรักษาภาวะเจ็บป่วยทางการแพทย์อื่นๆ ที่เป็นอยู่ ควรเพิ่ม amlodipine/atorvastatin เข้าไปเป็นส่วนหนึ่งของการจัดการแทรกแซงปัจจัยเสี่ยงที่มีอยู่หลายอย่าง เมื่อการตอบสนองต่อมาตรการเหล่านี้ไม่ได้ผลเพียงพอ

หลังจากเริ่มให้ยาและ/หรือการปรับขนาดยา amlodipine/atorvastatin ควรตรวจดูระดับไขมันและวัดความดันโลหิตภายใน 2-4 สัปดาห์ แล้วปรับขนาดยา amlodipine และ atorvastatin ตามความเหมาะสม การปรับขนาดยาตามผลการตอบสนองของความดันโลหิตอาจปรับได้เร็วขึ้น ถ้ามีความจำเป็นทางคลินิก

<u>การรักษาเริ่มต้น</u>

อาจให้ amlodipine/atorvastatin ในการเริ่มต้นรักษาผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงและมีความดันโลหิตสูงหรืออาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ ขนาดยาเริ่มต้นของ amlodipine/atorvastatin ที่แนะนำควรกำหนดจากขนาดยาผสมของขนาดยา amlodipine เดี่ยว และ atorvastatin เดี่ยวที่แนะนำให้ใช้ ขนาดยาสูงสุดของตัวยา amlodipine ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ

amlodipine/atorvastatin คือ 10 มก. วันละครั้ง ขนาดยาสูงสุดของตัวยา atorvastatin ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ amlodipine/ atorvastatin คือ 80 มก. วันละครั้ง

<u>การรักษาแบบทดแทน (Substitution Therapy)</u>

อาจให้ amlodipine/atorvastatin ทดแทนในการปรับขนาดของตัวยาที่เป็นส่วนประกอบแต่ละตัว ผู้ป่วยอาจได้รับขนาดยาเทียบเท่าของ amlodipine/atorvastatin หรือได้ amlodipine/atorvastatin ซึ่งมีการเพิ่มขนาดยา amlodipine หรือ atorvastatin หรือทั้งสองอย่าง เพื่อเพิ่มผลการรักษาอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ การลดความดันโลหิตหรือการลดไขมัน

อาจให้ amlodipine/atorvastatin เพื่อรักษาเพิ่มเติมในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับตัวยาใดตัวยาหนึ่งไปแล้ว ในฐานะที่เป็นการเริ่มต้นการรักษาสำหรับข้อบ่งใช้หนึ่งและการรักษาต่อเนื่องสำหรับข้อบ่งใช้อื่น ควรเลือกขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของ amlodipine/atorvastatin โดยยึดตามขนาดการรักษาต่อเนื่องของตัวยาที่ใช้อยู่ก่อนและขนาดเริ่มต้นที่แนะนำของอีกตัวยาส่วนประกอบที่เพิ่มเติม

<u>การใช้ยาร่วมกัน</u> (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น)
ส่วนของตัวยา amlodipine ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ amlodipine/atorvastatin เป็นยาที่ให้ร่วมได้อย่างปลอดภัยกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide, alpha-blockers, beta-blockers ยาต้าน angiotensin-converting enzyme (ACE), nitrates ที่ออกฤทธิ์ระยะยาว และ nitroglycerine ที่ใช้อมใต้ลิ้น amlodipine/atorvastatin ใช้ได้อย่างปลอดภัยกับยาที่กล่าวมาข้างต้น

อาจใช้ atorvastatin ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ amlodipine/atorvastatin ร่วมกับยากลุ่ม resin ที่จับกับกรดน้ำดีเพื่อเพิ่มผลของการลดไขมัน โดยทั่วไปควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase ร่วมกับยา fibrates (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น)

<u>ประชากรกลุ่มพิเศษและการพิจารณาพิเศษสำหรับขนาดยา</u>

โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (การศึกษาโดยใช้ยา Amlodipine)

ขนาดยาที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี คือ amlodipine 5 มก. ถึง 10 มก. วันละครั้ง ผลการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษา พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ขนาดยา 10 มก. วันละครั้ง (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – เภสัชพลศาสตร์ของ Amlodipine/Atorvastatin – การใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี)

Hypercholesterolemia ชนิดปฐมภูมิและ combined (Mixed) Hyperlipidemia (การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin)

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

Homozygous Familial Hypercholesterolemia (การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin)

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

การใช้ยาในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง

ไม่ควรใช้ amlodipine/atorvastatin ในผู้ป่วยที่การทำงานตับบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้ และหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

การใช้ยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา)

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

การใช้ยาในเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยหรือประสิทธิผลของยา amlodipine/atorvastatin (ยาผสม) ในประชากรเด็ก อย่างไรก็ตามมีการศึกษาหลายการศึกษาของยา amlodipine และ atorvastatin เดี่ยวๆ ในประชากรเด็ก (ดูข้างล่าง)

<u>การศึกษาโดยใช้ยา Amlodipine</u>:

ขนาดรับประทานที่แนะนำในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ถึง 17 ปี คือ 2.5 มก. ถึง 5 มก. วันละครั้ง ไม่มีการศึกษาขนาดยาเกินกว่า 5 มก. วันละครั้งในผู้ป่วยเด็ก (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ และหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

ยังไม่ทราบผลของ amlodipine ต่อความดันโลหิตในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 6 ปี

การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin:
การใช้ยาในผู้ป่วยเด็กที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemias) อย่างรุนแรง
สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุ 10 ปีขึ้นไป ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำในกลุ่มนี้ คือ atorvastatin 10 มก. ต่อวัน อาจเพิ่มขนาดยาเป็นวันละ 80 มก. ตามการตอบสนองและการทนต่อยา ขนาดยาที่ให้ควรพิจารณาเป็นราย ๆ 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 - ประชาชนกลุ่มพิเศษ)

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

ไม่แนะนำให้ใช้ atorvastatin ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ letermovir ร่วมกับ cyclosporine

นอกจากนี้ พบอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ที่ส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของยา atorvastatin ในร่างกายเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม HIV protease inhibitors ตัวอื่น ๆ (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir และ nelfinavir) ยาต้านไวรัสตับอักเสบ ซี กลุ่ม HCV protease inhibitors (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), clarithromycin, itraconazole และ letermovir ควรระมัดระวังเมื่อสั่งใช้ยา atorvastatin ร่วมกับยาเหล่านี้ และแนะนำให้ทำการประเมินผลทางคลินิกที่เหมาะสม เพื่อให้แน่ใจว่าใช้ atorvastatin ในขนาดที่ต่ำที่สุดเท่าที่จำเป็น (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ผลต่อกล้ามเนื้อลาย และหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น)

4.3 ข้อห้ามใช้
ห้ามใช้ amlodipine/atorvastatin ในผู้ป่วยต่อไปนี้:
- ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิไวเกินต่อ dihydropyridines*, amlodipine, atorvastatin หรือสารประกอบใด ๆ ในยา

นี้

- ผู้ที่มีโรคตับที่ยังดำเนินอยู่หรือในผู้ที่มีระดับเอนไซม์ transaminases ในซีรัมสูงมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติ (upper limit of normal; ULN) ตลอดเวลาโดยไม่ทราบสาเหตุ
- สตรีมีครรภ์ ให้นมบุตร วัยเจริญพันธุ์ที่ไม่ได้ใช้มาตรการคุมกำเนิดที่เหมาะสม ควรจะให้ amlodipine/atorvastatin ในหญิงวัยเจริญพันธุ์เฉพาะรายที่มีโอกาสตั้งครรภ์ต่ำมากและได้รับการอธิบายถึงอันตรายที่อาจเกิดต่อทารกในครรภ์อย่างดีแล้ว

  * amlodipine จัดอยู่ใน dihydropyridine calcium channel blocker

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

<u>การใช้ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว</u>

ในการศึกษา amlodipine ระยะยาวแบบควบคุมโดยใช้ยาหลอก (PRAISE-2 study) ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลว New York Heart Association (NYHA) กลุ่มที่ III-IV ซึ่งสาเหตุไม่ได้เกิดจากหัวใจขาดเลือด พบรายงานการเกิด pulmonary edema เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้ยา amlodipine ทั้งที่อุบัติการณ์ของภาวะหัวใจล้มเหลวที่เป็นมากขึ้นไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

<u>การใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง</u> (ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้)

ผลต่อตับ

เช่นเดียวกับยาลดไขมันตัวอื่น ๆ ในกลุ่มสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase หลังการรักษาด้วย atorvastatin มีรายงานพบระดับเอนไซม์ transaminases ในซีรัมเพิ่มขึ้นปานกลาง (มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติ) มีการตรวจระวังและติดตามการทำงานของตับในการศึกษาทางคลินิกทั้งก่อนวางตลาดและหลังวางตลาดของ atorvastatin เมื่อให้ขนาด 10 มก., 20 มก., 40 มก. และ 80 มก.

จากการศึกษาทางคลินิกเหล่านี้ พบว่า 0.7% ของผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin จะมีระดับ transaminases ในซีรัมสูงกว่าปกติอย่างต่อเนื่อง (มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติอย่างน้อย 2 ครั้ง) พบอุบัติการณ์ดังกล่าวนี้ 0.2 %, 0.2 %, 0.6 % และ 2.3 % ในขนาดยา 10 มก., 20 มก., 40 มก. และ 80 มก. ตามลำดับ โดยทั่วไปการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ดังกล่าวไม่สัมพันธ์กับดีซ่านหรืออาการหรืออาการแสดงอื่น ๆ เมื่อลดขนาดยา atorvastatin หรือหยุดยาเป็นครั้งคราวหรือหยุดยาถาวรปรากฏว่าระดับ transaminase กลับสู่ระดับปกติเหมือนก่อนเริ่มให้ยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้ยา atorvastatin ต่อไปในขนาดที่ลดลงโดยไม่มีผลเสียใด ๆ ตามมา

ก่อนเริ่มให้ยานี้ควรเจาะเลือดตรวจการทำงานของตับและตรวจเป็นระยะ ๆ หลังจากนั้น ผู้ป่วยที่มีอาการ

หรืออาการแสดงที่บ่งชี้ความเสียหายต่อตับควรได้รับการตรวจการทำงานของตับ ผู้ป่วยที่มีระดับ transaminase ในซีรัมสูงขึ้นควรได้รับการตรวจระวังและติดตามจนกว่าความผิดปกติดังกล่าวจะหายไป ในกรณีที่ระดับ alanine transaminase (ALT) หรือ aspartate transaminase (AST) ยังมากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติ อย่างต่อเนื่อง แนะนำให้ลดขนาดยาหรือหยุดยา amlodipine/atorvastatin ยา atorvastatin สามารถทำให้ระดับ transaminase สูงขึ้น (ดูหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์)

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

ผลต่อกล้ามเนื้อลาย

มีรายงานว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin เกิดอาการปวดกล้ามเนื้อ (ดูหัวข้อ 4.8 - ผลอันไม่พึงประสงค์) เมื่อผู้ป่วยมีอาการปวดกล้ามเนื้อทั่ว ๆ ไป กล้ามเนื้อกดเจ็บหรืออ่อนแรง และ/หรือมีระดับ creatine phosphokinase (CPK) สูงขึ้นมาก ควรพิจารณาหรือสงสัยว่าผู้ป่วยเป็น myopathy (หมายความถึงการมีอาการปวดกล้ามเนื้อหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรงพร้อม ๆ กับการเพิ่มขึ้นของระดับ CPK มากกว่า 10 เท่าของค่าสูงสุดของระดับปกติ) และควรแนะนำให้ผู้ป่วยแจ้งให้แพทย์ทราบทันทีที่มีอาการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อกดเจ็บหรืออ่อนแรงโดยไม่ทราบสาเหตุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่รู้สึกไม่สบายกายและมีไข้ร่วมด้วย ควรหยุดยา amlodipine/atorvastatin ทันที ถ้าพบว่ามีการเพิ่มของระดับ CPK อย่างมาก หรือสงสัยหรือวินิจฉัยว่ามีภาวะ myopathy ความเสี่ยงต่อการเกิด myopathy จะเพิ่มขึ้น หากมีการให้ยาที่เพิ่มระดับความเข้มข้นของ atorvastatin ในร่างกายร่วมด้วย (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น และหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) ยาเหล่านี้หลายตัวออกฤทธิ์ยับยั้งเมตาบอลิซึมของ cytochrome P 450 3A4 และ/หรือการขนส่งยา CYP 3A4 เป็น isozyme หลักของตับที่ทราบว่าเกี่ยวข้องกับ biotransformation ของ atorvastatin แพทย์ที่กำลังพิจารณาจะให้ยา atorvastatin ร่วมกับอนุพันธ์ fibric acid, erythromycin ยากดภูมิคุ้มกัน ยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole ยากลุ่ม HIV/HCV protease inhibitors, ยากลุ่ม HCV NS5A/NS5B inhibitors, letermovir หรือ niacin ในขนาดที่ใช้ลดระดับไขมัน ควรชั่งน้ำหนักถึงผลดีผลเสียและควรตรวจระวังและติดตามผู้ป่วยอย่างระมัดระวังเพื่อค้นหาอาการและอาการแสดงของปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อกดเจ็บหรืออ่อนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเดือนแรก ๆ ที่เริ่มให้ยาและระหว่างการเพิ่มขนาดยาตัวใดตัวหนึ่ง ดังนั้นจึงควรพิจารณาลดขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องของ atorvastatin เมื่อใช้ร่วมกับยาที่ได้กล่าวถึงก่อนหน้านี้ (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา) ไม่แนะนำให้ใช้ atorvastatin ร่วมกับ fusidic acid ดังนั้นจึงควรหยุดยา atorvastatin ชั่วคราวระหว่างการรักษาด้วย fusidic acid (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น) ควรพิจารณาตรวจระดับ CPK เป็นระยะ ๆ ในสถานการณ์เหล่านี้ แต่ก็ไม่มีข้อรับรองว่าการตรวจระวังและ

ติดตามดังกล่าวจะช่วยป้องกันการเกิด myopathy รุนแรงได้ ตัวยา atorvastatin ใน amlodipine/atorvastatin อาจทำให้ระดับ CPK สูงขึ้น (ดูหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์)

มีรายงานภาวะ immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) ซึ่งพบได้น้อยมากในระหว่างหรือหลังการรักษาด้วยยากลุ่ม statins บางตัว (ดูหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์) ภาวะ IMNM มีลักษณะทางคลินิกโดยมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงที่บริเวณส่วนต้นแขนหรือต้นขาเป็นเวลานานติดต่อกัน และมีระดับ creatine kinase ในซีรัมเพิ่มสูงขึ้นซึ่งเกิดขึ้นเป็นเวลานานติดต่อกันแม้ว่าจะหยุดการรักษาด้วยยากลุ่ม statin แล้วก็ตาม ตรวจพบแอนติบอดี anti-HMG CoA reductase และมีอาการดีขึ้นเมื่อให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

เช่นเดียวกับยาตัวอื่น ๆ ในกลุ่มสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase เคยมีรายงานการเกิด rhabdomyolysis ร่วมกับภาวะไตวายเฉียบพลันอันเป็นผลจาก myoglobinuria แต่ก็เป็นภาวะที่พบน้อยมาก ประวัติการทำงานของไตบกพร่องอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด rhabdomyolysis ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการตรวจระวังและติดตามผลต่อกล้ามเนื้อลายอย่างใกล้ชิด ควรงดให้ยา amlodipine/atorvastatin ชั่วคราวหรือตลอดไปในผู้ป่วยรายใดก็ตามที่มีภาวะเจ็บป่วยร้ายแรงและเฉียบพลันที่บ่งชี้ว่าเป็น myopathy หรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเนื่องจาก rhabdomyolysis (เช่น การติดเชื้อรุนแรงเฉียบพลัน ภาวะความดันโลหิตต่ำ การผ่าตัดใหญ่ การบาดเจ็บ ความผิดปกติทางเมตาบอลิคอย่างรุนแรง ความผิดปกติอย่างรุนแรงของต่อมไร้ท่อและอิเล็คโทรไลท์ และอาการชักที่ควบคุมไม่ได้) อาจควบคุมความดันโลหิตสูงอย่างต่อเนื่องด้วยการให้ขนาดยาที่เหมาะสมของ amlodipine

โรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออก (Hemorrhagic Stroke) - การวิเคราะห์ภายหลังจากการทำการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย 4,731 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. มีการเกิดโรคหลอดเลือดสมองโดยรวมโดยไม่คำนึงว่าเป็นชนิดใด น้อยกว่า (265 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 311 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของโรคหลอดเลือดหัวใจ ต่ำกว่า (123 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 204 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทาง

เภสัชพลศาสตร์ – การเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง)

การทำงานของต่อมไร้ท่อ

มีรายงานการเพิ่มขึ้นของระดับ glycated haemoglobin (HbA1c) และ fasting serum glucose จาก สารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase inhibitors รวมทั้ง atorvastatin อย่างไรก็ตาม ประโยชน์จากการลดความเสี่ยงเกี่ยวกับหลอดเลือดด้วยยา statins มีน้ำหนักมากกว่าความเสี่ยงของการเกิดระดับน้ำตาลในเลือดสูง

4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น

ข้อมูลจากการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยากับยาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ amlodipine 10 มก. และ atorvastatin 80 มก. แสดงว่าเภสัชจลนศาสตร์ของ amlodipine ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อให้ยาร่วมกัน ผลของ amlodipine ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ atorvastatin พบว่า amlodipine ไม่มีผลต่อค่า C_{max} ของ atorvastatin: 91% (90% confidence interval [CI]: 80%-103% แต่มีผลทำให้พื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของ atorvastatin เพิ่มขึ้น 18% (90% CI: 109%-127%) ไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา amlodipine/atorvastatin กับยาอื่น หากแต่ได้มีการศึกษาโดยใช้ยา amlodipine และ atorvastatin เดี่ยวๆ ดังคำบรรยายข้างล่าง:

<u>อันตรกิริยาของยา Amlodipine</u>

amlodipine เป็นยาที่ให้ร่วมได้อย่างปลอดภัยกับยาขับปัสสาวะพวก thiazide, alpha-blockers, beta-blockers, ACE inhibitors, nitrates ที่ออกฤทธิ์ระยะยาว nitroglycerine ที่ใช้อมใต้ลิ้น ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่ steroid ยาปฏิชีวนะและยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน

ยากลุ่ม CYP3A4 inhibitors

การใช้ยา amlodipine 5 มก. ร่วมกับ diltiazem 180 มก. ต่อวันในผู้ป่วยสูงอายุ (69-87 ปี) ที่มีความดันโลหิตสูง ส่งผลให้ระดับยา amlodipine ในร่างกายเพิ่มขึ้นร้อยละ 57 การใช้ยาร่วมกับยา erythromycin ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี (18-43 ปี) ไม่ทำให้ระดับยา amlodipine ในร่างกายเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (พื้นที่ใต้กราฟ (AUC) เพิ่มขึ้นร้อยละ 22) แม้ว่าความสัมพันธ์ทางคลินิกของความเข้มข้นของยาที่เพิ่มขึ้นนี้ยังไม่ชัดเจน เภสัชจลนศาสตร์ของยาอาจเปลี่ยนแปลงอย่างมากในผู้สูงอายุ

ยาที่ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ที่มีฤทธิ์แรงกว่า (เช่น ketoconazole, itraconazole, ritonavir) อาจเพิ่มความเข้มข้นของยา amlodipine ในพลาสมามากกว่ายา diltiazem ควรใช้ยา amlodipine ด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม CYP3A4 inhibitor

Clarithromycin

clarithromycin เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ผู้ป่วยที่ได้รับ clarithromycin ร่วมกับ amlodipine มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำเพิ่มขึ้น จึงแนะนำให้สังเกตอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเมื่อใช้ amlodipine ร่วมกับ clarithromycin

ยากลุ่ม CYP3A4 inducers

ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของยากลุ่ม CYP3A4 inducers ต่อยา amlodipine การให้ร่วมกับยากลุ่ม CYP3A4 inducers (เช่น rifampicin, hypericum perforatum) อาจทำให้ระดับยา amlodipine ในพลาสมาลดลง ควรใช้ยา amlodipine ด้วยความระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม CYP3A4 inducers

น้ำผลไม้ grapefruit

จากการศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี 20 ราย พบว่าการดื่มน้ำผลไม้ grapefruit 240 มล. ร่วมกับการรับประทานยา amlodipine 10 มก. ครั้งเดียว ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยา แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้แสดงผลจากพันธุกรรมของ CYP3A4 polymorphism ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลง amlodipine ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้รับประทานยา amlodipine ร่วมกับ grapefruit หรือน้ำ grapefruit juice เนื่องจาก bioavailability อาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยบางราย ซึ่งมีผลต่อการเพิ่มผลการลดความดันโลหิต

ข้อมูลจากการศึกษาด้วยพลาสมาของมนุษย์ในห้องปฏิบัติการระบุว่า amlodipine ไม่มีผลต่อการจับกับโปรตีนของยาที่นำมาทดสอบ (digoxin, phenytoin, warfarin หรือ indomethacin)

การศึกษาต่อไปนี้ พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญของทั้ง amlodipine หรือยาที่นำมาทดสอบ ในกรณีที่ใช้ยาร่วมกัน

<u>การศึกษาพิเศษ: ผลของสารอื่นต่อ Amlodipine</u>

Cimetidine

การให้ยา cimetidine ร่วมกับ amlodipine ไม่ทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของ amlodipine เปลี่ยนแปลง

Aluminium/Magnesium (ยาลดกรด)

การให้ยาลดกรดที่มี aluminium/magnesium ร่วมกับ amlodipine ครั้งเดียว ไม่พบว่ามีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ amlodipine

Sildenafil

การรับประทาน sildenafil ขนาด 100 มก. ครั้งเดียวในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ ไม่พบว่ามีผลต่อค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ amlodipine เมื่อใช้ amlodipine และ sildenafil ร่วมกัน ยาแต่ละตัวจะแสดงผลลดความดันโลหิตอันเนื่องจากฤทธิ์ของยาเองอย่างเป็นอิสระต่อกัน

<u>การศึกษาพิเศษ: ผลของ Amlodipine ต่อยาอื่น</u>

Digoxin

การให้ amlodipine ร่วมกับ digoxin ในอาสาสมัครสุขภาพดี ไม่ทำให้ระดับ digoxin ในซีรัมหรือการกำจัด digoxin ออกทางไตเปลี่ยนแปลงไป

Ethanol (alcohol)

การรับประทานยา amlodipine ขนาด 10 มก. ครั้งเดียวหรือหลายครั้งต่อเนื่องกันไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของเอธานอล

Warfarin

การให้ amlodipine ร่วมกับ warfarin ไม่ทำให้ค่า prothrombin response time จากยา warfarin เปลี่ยนแปลงไป

Cyclosporine

ยังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยา cyclosporine กับ amlodipine ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี หรือประชากรกลุ่มอื่นๆ ยกเว้นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต การศึกษาหลายการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตพบว่าการให้ amlodipine ร่วมกับ cyclosporine จะส่งผลต่อระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ clyclosporine ตั้งแต่ไม่เปลี่ยนแปลงไปจนถึงเพิ่มขึ้นโดยเฉลี่ย 40% จึงควรพิจารณาติดตามระดับยา cyclosporine ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตซึ่งใช้ amlodipine ร่วมด้วย

Tacrolimus

มีความเสี่ยงที่ระดับ tacrolimus ในเลือดจะเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ amlodipine เพื่อหลีกเลี่ยงความเป็นพิษของ tacrolimus จึงต้องติดตามระดับ tacrolimus ในเลือดและปรับขนาดของ tacrolimus ตามความเหมาะสม ในกรณีที่ให้ amlodipine กับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย tacrolimus

ยากลุ่ม Mechanistic Target of Rapamycin Inhibitor

ยากลุ่ม Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR) inhibitor เช่น sirolimus temsirolimus และ everolimus เป็นซับสเตรตของ CYP3A ยา amlodipine เป็น CYP3A inhibitor ที่มีฤทธิ์อ่อน เมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม mTOR inhibitor ยา amlodipine อาจเพิ่มระดับยากลุ่ม mTOR inhibitor ที่ร่างกายได้รับ

ผลต่อค่าต่าง ๆทางห้องปฏิบัติการ

ไม่เป็นที่ทราบ

<u>อันตรกิริยาของยา Atorvastatin</u>

ความเสี่ยงต่อการเกิด myopathy ระหว่างการรักษาด้วยสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase จะเพิ่มขึ้นถ้าหากมีการให้ยา cyclosporine อนุพันธ์ของ fibric acid, niacin ในขนาดที่ใช้ลดระดับไขมัน หรือสารยับยั้ง cytochrome P450 3A4 / สารยับยั้งตัวขนส่งสาร ร่วมด้วย (เช่น erythromycin และยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole (ดูข้างล่างและหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา – การใช้ร่วมกับยาอื่น และหัวข้อ 4.4 – คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ผลต่อกล้ามเนื้อลาย)

สารยับยั้ง cytochrome P450 3A4

atorvastatin ถูกเมตาบอไลซ์โดย cytochrome P450 3A4 การให้ atorvastatin ร่วมกับสารยับยั้ง cytochrome P450 3A4 สามารถนำไปสู่การเพิ่มความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมา ขอบเขตของอันตรกิริยาและการเสริมฤทธิ์กันนี้ขึ้นกับความผันแปรของผลต่อ cytochrome P450 3A4

Erythromycin/Clarithromycin

การให้ atorvastatin ร่วมกับ erythromycin (500 มก. วันละ 4 ครั้ง) หรือ clarithromycin (500 มก. วันละ 2 ครั้ง) ซึ่งล้วนออกฤทธิ์ยับยั้ง cytochrome P 450 3A4 สัมพันธ์กับการมีความเข้มข้นของ atorvastatin สูงขึ้นในพลาสมา (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา – ผลต่อกล้ามเนื้อลาย และหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

Protease inhibitors

การให้ atorvastatin ร่วมกับ Protease inhibitors ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง Cytochrome P450 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

มีส่วนประกอบอย่างน้อยหนึ่งชนิด ที่ยับยั้ง CYP 3A4 และสามารถเพิ่มความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมา โดยเฉพาะเมื่อมีการดื่ม grapefruit juice มากเกินไป (มากกว่า 1.2 ลิตรต่อวัน) (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

สารยับยั้งตัวขนส่งสาร (Transporter Inhibitors)

Atorvastatin เป็น substrate ของตัวขนส่งสารภายในตับ (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

การให้ atorvastatin 10 มก. ร่วมกับ cyclosporine 5.2 มก./กก./วัน มีผลทำให้เพิ่มปริมาณ atorvastatin ที่ร่างกายได้รับเพิ่มขึ้น (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ (AUC): 8.7 ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) cyclosporine เป็นสารยับยั้งโพลีเพปไทด์ที่ขนส่งสารอินทรีย์ประจุลบ 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, โปรตีนที่ทนต่อฤทธิ์ยาหลายชนิด 1 (MDR1) โปรตีนต้านมะเร็งเต้านม (BCRP) เช่นเดียวกับ CYP3A4 ฉะนั้นปริมาณ atorvastatin ที่ร่างกายได้รับจึงเพิ่มขึ้น ห้ามใช้ atorvastatin เกิน 10 มก. ต่อวัน (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา - การใช้ร่วมกับยาอื่น)

Glecaprevir และ pibrentasvir เป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง OATP1B1, OATP1B3, MDR1 และ BCRP จึงทำให้ปริมาณ atorvastatin ที่ร่างกายได้รับเพิ่มขึ้น ห้ามใช้ atorvastatin เกิน 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 P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 และตัว

ขนส่งสาร OATP1B1/1B3 ในตับ ดังนั้นยานี้จึงเพิ่มการสัมผัสยา atorvastatin ห้ามให้ยา atorvastatin สูงกว่า 20 มิลลิกรัมต่อวัน (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา – การใช้ร่วมกับยาอื่น)

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

Elbasvir และ grazoprevir เป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง OATP1B1, OATP1B3, MDR1 และ BCRP จึงทำให้ปริมาณ atorvastatin ที่ร่างกายได้รับเพิ่มขึ้น ควรใช้อย่างระมัดระวังและใช้ขนาดต่ำที่สุดเท่าที่จำเป็น (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา - การใช้ร่วมกับยาอื่น)

สารเหนี่ยวนำ cytochrome P450 3A4
การให้ atorvastatin ร่วมกับสารเหนี่ยวนำ cytochrome P450 3A4 (เช่น efavirenz, rifampin) สามารถทำให้ความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาลดลงได้มาก เนื่องจากกลไกทางอันตรกิริยาสองอย่างของ rifampin (การเหนี่ยวนำ cytochrome P450 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 (AUC): 0.66) อย่างไรก็ตาม ผลการลด LDL-C จะไม่เปลี่ยนแปลง

Antipyrine
เนื่องจาก atorvastatin ไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ antipyrine จึงไม่คาดว่าจะมีอันตรกิริยาระหว่างกันของยาอื่นๆ ที่เมตาบอไลซ์ผ่าน cytochrome isoenzyme เดียวกัน

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

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

Azithromycin
การให้ atorvastatin (10 มก. วันละครั้ง) ร่วมกับ azithromycin (500 มก. วันละครั้ง) ไม่เปลี่ยนความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมา

ยาเม็ดคุมกำเนิด
การให้ atorvastatin ร่วมไปกับยาเม็ดคุมกำเนิดที่ประกอบด้วยฮอร์โมน norethindrone และ ethinyl estradiol จะเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) ของ norethindrone (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ (AUC): 1.28) และ ethinyl estradiol (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟ (AUC): 1.19) ตามลำดับ ควรคำนึงถึงค่าที่เพิ่มนี้ในการเลือกชนิดของยาเม็ดคุมกำเนิดให้แก่หญิงที่รับประทาน atorvastatin อยู่

Warfarin
มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างกันระหว่างยา atorvastatin กับ warfarin โดยยังไม่พบอันตรกิริยาใดๆ ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

Fusidic acid
ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่าง atorvastatin กับ fusidic acid แต่มีความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม statins ซึ่งรวมถึง atorvastatin ร่วมกับยา fusidic acid ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัดของอันตรกิริยานี้ ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ fusidic acid ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย (systemic) นั้น ควรหยุดการรักษาด้วยยากลุ่ม statins ในระหว่างรับการรักษาด้วย fusidic acid และอาจเริ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม statins ได้อีกครั้งหลังจากที่ได้รับ fusidic acid ครั้งสุดท้ายไปแล้วเจ็ดวัน

ในสถานการณ์พิเศษที่จำเป็นต้องใช้ fusidic acid ที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกายติดต่อกันเป็นเวลานาน เช่น สำหรับการรักษาการติดเชื้อที่รุนแรง ควรพิจารณาการใช้ atorvastatin ร่วมกับ fusidic acid เป็นรายๆ ไปเท่านั้น และต้องใช้ภายใต้การดูแลทางการแพทย์อย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้รับคำปรึกษา

จากแพทย์ในทันทีหากเกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง อาการปวด หรือกดเจ็บใดๆ

Colchicine

ถึงแม้ว่ายังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่าง atorvastatin กับ colchicine มีรายงานการเกิด myopathy เมื่อใช้ยา atorvastatin ร่วมกับ colchicine และควรระมัดระวังเมื่อสั่งใช้ยา atorvastatin ร่วมกับ colchicine

การให้ยาร่วมกับยาตัวอื่น ๆ

ในการศึกษาทางคลินิกมีการให้ atorvastatin ร่วมกับยาลดความดันโลหิต และการรักษาชดเชยด้วยการให้เอสโตรเจน (ฮอร์โมนเพศหญิง) ไม่พบอันตรกิริยาระหว่างกันอันไม่พึงประสงค์ที่มีความสำคัญทางคลินิก อย่างไรก็ตามยังไม่ได้ทำการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างกันกับสารอื่นที่เฉพาะเจาะจง

4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร

ห้ามใช้ amlodipine/atorvastatin ในสตรีมีครรภ์เนื่องจากส่วนของ atorvastatin สตรีในวัยเจริญพันธุ์ควรใช้มาตรการคุมกำเนิดที่เหมาะสมขณะใช้ยานี้

ควรให้ amlodipine/atorvastatin แก่สตรีวัยเจริญพันธุ์ต่อเมื่อโอกาสที่สตรีนั้นจะตั้งครรภ์ต่ำมากและได้รับการอธิบายถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์หากใช้ยานี้

ห้ามใช้ amlodipine/atorvastatin ในสตรีให้นมบุตรเนื่องจากส่วนของ atorvastatin ยังไม่ทราบว่ายา atorvastatin ขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ และเนื่องจากความโน้มเอียงที่อาจเกิดผลอันไม่พึงประสงค์ต่อเด็กทารกที่ดูดนมแม่ สตรีที่ใช้ยา amlodipine/atorvastatin จึงไม่ควรให้นมบุตร

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยของการใช้ amlodipine ในสตรีมีครรภ์และระหว่างให้นมบุตร ในการศึกษาผลต่อการสืบพันธุ์ของสัตว์โดยให้ยาในขนาดสูงกว่าขนาดแนะนำสูงสุดสำหรับมนุษย์ 50 เท่า พบว่า amlodipine ไม่เป็นพิษภัยกับหนู นอกจากทำให้การออกลูกช้าเกินกำหนด และการคลอดยาวนานออกไป ไม่พบผลต่อการเจริญพันธุ์ในหนู rats ที่ได้รับยา amlodipine (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก)

ประสบการณ์การใช้ยาในมนุษย์บ่งชี้ว่า amlodipine ถูกขับออกมาในน้ำนมของมนุษย์ ค่ามัธยฐานของอัตราส่วนความเข้มข้นของ amlodipine ในน้ำนม/พลาสมาของสตรีระหว่างให้นมบุตร 31 รายที่มีภาวะความดันโลหิตสูงเนื่องมาจากการตั้งครรภ์คือ 0.85 หลังจากที่ได้รับ amlodipine ที่ขนาดยาเริ่มต้นที่ 5 มก. วันละครั้ง และปรับขนาดยาตามความจำเป็น (ค่าเฉลี่ยของขนาดยาที่ได้รับต่อวันและขนาดยาต่อวันที่ปรับ

ตามน้ำหนักตัว: 6 มก. และ 98.7 มคก./กก. ตามลำดับ) ขนาดยาต่อวันที่ได้ประมาณไว้ว่าทารกจะได้รับผ่านนมแม่คือ 4.17 มคก./กก.

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

จากข้อมูลที่มีอยู่ของ amlodipine และ atorvastatin ยานี้ไม่น่าจะทำให้ความสามารถของผู้ป่วยในการขับรถยนต์หรือควบคุมเครื่องจักรกลบกพร่องไป

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์

มีการประเมินความปลอดภัยการรักษาโดยใช้ยา amlodipine และ atorvastatin ร่วมกันเพื่อรักษาความดันโลหิตสูงและความผิดปกติของไขมันในเลือดที่เป็นร่วมกัน โดยการศึกษาแบบปกปิดฉลากทั้งสองทางและควบคุมด้วยยาหลอก ในผู้ป่วย 1092 ราย ไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์พิเศษเฉพาะของการรักษาโดยใช้ยา amlodipine และ atorvastatin ร่วมกัน ผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบอยู่เป็นผลอันไม่พึงประสงค์ที่ได้รายงานสำหรับ amlodipine และ/หรือ atorvastatin ก่อนหน้านี้ (กรุณาดูประสบการณ์ของผลอันไม่พึงประสงค์ดังกล่าวข้างล่าง)

โดยทั่วไปผู้ป่วยทนการรักษาโดยใช้ยา amlodipine และ atorvastatin ได้ดี ส่วนใหญ่ผลอันไม่พึงประสงค์จะมีความรุนแรงน้อยหรือปานกลาง การหยุดการรักษาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมมี 5.1% ของผู้ป่วยที่ได้รับทั้ง amlodipine และ atorvastatin เปรียบเทียบกับ 4.0% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

ข้อมูลต่อไปนี้มาจากการทดลองทางคลินิกและประสบการณ์หลังวางตลาดของ amlodipine และ atorvastatin

<u>ประสบการณ์การใช้ยา Amlodipine</u>

ผู้ป่วยทนยา amlodipine ได้ดี ในการศึกษาทดลองแบบควบคุมโดยใช้ยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงหรือมีอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดได้แก่

ระบบอวัยวะของร่างกาย (แบ่งตามระบบ MedDRA)	ผลอันไม่พึงประสงค์
ความผิดปกติทางระบบประสาท	ปวดศีรษะ มึนงง ง่วงนอน
ความผิดปกติทางหัวใจ	ใจสั่น
ความผิดปกติทางหลอดเลือด	หน้าแดง
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้	ปวดท้อง คลื่นไส้

ระบบอวัยวะของร่างกาย (แบ่งตามระบบ MedDRA)	ผลอันไม่พึงประสงค์
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณที่ให้ยา	บวม อ่อนล้า

ในการศึกษาทางคลินิก ไม่พบรูปแบบของความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่มีนัยสำคัญทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับ amlodipine

ส่วนอาการข้างเคียงซึ่งพบได้น้อยจากประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยาในท้องตลาดได้แก่:

ระบบอวัยวะของร่างกาย (แบ่งตามระบบ MedDRA)	ผลอันไม่พึงประสงค์
ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง	จำนวนเม็ดโลหิตขาวต่ำ (leucopenia) จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)
ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมและโภชนาการ	ระดับน้ำตาลในเลือดสูง
ความผิดปกติทางจิต	นอนไม่หลับ อารมณ์เปลี่ยนแปลง
ความผิดปกติทางระบบประสาท	กล้ามเนื้อมีความตึงตัวมากเกินไป (hypertonia) การรับความรู้สึกลดลง/ชา อาการชาปลายมือปลายเท้า (neuropathy peripheral) เป็นลมเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอ (syncope) การรับรสผิดปกติ มีการสั่นเทาของร่างกายหรือแขนขา (tremor) extrapyramidal disorder
ความผิดปกติทางตา	การมองเห็นบกพร่อง (visual impairment)
ความผิดปกติทางหูและหูชั้นใน	เสียงในหู (tinnitus)
ความผิดปกติทางหลอดเลือด	ความดันโลหิตต่ำ หลอดเลือดอักเสบ
ความผิดปกติทางระบบหายใจ ทรวงอก และช่องกลางอก	ไอ หายใจลำบาก เยื่อบุจมูกอักเสบ
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้	การขับถ่ายเปลี่ยนแปลง ปากแห้ง อาหารไม่ย่อย (รวมทั้งกระเพาะอาหารอักเสบ) เหงือกบวมเนื่องจากเนื้อเยื่อเหงือกมีจำนวนเพิ่มขึ้น (gingival hyperplasia) ตับอ่อนอักเสบ อาเจียน
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	ผมร่วงมาก เหงื่อออกมาก เลือดออกใต้ผิวหนัง สีผิวเปลี่ยนไป ลมพิษ
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	ปวดข้อ ปวดหลัง เป็นตะคริว ปวดกล้ามเนื้อ
ความผิดปกติทางไตและทางเดินปัสสาวะ	ถ่ายปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะผิดปกติ ปัสสาวะมาก

ระบบอวัยวะของร่างกาย (แบ่งตามระบบ MedDRA)	ผลอันไม่พึงประสงค์
	ผิดปกติในเวลากลางคืน
ความผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์และหน้าอก	ภาวะนมโตในเพศชาย (gynecomastia) หย่อนสมรรถภาพทางเพศ
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณที่ให้ยา	อ่อนเพลีย รู้สึกไม่สบายกาย (malaise) ปวด
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	น้ำหนักเพิ่ม/ลด

มีรายงานอาการข้างเคียงที่พบได้น้อยมาก ได้แก่ ปฏิกิริยาการแพ้ รวมถึง อาการคัน ผื่นแดง angioedema และ erythema multiforme

เคยมีรายงาน ซึ่งพบได้ไม่บ่อยนักถึงตับอักเสบ อาการดีซ่าน (ตาเหลือง ตัวเหลือง) และระดับเอ็นไซม์ของตับเพิ่มขึ้น (ส่วนใหญ่สอดคล้องกับการมีท่อน้ำดีอุดตัน) มีรายงานผู้ป่วยบางรายที่สัมพันธ์กับการใช้ amlodipine ที่มีอาการรุนแรงมากจนต้องรับเข้ารักษาในโรงพยาบาล และหลายครั้งที่ไม่มีความชัดเจนว่า amlodipine เป็นสาเหตุของอาการเหล่านี้

เช่นเดียวกับยาต้าน calcium ตัวอื่นๆ มีผลอันไม่พึงประสงค์ซึ่งมีรายงานน้อยมากและไม่สามารถแยกออกจากการดำเนินโรคตามธรรมชาติของโรคเดิมที่มีอยู่ได้ ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด หัวใจเต้นผิดจังหวะ (รวมถึง bradycardia, ventricular tachycardia และ atrial fibrillation) และเจ็บหน้าอก

ผู้ป่วยเด็ก (อายุ 6-17 ปี)
ผู้ป่วยเด็กทนยา amlodipine ได้ดี ผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบจะเหมือนกับที่พบในผู้ใหญ่ จากการศึกษาในเด็ก 268 ราย ผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดได้แก่

ระบบอวัยวะของร่างกายแบบ MedDRA	ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา
ความผิดปกติทางระบบประสาท	ปวดศีรษะ มึนงง
ความผิดปกติทางหลอดเลือด	หลอดเลือดขยายตัว
ความผิดปกติทางระบบหายใจ ทรวงอก และช่องกลางอก	เลือดกำเดาไหล
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้	ปวดท้อง
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณที่ให้ยา	อ่อนเพลีย

ส่วนมากที่พบจะเป็นผลอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงน้อยถึงปานกลาง ผลอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงมาก (ส่วนใหญ่คือปวดศีรษะ) พบ 7.2% จาก amlodipine 2.5 มก. 4.5% จาก amlodipine 5 มก. และ 4.6% จากยา

หลอก สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของการหยุดยาในการศึกษานี้คือ ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ ไม่มีการหยุดยาเนื่องจากผลผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในอัตราการเต้นของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ

<u>ประสบการณ์การใช้ยา Atorvastatin</u>

โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยจะทนต่อยา atorvastatin ได้ดี อาการอันไม่พึงประสงค์มักจะเป็นขนาดอ่อนและเกิดขึ้นชั่วคราว จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา atorvastatin แบบมียาหลอกเป็นตัวควบคุมในผู้ป่วย 16,066 ราย (8755 รายที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 7311 รายที่ได้รับยาหลอก) เป็นเวลาค่ามัธยฐาน (median) 53 สัปดาห์ พบว่า 5.2% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin หยุดยาเนื่องจากอาการอันไม่พึงประสงค์ เปรียบเทียบกับ 4.0% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด (มากกว่าหรือเท่ากับ 1%) ที่อาจเกี่ยวกับการรักษาด้วยยา atorvastatin ที่พบในผู้ป่วยที่ร่วมในการศึกษายาทางคลินิกแบบมียาหลอกเป็นตัวควบคุม ได้แก่
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต (Infestations): จมูกและคอหอยติดเชื้อปรสิต
ความผิดปกติทางการเผาผลาญและโภชนาการ: ระดับน้ำตาลในเลือดสูง
ความผิดปกติทางระบบหายใจ ทรวงอก และช่องกลางอก: เจ็บคอหอยและกล่องเสียง เลือดกำเดาไหล
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้: ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย คลื่นไส้ ท้องอืด
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน: ปวดข้อ ปวดตามแขนขา ปวดกล้ามเนื้อและกระดูก กล้ามเนื้อหดเกร็ง ปวดกล้ามเนื้อ ข้อบวม
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ: การทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ ระดับ creatine phosphokinase ในเลือดสูงขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานเพิ่มเติมในการศึกษาทางคลินิกของยา atorvastatin แบบมียาหลอกเป็นตัวควบคุม ได้แก่:
ความผิดปกติทางจิต: ฝันร้าย
ความผิดปกติทางตา: เห็นภาพมัว
ความผิดปกติทางหูและหูส่วนใน: เสียงในหู
ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้: ไม่สบายท้อง เรอ
ความผิดปกติทางตับ น้ำดีและท่อน้ำดี: ตับอักเสบ ภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis)
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง: ผื่นลมพิษ
ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน: กล้ามเนื้ออ่อนล้า ปวดคอ
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณที่ให้ยา: รู้สึกไม่สบายกาย ไข้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ: พบเซลล์เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ

ผลดังกล่าวข้างต้นมิได้มีสาเหตุจากการใช้ atorvastatin เสียทั้งหมด

ผู้ป่วยเด็ก
ผู้ป่วยที่ได้การรักษาด้วย atorvastatin มีประสบการณ์ผลอันไม่พึงประสงค์ทั่วไปเหมือนกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดในทั้งสองกลุ่มนี้ โดยไม่คำนึงถึงการประเมินสาเหตุ ได้แก่ การติดเชื้อ

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

ประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยาในท้องตลาด
จากประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยาในท้องตลาด Atorvastatin มีรายงานผลอันไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้เพิ่มเติม:
ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง: เกล็ดเลือดต่ำ
ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน: ปฏิกิริยาแพ้ (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 necrotising myopathy) กล้ามเนื้ออักเสบ (myositis) ปวดหลัง
ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะของตำแหน่งที่ให้ยา: เจ็บหน้าอก peripheral edema อ่อนล้า

4.9 การได้รับยาเกินขนาด
ไม่มีข้อมูลการได้รับยาเกินขนาดของ amlodipine/atorvastatin ในมนุษย์

เนื่องจากยา amlodipine และ atorvastatin จับอยู่กับพลาสมาโปรตีนสูงมาก การล้างไต (hemodialysis) เพื่อหวังจะกำจัด amlodipine/atorvastatin ให้เร็วขึ้น อาจจะไม่ได้ผลมากนัก (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - ไตเสื่อม)

ข้อมูลเพิ่มเติมจากการรับประทาน Amlodipine ชี้แนะว่าการได้รับยาเกินขนาดจำนวนมากสามารถมีผลทำให้หลอดเลือดส่วนปลายขยายตัวมากเกินไป และมีโอกาสทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็วตามมา มีรายงานพบการเกิดความดันโลหิตต่ำอย่างมาก และเป็นอยู่นานจนกระทั่งเกิดภาวะช็อคตามมา ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต พบว่าการให้ activated charcoal แก่อาสาสมัครสุขภาพดีในทันทีหรือภายใน 2 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา amlodipine ขนาด 10 มก. จะทำให้ลดการดูดซึมยา amlodipine ได้อย่างมีนัยสำคัญ การรักษาเมื่อได้รับยาเกินขนาดในบางราย โดยวิธีการล้างกระเพาะอาหารอาจใช้ได้ผลดี เมื่อพบว่าความดันโลหิตลดต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกจากการได้รับยา amlodipine มากเกินขนาด จำเป็นที่จะต้องให้การดูแลระบบหัวใจหลอดเลือดอย่างรวดเร็ว ซึ่งรวมทั้งการตรวจระวังและติดตามการทำงานของหัวใจและระบบหายใจบ่อยๆ การยกแขนขาให้สูง และการให้ความเอาใจใส่ต่อปริมาตรของเหลวที่ไหลเวียนในร่างกายและปริมาณปัสสาวะที่ขับออก ยาที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวอาจช่วยได้ในการทำให้สภาพ (tone) ของหลอดเลือดและความดันโลหิตคืนสู่สภาพปกติแต่ต้องไม่มีข้อห้ามใช้สำหรับยาดังกล่าว การให้ calcium gluconate ทางหลอดเลือดดำอาจมีประโยชน์ในการแก้ฤทธิ์ของยากลุ่ม calcium channel blocker ได้

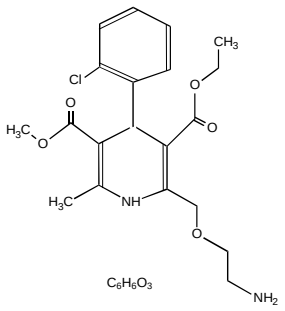
ข้อมูลเพิ่มเติมจากการรับประทาน Atorvastatin ชี้แนะว่ายังไม่มีการรักษาจำเพาะสำหรับกรณีการได้รับยา atorvastatin เกินขนาด ซึ่งถ้าหากเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นควรให้การรักษาตามอาการและให้มาตรการช่วยเหลือผู้ป่วยตามความเหมาะสม

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

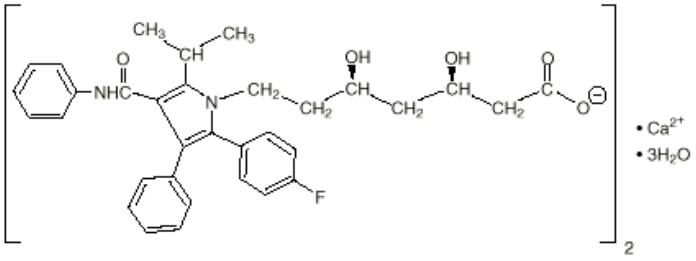
5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

เภสัชพลศาสตร์ของ Amlodipine/Atorvastatin

ส่วนของ amlodipine besylate ใน amlodipine/atorvastatin มีชื่อทางเคมีดังนี้ (R.S) 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzenesulfonate สูตรทางเคมีคือ $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \bullet C_6H_6O_3S$ ส่วนของ atorvastatin calcium ใน amlodipine/atorvastatin มีชื่อทางเคมีดังนี้ [R-(R*,R*)]-2-(4-fluorophenyl)-β, δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid, calcium salt (2:1) trihydrate สูตรทางเคมีของ atorvastatin calcium คือ $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \bullet 3H_2O$ สูตรโครงสร้างแสดงตามข้างล่าง:



Amlodipine besylate



Atorvastatin calcium

กลไกการออกฤทธิ์ของ Amlodipine/Atorvastatin

ยา amlodipine/atorvastatin ได้รวมสองกลไกการออกฤทธิ์ไว้ด้วยกัน: การต้าน dihydropyridine calcium (การต้าน calcium ion หรือ slow-channel blocker) ของ amlodipine และการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ของ atorvastatin ส่วนของ amlodipine ซึ่งเป็นส่วนประกอบ ของ amlodipine/atorvastatin ยับยั้ง calcium ions ไม่ให้ผ่านผนังเซลล์เข้าสู่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจ ส่วนของ atorvastatin ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ amlodipine/ atorvastatin เป็นสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase แบบเฉพาะเจาะจงและแข่งขัน เอนไซม์นี้ควบคุมการเปลี่ยน HMG-CoA ไปเป็น mevalonate ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของสาร sterols ทั้งหลาย รวมทั้งโคเลสเตอรอล

การศึกษาทางคลินิกของการให้ยาผสม Amlodipine และ Atorvastatin ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับความผิดปกติของไขมันในเลือด

ในการศึกษาแบบปกปิดฉลากทั้งสองทางและควบคุมโดยยาหลอก ในผู้ป่วย 1660 ราย ที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับความผิดปกติของไขมันในเลือด โดยให้ยาวันละครั้งด้วยยาผสมของ amlodipine และ atorvastatin 8 ขนาดความแรง (5/10 มก., 10/10 มก., 5/20 มก., 10/20 มก., 5/40 มก., 10/40 มก., 5/80 มก., หรือ 10/80 มก.) เปรียบเทียบกับ amlodipine อย่างเดียว (5 มก. หรือ 10 มก.) atorvastatin อย่างเดียว (10 มก. 20 มก. 40 มก. หรือ 80 มก.) และยาหลอก นอกเหนือจากมีความดันโลหิตสูงร่วมกับความผิดปกติของไขมันในเลือดแล้ว 15% ของผู้ป่วยมีโรคเบาหวาน 22% สูบบุหรี่ และ 14% มีประวัติของครอบครัวเป็นโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด ที่สัปดาห์ที่ 8 ของการรักษาผู้ป่วยทั้ง 8 กลุ่มด้วยยาผสม พบว่ามีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของความดันโลหิตค่าบน (systolic blood pressure; SBP) ค่าล่าง (diastolic blood pressure; DBP) และ LDL-C โดยขึ้นกับขนาดยา เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกซึ่งไม่มีผลเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตค่าบน ค่าล่าง และ LDL-C แต่อย่างใด (ดูตารางข้างล่าง)

ประสิทธิผลในแง่ของการลดความดันโลหิตและ LDL-C

ประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาผสมในการลดความดันโลหิตค่าบน (systolic BP)[a]

ตัวบ่งชี้/การวิเคราะห์		**ATO**[b] **0 มก.**	**ATO 10 มก.**	**ATO 20 มก.**	**ATO 40 มก.**	**ATO 80 มก.**
AML[c] **0 มก.**	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย (มม. ปรอท)	-3.0	-4.5	-6.2	-6.2	-6.4
	ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (มม. ปรอท)	-	-1.5	-3.2	-3.2	-3.4
AML 5 มก.	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย (มม. ปรอท)	-12.8	-13.7	-15.3	-12.7	-12.2
	ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (มม. ปรอท)	-9.8	-10.7	-12.3	-9.7	-9.2
AML 10 มก.	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย (มม. ปรอท)	-16.2	-15.9	-16.1	-16.3	-17.6
	ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (มม. ปรอท)	-13.2	-12.9	-13.1	-13.3	-14.6

[a]ความดันโลหิต

[b]Atorvastatin

[c]Amlodipine

ประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาผสมในการลดความดันโลหิตค่าล่าง (diastolic BP)[a]

ตัวบ่งชี้/การวิเคราะห์		**ATO**[b] **0 มก.**	**ATO 10 มก.**	**ATO 20 มก.**	**ATO 40 มก.**	**ATO 80 มก.**
AML[c] **0 มก.**	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย (มม. ปรอท)	-3.3	-4.1	-3.9	-5.1	-4.1
	ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (มม. ปรอท)	-	-0.8	-0.6	-1.8	-0.8
AML	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย (มม.	-7.6	-8.2	-9.4	-7.3	-8.4

5 มก.	ปรอท)					
	ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (มม. ปรอท)	-4.3	-4.9	-6.1	-4.0	-5.1
AML 10 มก	การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย (มม. ปรอท)	-10.4	-9.1	-10.6	-9.8	-11.1
	ความแตกต่างเมื่อเทียบกับยาหลอก (มม. ปรอท)	-7.1	-5.8	-7.3	-6.5	-7.8

[a]ความดันโลหิต

[b]Atorvastatin

[c]Amlodipine

ประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาผสมในการลด LDL-C[a] (% การเปลี่ยนแปลง)

ตัวบ่งชี้/การวิเคราะห์		**ATO[b] 0 มก.**	**ATO 10 มก.**	**ATO 20 มก.**	**ATO 40 มก.**	**ATO 80 มก.**
AML[c] 0 มก.	% การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย	-1.1	-33.4	-39.5	-43.1	-47.2
AML 5 มก.	% การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย	-0.1	-38.7	-42.3	-44.9	-48.4
AML 10 มก.	% การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ย	-2.5	-36.6	-38.6	-43.2	-49.1

[a]low-density lipoprotein cholesterol

[b]Atorvastatin

[c]Amlodipine

ในการทดลองแบบเปิดฉลากในผู้ป่วย 1220 รายที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับความผิดปกติของไขมันในเลือดซึ่งได้รับการปรับขนาดยา amlodipine/atorvastatin ตลอดช่วง 14 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่จะได้รับเลือกเข้าในการทดลองจะต้องมีความดันโลหิตที่ควบคุมไม่ได้ (ไม่ว่าจะใช้ยาลดความดันโลหิตสูงหรือไม่ขณะคัดเลือก ผู้ป่วยได้รับอนุญาตให้รับประทานยาลดความดันโลหิตสูงที่ไม่ใช่ calcium channel blockers ต่อเนื่องตลอดช่วงเวลา 14 สัปดาห์ที่ปรับขนาดยา) ผู้ป่วยสามารถผ่านการคัดเลือกเข้าศึกษาได้ไม่ว่าจะควบคุม LDL-C ได้หรือไม่ก็ตาม ซึ่งผลก็คือไม่มีผู้ป่วยที่ควบคุมได้ทั้งความดันโลหิตสูงและ LDL-C ผ่าน

การคัดเลือกและมีผู้ป่วยถึง 62% ที่ควบคุมไม่ได้ทั้งสองโรค การรักษาด้วย amlodipine/atorvastatin สามารถลดค่าเฉลี่ยความดันโลหิตค่าบน -17.1 มม.ปรอท และความดันโลหิตค่าล่าง -9.6 mmHg และลดค่าเฉลี่ย LDL-C -32.7% สามารถควบคุมทั้งความดันโลหิต และ LDL-C ใน 58% ของผู้ป่วย (นิยามความดันโลหิต และ LDL-C ที่ควบคุมได้ตามลำดับคือ น้อยกว่า 140/90 มม.ปรอทและน้อยกว่า 160 มก./ดล. สำหรับผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับความผิดปกติของไขมันในเลือดเท่านั้น; น้อยกว่า 140/90 มม. ปรอทและน้อยกว่า 130 มก./ดล. สำหรับผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับความผิดปกติของไขมันในเลือดและปัจจัยเสี่ยงของหัวใจและหลอดเลือด 1 ปัจจัยที่ไม่รวมถึงโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือเบาหวานที่ทราบว่ามี; และน้อยกว่า 130/85 มม.ปรอทและน้อยกว่า 100 มก./ดล. สำหรับผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับความผิดปกติของไขมันในเลือดและทราบว่ามีโรคหลอดเลือดหัวใจ เบาหวาน หรือโรคเกี่ยวกับ atherosclerotic อื่นๆ) ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีเพียง 13% ที่ใช้ยา amlodipine/atorvastatin ในการรักษาเริ่มต้น สำหรับรักษาความดันโลหิตสูงร่วมกับความผิดปกติของไขมันในเลือด ขณะที่ 56% ของผู้ป่วยใช้ amlodipine ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ amlodipine/atorvastatin เป็นการรักษาเสริมสำหรับความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยได้รับ atorvastatin ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ amlodipine/ atorvastatin ในการรักษาเริ่มต้นสำหรับความผิดปกติของไขมันในเลือด (20%) ใช้ทดแทนสำหรับผู้ป่วยที่เคยได้รับ atorvastatin มาก่อน (18%) หรือเปลี่ยนจาก statin ตัวอื่นๆ (18%) เมื่อประเมินผลการรักษาตามการใช้ยาในการรักษาความดันโลหิตสูงและการลดระดับไขมันขณะเข้าร่วมศึกษา พบว่าสามารถควบคุมได้ทั้งความดันโลหิต และ LDL-C ใน 65% ของผู้ป่วยที่ใช้ amlodipine/atorvastatin ในการรักษาเริ่มต้นสำหรับโรคความดันโลหิตสูงร่วมกับความผิดปกติของไขมันในเลือด และใน 55% ถึง 64% ของผู้ป่วยที่ได้รับส่วนของ amlodipine ซึ่งเป็นส่วนประกอบ amlodipine/atorvastatin เป็นการรักษาเสริมสำหรับความดันโลหิตสูง (55% สำหรับผู้ป่วยที่เคยใช้ยาลดระดับไขมันที่ไม่ใช่ atorvastatin มาก่อน 58% สำหรับผู้ป่วยซึ่งเคยใช้ยา atorvastatin มาก่อน และ 64% สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยาลดระดับไขมันมาก่อน)

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) เป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่วางแผนการศึกษาแบบ 2x2 factorial เปรียบเทียบการรักษาความดันโลหิตสูงด้วยยาสองตัวในผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 19,342 ราย (กลุ่มที่ลดความดันโลหิต (Blood Pressure Lowering arm) – ASCOT-BPLA) กับผลของการให้ยา atorvastatin 10 มก. เปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วย 10,305 ราย (กลุ่มที่ลดไขมัน (Lipid-Lowering arm) - ASCOT-LLA) ต่อ coronary events ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต มีการประเมินประสิทธิผลในผู้ป่วย 19,257 และ 10,240 ราย ในกลุ่ม ASCOT-BPLA และกลุ่ม ASCOT-LLA ตามลำดับ

ในกลุ่ม Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm

มีการเปรียบเทียบผลการรักษาจากยา amlodipine (5-10 มก.) (ผู้ป่วย 9,681 ราย) หรือยา atenolol (50-

100 มก.) (ผู้ป่วย 9,661) ในการศึกษาที่วางแผนแบบไปข้างหน้า สุ่มตัวอย่าง เปิดฉลาก โดยปกปิดไม่ให้ผู้ประเมินตัวชี้วัดทราบว่าผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มไหน (prospective randomized open blinded endpoint design (PROBE)) ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง 19,342 ราย ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี แต่ไม่เกิน 80 ปี ที่ไม่เคยเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดหรือรักษาอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ มีปัจจัยเสี่ยงที่กำหนดไว้เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดอย่างน้อย 3 ปัจจัย ดังต่อไปนี้: เพศชาย อายุมากกว่า 55 ปี สูบบุหรี่ เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 บิดา มารดา หรือบุตร (first-degree relative) มีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี ก่อนอายุ 55 ปี (เพศชาย) หรืออายุ 60 ปี (เพศหญิง) อัตราส่วน โคเลสเตอรอลรวมต่อ HDL มากกว่าหรือเท่ากับ 6 โรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease) กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนา (left ventricular hypertrophy) เคยมีโรคหลอดเลือดสมอง คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram; ECG) ผิดปกติที่เฉพาะเจาะจง พบโปรตีนหรือไข่ขาว (albumin) ในปัสสาวะ

เพื่อให้บรรลุความดันโลหิตตามเป้าหมาย (น้อยกว่า 140/90 มม.ปรอท สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน และน้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวาน) อาจต้องเพิ่ม perindopril (4-8 มก.) ในกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine และ bendroflumethiazide potassium (1.25-2.5 มก.) ในกลุ่มที่ได้รับยา atenolol การรักษาขั้นที่ 3 คือให้ยา doxazosin gastrointestinal therapeutic system (GITS) (4-8 มก.) ในทั้งสองกลุ่ม

การศึกษา ASCOT-BPLA ได้ถูกยุติเร็วกว่ากำหนด หลังจากเกิดเหตุการณ์หลัก (การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิตและโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิต) 903 เหตุการณ์ ซึ่งติดตามเป็นระยะเวลาค่ามัธยฐาน (median) 5.5 ปี เนื่องจากได้รับผลอย่างมีนัยสำคัญของการรักษาด้วยยา amlodipine ต่อตัววัดรองที่ใช้ประเมินเป้าหมาย: การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง การศึกษานี้ได้วางแผนที่จะได้อย่างน้อย 1150 ตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine กับกลุ่มที่ได้รับยา atenolol ตัววัดหลักที่ใช้ประเมินการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิตและโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิต ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ตัววัดรองที่ใช้ประเมินการเกิด total coronary events การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ โรคหลอดเลือดสมองซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อุบัติการณ์ของตัววัดหลักและรองที่ใช้ประเมินเป้าหมายในผู้ป่วยที่มีการประเมินประสิทธิผล 19,257 ราย:

เหตุการณ์	การรักษาด้วย Amlodipine จำนวน 9639 ราย n (%)	การรักษาด้วย Atenolol จำนวน 9618 ราย n (%)	ความเสี่ยงลดลง (%)	Log Rank p-value
การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย[a] ซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต และโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิต (ตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย)	429 (4.5)	474 (4.9)	10	0.105
CV Events ทั้งหมดและการทำหัตถการ[b]	1362 (14.1)	1602 (16.7)	16	<0.001
Coronary Events ทั้งหมด[c]	753 (7.8)	852 (8.9)	13	0.007
การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต (ไม่รวม silent MI) และโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิต	390 (4.0)	444 (4.6)	13	0.046
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ	738 (7.7)	820 (8.5)	11	0.025
การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด[d]	263 (2.7)	342 (3.6)	24	<0.001
โรคหลอดเลือดสมองซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต	327 (3.4)	422 (4.4)	23	<0.001
โรคหัวใจล้มเหลวซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต	134 (1.4)	159 (1.7)	16	0.126

a: myocardial infarction (MI)

b: การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสมอง การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต (symptomatic และ silent) เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอแบบไม่คงที่ เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอเรื้อรังแบบคงที่ หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะซึ่งเป็นอันตรายแก่ชีวิต หัวใจล้มเหลวซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต โรคหลอดเลือดสมองซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต transient ischemic attack (TIA), reversible ischemic neurological deficit (RIND), retinal vascular thrombosis โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย และการทำหัตถการ revascularization

c: โรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิต การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต (symptomatic และ silent) เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอเรื้อรังแบบคงที่ เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอแบบไม่คงที่ หัวใจล้มเหลวซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต

d: รวมทั้ง RIND

ความดันโลหิต (SBP/DBP) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งสองกลุ่มเมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน (ค่า p <0.001) ความดันโลหิต SBP/DBP ลดลงจากค่าพื้นฐานอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา atenolol (-27.5/-17.7 มม.ปรอท เทียบกับ -25.7/-15.6 มม.ปรอท ตามลำดับ และค่า p ของความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มคือ <0.001 ทั้ง SBP และ DBP)

ในกลุ่ม Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm
ในกลุ่ม ASCOT-LLA เป็นการศึกษาผลของ atorvastatin ต่อโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงและไม่ถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจำนวน 10,305 ราย อายุ 40 ถึง 80 ปี (ค่าเฉลี่ย 63 ปี) ที่ไม่เคยมีกล้ามเนื้อหัวใจตายและมีระดับโคเลสเตอรอลรวมน้อยกว่า 6.5 มิลลิโมลต่อลิตร (251 มก./ดล.) นอกจากนี้ ผู้ป่วยทั้งหมดมีปัจจัยเสี่ยงเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างน้อย 3 ปัจจัยดังต่อไปนี้: 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.ปรอทและสำหรับผู้ป่วยเบาหวานน้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท) และผู้ป่วยอาจได้รับยา atorvastatin 10 มก. วันละครั้ง (จำนวน 5168 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 5137 ราย) ซึ่งในการวิเคราะห์ผลระหว่างการศึกษา (interim analysis) พบว่าการรักษาด้วย atorvastatin ได้ผลดีกว่ายาหลอกเกินระดับที่ถือว่ามีนัยสำคัญ จึงได้หยุดการศึกษา ASCOT-LLA เร็วกว่ากำหนดที่เวลา 3.3 ปี แทนที่จะเป็น 5 ปี นอกจากนี้ยังควบคุมความดันโลหิตได้ดีและเหมือนกันทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับ atorvastatin และยาหลอก การเปลี่ยนแปลงนี้คงอยู่ตลอดเวลาที่ให้การรักษา

atorvastatin ลดอัตราการเกิดเหตุการณ์ (events) ต่อไปนี้ได้อย่างมีนัยสำคัญ:

เหตุการณ์	**ความเสี่ยงลดลง (เปอร์เซ็นต์)**	**จำนวนของเหตุการณ์ (atorvastatin: ยาหลอก)**	**ค่า p**
coronary events (โรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่	36	100:154	0.0005

เหตุการณ์	**ความเสี่ยงลดลง (เปอร์เซ็นต์)**	**จำนวนของเหตุการณ์ (atorvastatin: ยาหลอก)**	**ค่า p**
ชีวิตรวมกับการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต)			
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

*ทั้ง ๆ ที่การลดลงของ strokes ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิตจะไม่ถึงระดับนัยสำคัญที่กำหนดไว้ (p=0.01) แต่พบแนวโน้มการลดลงของความเสี่ยงสัมพันธ์ 26%

พบว่าอัตราการเสียชีวิตรวมและอัตราการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือดมีแนวโน้มลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญ

ในกลุ่ม Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial 2X2
การวิเคราะห์ ASCOT 2x2 factorial ที่กำหนดไว้ล่วงหน้า เพื่อหาความแตกต่างที่อาจเกิดขึ้นของผล (อันตรกิริยา) ของการเพิ่มยา atorvastatin ในกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา atenolol ในการศึกษา ASCOT- LLA

ในจำนวนผู้ป่วย 10,305 รายที่เข้าร่วมในการศึกษา ASCOT-LLA เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin 5,168 ราย (ผู้ป่วยได้รับยา amlodipine 2,584 ราย และผู้ป่วยได้รับยา atenolol 2,584 ราย) และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก 5,137 ราย (ผู้ป่วยได้รับยา amlodipine 2,554 ราย และผู้ป่วยได้รับยา atenolol 2,583 ราย)

การลดลงของความเสี่ยงต่อตัววัดผลที่ใช้ประเมินเป้าหมายรวมของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิตและโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิตได้ยึดตามผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินประสิทธิผล 10,240 ราย

การให้ยา amlodipine ร่วมกับ atorvastatin มีผลในการลดความเสี่ยงของตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมายรวมของโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิตและกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิตลง:

• 53% (95% CI 31% ถึง 68%, ค่า p<0.0001) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine และ ยาหลอก
• 39% (95% CI 8% ถึง 59%, ค่า p<0.016) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา atenolol และ atorvastatin

ค่า p ของอันตรกิริยาคือ 0.027 ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.01 ที่ได้กำหนดไว้แล้ว

ความดันโลหิต (SBP/DBP) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งสี่การรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน (ค่า p <0.001) ความดันโลหิต SBP/DBP ลดลงจากค่าพื้นฐานอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา atenolol (-26.5/-15.6 มม.ปรอท เทียบกับ -24.7/-13.6 มม.ปรอท สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine/atorvastatin เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา atenolol/atorvastatin และ -27.1/-15.8 มม. เทียบกับ -24.1/-13.6 มม.ปรอท สำหรับกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine/ยาหลอก เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา atenolol/ยาหลอก ตามลำดับ) ค่า p ของความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มคือ <0.01 ทั้ง SBP และ DBP

เภสัชพลศาสตร์ของ Amlodipine
amlodipine ออกฤทธิ์เป็น calcium ion influx inhibitor (slow channel blocker หรือ calcium ion antagonist) และยับยั้งการส่งผ่านประจุ calcium ผ่านผนังเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด

กลไกการออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตของ amlodipine เกิดจากฤทธิ์ในการผ่อนคลายกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดโดยตรง ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดของ amlodipine ที่บรรเทาอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ แต่ amlodipine ลดภาวะการขาดเลือดที่หัวใจทั้งที่มีและไม่มีอาการ (total ischemic burden) โดยการออกฤทธิ์ผ่าน 2 กลไกดังต่อไปนี้

1) amlodipine ขยายหลอดเลือดแดงส่วนปลาย ดังนั้นจึงช่วยลดแรงต้านการไหลของหลอดเลือดส่วนปลายโดยรวม (afterload) ซึ่งหัวใจต้องทำงานต่อต้าน เนื่องจากอัตราการเต้นของหัวใจคงที่การลดการทำงานของหัวใจจึงช่วยลดพลังงานที่กล้ามเนื้อหัวใจต้องใช้และจำนวนออกซิเจนที่ต้องการลง

2) กลไกการออกฤทธิ์ของ amlodipine อาจเกี่ยวกับการที่หลอดเลือดโคโรนารีใหญ่และหลอดเลือดแดงเล็กที่แยกไปจากหลอดเลือดโคโรนารีขยายตัว ทั้งในบริเวณที่ปกติและบริเวณที่ขาดเลือด การขยายตัวนี้ทำให้มีออกซิเจนส่งไปถึงกล้ามเนื้อหัวใจมากขึ้น ในผู้ป่วยที่มีอาการบีบเกร็งของหลอดเลือดโคโรนารี (Prinzmetal's or variant angina) และลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงโคโรนารีจากการโน้มนำโดยการสูบบุหรี่

ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ขนาดยาที่ให้วันละครั้งเดียวมีผลทำให้ความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

ทางคลินิกตลอดระยะเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อวัดทั้งในท่านอนและท่ายืน เนื่องจากยา amlodipine ออกฤทธิ์ช้า ความดันโลหิตต่ำที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันจึงไม่ใช่ลักษณะที่พบในการบริหารยา amlodipine

ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ มีรายงานว่าการให้ amlodipine วันละครั้งเดียวสามารถเพิ่มระยะเวลาในการออกกำลังกาย time to angina onset, and time to 1 mm ST segment depression และลดความถี่ของทั้งการเกิด angina attack และปริมาณการใช้ยาเม็ด nitroglycerine

amlodipine ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องทำให้เกิดผลทางเมตาบอลิกที่ไม่พึงประสงค์ หรือเปลี่ยนระดับไขมันในพลาสมา และเป็นยาที่เหมาะสมในการใช้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคหอบหืด เบาหวาน และโรคเก๊าท์ร่วมด้วย

การใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coranary Artery Disease)

Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT) เป็นการศึกษาผลของ amlodipine ต่อ “อัตราการสูญเสียชีวิต” และ “อัตราการเจ็บป่วย” เนื่องจากโรคทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular morbidity and mortality) และศึกษาการดำเนินไปของโรค coronary atherosclerosis และ carotid atherosclerosis การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มปิดฉลากทั้ง 2 ทาง ทำในหลายสถาบันโดยมี placebo เป็นตัวควบคุม โดยติดตามผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี ซึ่งนิยามตามผลของ angiogram จำนวน 825 ราย เป็นเวลา 3 ปี ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาได้แก่ผู้ที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตายมาก่อน (45%) percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) at baseline (42%) หรือ มีประวัติเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ (69%) ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดแดงเลี้ยงหัวใจถูกจัดระดับตั้งแต่ผิดปกติเพียง 1 เส้น (มีจำนวน 45% ของผู้ป่วย) จนถึงผิดปกติมากกว่า 3 เส้น (21% ของผู้ป่วย) ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ควบคุมความดันโลหิตสูงไม่ได้ (DBP > 95 mmHg) ถูกคัดออกจากการศึกษา มีคณะกรรมการที่ไม่ทราบตัววัดที่ใช้ประเมิน (endpoint) เป็นผู้พิจารณาตัดสินเหตุการณ์สำคัญของหัวใจและหลอดเลือด (major cardiovascular events; MCVE) จากการศึกษา ถึงแม้จะไม่พบว่า amlodipine มีผลต่อการดำเนินไปของโรคในหลอดเลือดแดงโคโรนารี แต่ amlodipine สามารถยับยั้งไม่ให้หลอดเลือด carotid ชั้น intima-media มีการหนาตัวเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine พบว่า ตัววัดผลที่ใช้ประเมินรวม (combined endpoint) ของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด กล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากการขาดเลือด (MI) โรคหลอดเลือดสมอง PTCA, coronary artery bypass graft (CABG) การต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิด unstable angina และภาวะหัวใจล้มเหลวที่เลวลงลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (-31%) การทำ revascularization (PTCA และ CABG) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน (-42%) ในผู้ป่วยที่ได้รับ amlodipine การต้องเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจาก unstable angina ในผู้ป่วยที่ได้รับ amlodipine มีจำนวนน้อยกว่า (-33%) เมื่อเทียบ

กับกลุ่ม placebo

มีการประเมินประสิทธิผลของ amlodipine ในการป้องกันเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี ในการศึกษา Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) ซึ่งเป็นการศึกษาอิสระ แบบสุ่มตัวอย่าง ควบคุมด้วยยาหลอก ปกปิดฉลากทั้งสองทาง ในหลายสถาบัน ในผู้ป่วย 1997 ราย ผู้ป่วย 663 รายจากผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยา amlodipine ขนาด 5 มก. ถึง 10 มก. และผู้ป่วย 655 รายได้รับยาหลอก เพิ่มเติมนอกเหนือจากการรักษาแบบมาตรฐานด้วย statins, beta-blockers, diuretics และ aspirin เป็นเวลา 2 ปี ได้แสดงผลของประสิทธิภาพที่สำคัญในตาราง 1 ซึ่งบ่งชี้ว่าการรักษาด้วย amlodipine มีความสัมพันธ์กับการลดลงของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอและการทำ revascularization procedures ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี

ตาราง 1. อุบัติการณ์ของผลลัพธ์ทางคลินิกที่มีนัยสำคัญในการศึกษา CAMELOT

	CAMELOT[a]		
ผลลัพธ์ทางคลินิก N (%)	**Amlodipine (N=663)**	**ยาหลอก (N=655)**	**ความเสี่ยงลดลง (p-value)**
ตัววัดที่ใช้ประเมินโดยรวมของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (Composite CV[b] **Endpoint***)	**110 (16.6)**	**151 (23.1)**	**31% (0.003)**
การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากการเจ็บหน้าอกซึ่งเกิดจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
การทำ coronary revascularization	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

* 1) นิยามไว้ใน CAMELOT ว่าคือ การตายเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดที่ไม่ถึงแก่ชีวิต resuscitated cardiac arrest การทำ coronary revascularization การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอ การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือดสมองที่ถึงแก่ชีวิตหรือไม่ถึงแก่ชีวิต หรือ TIA การวินิจฉัยใด ๆ ของโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (Peripheral Vascular Disease, PVD) ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่ามี PVD หรือการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเพื่อรักษาโรค PVD ด้วยการทำหัตถการ

2) composite CV endpoint เป็นตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมายประสิทธิผลของการศึกษา CAMELOT

a. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis

b. Cardiovascular

การศึกษาการรักษาเพื่อป้องกันภาวะที่หัวใจไม่ทำงานอย่างกะทันหัน (Treatment to Prevent Heart Attack)

การศึกษาอัตราการสูญเสียชีวิตและอัตราการเจ็บป่วยแบบสุ่มปิดฉลากทั้ง 2 ทางที่เรียกว่า การศึกษาการรักษาโรคความดันโลหิตสูงและลดระดับไขมันในเลือดเพื่อป้องกันภาวะที่หัวใจไม่ทำงานอย่างกะทันหัน (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)) โดยเปรียบเทียบการรักษาในการใช้ยาเป็นลำดับแรก (first line therapies) ในกลุ่มใหม่ได้แก่ amlodipine 2.5 มก.-10 มก./วัน (calcium channel blocker) หรือ lisinopril 10 มก.ถึง 40 มก./วัน (ยาต้าน ACE) กับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ได้แก่ chlorthalidone 12.5 มก.ถึง 25 มก./วัน ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงอย่างอ่อนถึงปานกลาง

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทั้งหมด 33,357 ราย ที่มีอายุ 55 ปีหรือมากกว่า ได้รับการสุ่มเลือกและติดตามเป็นเวลาเฉลี่ย 4.9 ปี ผู้ป่วยเหล่านี้ต้องมีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ (CHD) ชนิดอื่นร่วมด้วยอย่างน้อยหนึ่งปัจจัย ซึ่งได้แก่มีกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด หรือมีโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) มากกว่า 6 เดือน หรือมีหลักฐานของโรคหัวใจและหลอดเลือดจากหลอดเลือดแข็ง (atherosclerotic) อื่น ๆ (รวมทั้งหมด 51.5%) โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (36.1%) HDL-C น้อยกว่า 35 มก./ดล. (11.6%) หัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy) ซึ่งวินิจฉัยโดยการตรวจคลื่นหัวใจ (electrocardiogram) หรือ echocardiography (20.9%) กำลังสูบบุหรี่อยู่ (21.9%)

ตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย (primary endpoint) ประกอบด้วยการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจหรือการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดโดยไม่เสียชีวิต พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมายระหว่างการรักษาด้วย amlodipine และ การรักษาด้วย chlorthalidone: RR 0.98; 95% CI 0.90-1.07; p=0.65 นอกจากนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการเสียชีวิตจากสาเหตุทั้งหมดระหว่างการรักษาด้วย amlodipine และการรักษาด้วย chlorthalidone: RR 0.96; 95% CI 0.89-1.02; p=0.20

การใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลว

การศึกษาเกี่ยวกับการไหลเวียนของโลหิตและการศึกษาแบบควบคุมโดยดูการออกกำลังกายในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลว (NYHA class II-IV) พบว่า amlodipine ไม่ทำให้อาการทางคลินิกเลวลง โดยอาศัยการวัดจาก exercise tolerance, left ventricular ejection fraction และ อาการที่แสดงทางคลินิกประกอบ

ในการศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก (PRAISE study) เพื่อประเมินผลของ amlodipine ในผู้ป่วยที่มีหัวใจ

ล้มเหลวระดับ NYHA class III-IV โดยผู้ป่วยได้รับยา digoxin ยาขับปัสสาวะ และ ACE inhibitors ร่วมด้วย พบว่า amlodipine ไม่ไปเพิ่ม “ความเสี่ยงต่อการสูญเสียชีวิต” หรือ “ความเสี่ยงร่วมของการสูญเสียชีวิตและความเจ็บป่วย” ในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวเหล่านี้

การศึกษาติดตามการใช้ยา amlodipine ในผู้ป่วยระยะยาวโดยมี placebo เป็นตัวควบคุม (PRAISE-2) ในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจล้มเหลว NYHA class III-IV โดยไม่มีอาการทางคลินิกหรือหลักฐานที่บ่งชี้ว่ามีโรคหัวใจขาดเลือดอยู่แต่เดิม ผู้ป่วยได้รับยาต้าน ACE, digitalis และยาขับปัสสาวะในขนาดคงที่ พบว่า amlodipine ไม่มีผลต่ออัตราการตายรวมหรืออัตราการตายเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันที่ได้รับยา amlodipine มีรายงานการเกิดน้ำท่วมปอด (pulmonary edema) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ทั้ง ๆ ที่อุบัติการณ์หัวใจล้มเหลวที่เลวลงกว่าเดิมเมื่อเทียบกับ placebo ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

การใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 6 ถึง 17 ปี)
มีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยา amlodipine ในผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ถึง 17 ปีที่มีความดันโลหิตสูง โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างและปกปิดฉลากทั้งสองทาง โดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุมระยะเวลา 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยเด็กที่มีความดันโลหิตสูง 268 ราย ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการสุ่มตัวอย่างให้ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine 2.5 มก. หนึ่งกลุ่ม หรือ 5 มก. อีกหนึ่งกลุ่ม เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และหลังจากนั้นได้รับการสุ่มตัวอย่างให้ได้รับยา amlodipine 2.5 มก. หรือ 5 มก. ต่อไปหรือได้ยาหลอกอีก 4 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าความดันโลหิตพื้นฐานแล้วการรักษาด้วย amlodipine 5 มก. วันละครั้ง มีผลลดความดันโลหิตค่าบน (systolic) และค่าล่าง (diastolic) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อมีการหักผลจากยาหลอกออกไป (placebo-adjusted) ประมาณว่าความดันโลหิตค่าบนวัดในท่านั่งลดลงโดยเฉลี่ย 5.0 มม.ปรอท สำหรับ amlodipine ขนาด 5 มก. และ 3.3 มม.ปรอท สำหรับ amlodipine ขนาด 2.5 มก. การวิเคราะห์กลุ่มย่อยบ่งชี้ว่าประสิทธิภาพการรักษาในผู้ป่วยเด็กอายุน้อย คืออายุระหว่าง 6 ถึง 13 ปี ได้ผลเท่ากับผู้ป่วยเด็กที่มีอายุมากกว่า คืออายุระหว่าง 14 ถึง 17 ปี

เภสัชพลศาสตร์ของ Atorvastatin
atorvastatin เป็นสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase แบบเฉพาะเจาะจงและแข่งขัน เอนไซม์นี้ควบคุมอัตราเปลี่ยน HMG-CoA ไปเป็น mevalonate ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของสาร sterols ทั้งหลาย รวมทั้งโคเลสเตอรอล ในผู้ป่วยที่เป็น homozygous และ heterozygous FH, non-familial hypercholesterolemia และ mixed dyslipidemia atorvastatin ลดระดับโคเลสเตอรอลรวม, LDL-C และ apo B นอกจากนี้ atorvastatin ยังลดระดับ lipoprotein cholesterol ที่มีความหนาแน่นต่ำมาก (very-low-density lipoprotein cholesterol; VLDL-C) และไตรกลีเซอไรด์ และเพิ่ม HDL-C ในระดับต่างๆ กัน

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

atorvastatin ลดการผลิต LDL และปริมาณของอนุ LDL atorvastatin ไปเพิ่ม LDL receptor activity อย่างมากและดำรงการเพิ่มนี้ไว้ร่วมไปกับการเปลี่ยนแปลงคุณภาพในทางที่ดีขึ้นของอนุ LDL ในกระแสโลหิต atorvastatin มีประสิทธิภาพในการลด LDL ของผู้ป่วยในภาวะ homozygous FH ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ตามปกติจะไม่ตอบสนองต่อยาลดไขมัน

atorvastatin และเมตาบอไลท์บางตัวของ atorvastatin มีฤทธิ์ทางยาในมนุษย์ atorvastatin ออกฤทธิ์ที่ตับเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งตับเป็นแหล่งสำคัญในการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลและการกำจัด LDL การลดระดับ LDL-C จะสัมพันธ์กับขนาดยามากกว่าความเข้มข้นของยาในร่างกาย การให้ขนาดยาในผู้ป่วยแต่ละรายควรอาศัยพื้นฐานการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา)

ในงานวิจัยการตอบสนองต่อขนาดยาพบว่า atorvastatin (10-80 มิลลิกรัม) ช่วยลดระดับโคเลสเตอรอลรวม (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apo B (34%-50%) และไตรกลีเซอไรด์(14%-33%) ผลดังกล่าวเกิดขึ้นอย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วย heterozygous FH, non-familial forms of hypercholesterolemia และ mixed hyperlipidemia รวมทั้ง ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่ง insulin

ในผู้ป่วยที่มีแต่ภาวะ hypertriglyceridemia อย่างเดียว atorvastatin ยังช่วยลดระดับโคเลสเตอรอลรวม LDL-C, VLDL-C, apo B, ไตรกลีเซอไรด์ 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 IIa และ IIb ที่ให้ atorvastatin 10 - 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 Chlolesterol Lowering) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม ปกปิดฉลากทั้งสองทางในหลายสถาบัน 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 โคเลสเตอรอลรวม HDL-C และไตรกลีเซอไรด์ 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 ลดอัตราเสี่ยงของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจมีเลือดและออกซิเจนไปเลี้ยงไม่เพียงพอและการตายได้อย่างมีนัยสำคัญ คือลดลง 16% ลดอัตราเสี่ยงของการต้องรับกลับเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลเพราะมีอาการเจ็บหน้าอกเนื่องจากเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจไม่เพียงพอที่มีหลักฐานยืนยันว่ากล้ามเนื้อหัวใจมีเลือดและออกซิเจนไปเลี้ยงไม่เพียงพอลงอย่างมีนัยสำคัญ คือ 26% atorvastatin ลดอัตราการเสี่ยงในการเกิด ischemic events และการตายได้เท่าเทียมกันในทุกระดับค่าพื้นฐานของ LDL-C นอกจากนั้น atorvastatin ยังลดอัตราการเสี่ยงของการเกิด ischemic events และการตายได้เท่าเทียมกันได้ในระหว่างผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายชนิด non- Q wave และ unstable angina ในระหว่างผู้ป่วยชายและหญิง และในระหว่างผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี และมากกว่า 65 ปี

การป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด

ผลของยา atorvastatin ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิตได้กล่าวไว้ในหัวข้อการศึกษาทางคลินิกของการให้ยา amlodipine และ atorvastatin ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงและระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)

Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (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.) นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งหมดมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ปัจจัยดังต่อไปนี้: ความดันโลหิตสูง สูบบุหรี่ เบาหวานขึ้นจอตา microalbuminuria หรือ macroalbuminuria

การศึกษาในหลายสถาบันแบบสุ่มตัวอย่าง ปกปิดฉลากทั้งสองทางและมียาหลอกเป็นตัวควบคุมนี้ผู้ป่วยได้รับยา atorvastatin 10 มก. วันละครั้ง (จำนวน 1428 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 1410 ราย) ค่า มัธยฐานของระยะเวลาที่ติดตาม (median) 3.9 ปี แต่ได้ยุติการศึกษาเร็วกว่าเวลาที่กำหนด 2 ปี เนื่องจากผลการรักษาด้วยยา atorvastatin ได้บรรลุตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมายที่กำหนดไว้ด้านประสิทธิผล

ผลของ atorvastatin ในการลด absolute และ relative risk reduction ดังแสดงในตารางข้างล่างต่อไปนี้

เหตุการณ์	Relative Risk Reduction (เปอร์เซ็นต์)	จำนวนของ events (atorvastatin: ยาหลอก)	ค่า p
cardiovascular events หลัก (โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดอย่างเฉียบพลัน (AMI) ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงชีวิต silent MI การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างเฉียบพลัน (acute CHD death), unstable angina, CABG, PTCA, revascularization, stoke)	37	83:127	0.0010
โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดอย่างเฉียบพลันซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต 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 หรือ ระดับ LDL-C พื้นฐานของผู้ป่วย

การลดลงของ relative risk ของการเสียชีวิต 27% จัดว่า (82 ราย เสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เปรียบเทียบกับ 61 ราย เสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา) มีนัยสำคัญอย่างก้ำกึ่งทางสถิติ (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 (coronary heart disease) โดยการตรวจด้วย intravascular ultrasound (IVUS) ระหว่างการเอ็กซเรย์เส้นเลือดหลังฉีดสี (angiography) การศึกษาทาง

คลินิกนี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่ควบคุม 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 พบว่าการเปลี่ยนแปลงของ atorvastatin มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.02)

ในกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin ค่า LDL-C ลดลงมีค่าเฉลี่ยที่ 2.04 มิลลิโมล/ลิตร ± 0.8 (78.9 มก./ดล. ± 30) จากค่าพื้นฐาน 3.89 มิลลิโมล/ลิตร ± 0.7 (150 มก./ดล. ± 28) และกลุ่มที่ได้รับ pravastatin ค่า LDL-C ลดลงมีค่าเฉลี่ยที่ 2.85 มิลลิโมล/ลิตร ± 0.7 (110 มก./ดล. ± 26) จากค่าพื้นฐาน 3.89 มิลลิโมล/ลิตร ± 0.7 (150 มก./ดล. ± 26) (p<0.0001) atorvastatin ยังลดโคเลสเตอรอลรวมเฉลี่ยอย่างมีนัยสำคัญถึง 34.1% (pravastatin: -18.4%, p<0.0001) ลดระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย 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 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 (TIA) 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% เทียบกับ ยาหลอก 274/2366, 11.6%, p=0.01) และเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออก (55/2365, 2.3% เทียบกับ ยาหลอก 33/2366, 1.4%, p=0.02) อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออกซึ่งถึงแก่ชีวิตไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (17 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 18 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ atorvastatin 80 มก. สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular events ในผู้ป่วยทุกกลุ่ม ยกเว้นผู้ป่วยที่ขณะเข้าร่วมการศึกษาเป็นโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออก และมีการเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออก (7 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) ซึ่งจำนวนเหตุการณ์น้อยเกินไปที่จะมองเห็นความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับ

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) อุบัติการณ์โดยรวมของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์และเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ร้ายแรงไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม

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. หลังจากเข้าร่วมการศึกษาแบบเปิดฉลาก ในช่วงนำร่องด้วย 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, TC, 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. ตามลำดับ ระหว่างการรักษาด้วย 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 MCVE อย่างมีนัยสำคัญ (434 เหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin 80 มก./วัน เทียบกับ 548 เหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin 10 มก./วัน) คิดเป็นการลดความเสี่ยงสัมพันธ์ (relative risk reduction) 22%

atorvastatin 80 มก. ลดความเสี่ยงต่อไปนี้ได้อย่างมีนัยสำคัญ

ตัววัดที่ใช้ประเมิน (Endpoint) ที่มีนัยสำคัญ	**Atorvastatin 10 มก. (จำนวน 5006 ราย)**		**Atorvastatin 80มก. (จำนวน 4995 ราย)**		**HR[a] (95%CI)**
ตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย (Primary Endpoints)*	จำนวน	(%)	จำนวน	(%)	
ตัววัดที่ใช้ประเมินเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญครั้งแรก	548	10.9	434	8.7	0.78 (0.69, 0.89)
องค์ประกอบของตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย					
โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (MI) ซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิตและไม่เกี่ยวกับการทำหัตถการ	308	6.2	243	4.9	0.78 (0.66, 0.93)
โรคหลอดเลือดสมอง (ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต)	155	3.1	117	2.3	0.75 (0.59, 0.96)
ตัววัดรองที่ใช้ประเมินเป้าหมาย**					
การเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากหัวใจล้มเหลว (CHF) ครั้งแรก	164	3.3	122	2.4	0.74 (0.59, 0.94)
CABG ครั้งแรก หรือ coronary revascularization procedure อื่น[b]	904	18.1	667	13.4	0.72 (0.65, 0.80)
มีเอกสารรับรองว่าเป็น angina [b] ครั้งแรก	615	12.3	545	10.9	0.88 (0.79, 0.99)

[a] Atorvastatin 80 มก.: atorvastatin 10 มก.

[b] องค์ประกอบของตัววัดรองที่ใช้ประเมินเป้าหมายอื่น

* ตัววัดที่ใช้ประเมินหลักเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (MCVE) = การเสียชีวิตเนื่องจากโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต resuscitated cardiac arrest และโรคหลอดเลือดสมอง (ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต)

** ตัววัดรองที่ใช้ประเมินเป้าหมายซึ่งไม่รวมอยู่ในตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย

HR=hazard ratio; CI=confidence interval; MI=myocardial infarction; CHF=congestive heart failure; CABG=coronary artery bypass graft

ไม่ได้ปรับช่วงความเชื่อมั่น (confidence intervals) สำหรับการเปรียบเทียบหลาย ๆ อย่าง สำหรับตัววัดรองที่ใช้ประเมินเป้าหมาย

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 8,888 รายที่มีอายุไม่เกิน 80 ปี และมีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ เพื่อประเมินว่าการรักษาด้วย atorvastatin 80 มก./วัน เทียบกับการรักษาด้วย simvastatin 20 มก./วัน ถึง 40 มก./วัน สามารถลดความเสี่ยงเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือไม่ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จากการสุ่มตัวอย่าง เป็นเพศชาย (81%) ผิวขาว (99%) มีอายุเฉลี่ย 61.7 ปี และตอนที่ได้รับการสุ่ม มี LDL-C เฉลี่ย 121.5 มก./ดล.; 76% ของอาสาสมัครได้รับการรักษาด้วย statin อยู่แล้ว ในการศึกษาก้าวหน้าแบบสุ่มตัวอย่าง เปิดฉลาก ปิดตัววัดที่ใช้ประเมิน (PROBE) ที่ไม่มีช่วงนำร่อง มีค่ามัธยฐานในการติดตามอาสาสมัครนาน 4.8 ปี ค่าเฉลี่ยของระดับ LDL-C, TC, TG, HDL และ non-HDL cholesterol ที่สัปดาห์ที่ 12 คือ 78 มก./ดล., 145 มก./ดล., 115 มก./ดล., 45 มก./ดล. และ 100 มก./ดล. ตามลำดับ ระหว่างการรักษาด้วย atorvastatin 80 มก. และ 105 มก./ดล., 179 มก./ดล., 142 มก./ดล., 47 มก./ดล. และ 132 มก./ดล. ตามลำดับ ระหว่างการรักษาด้วย simvastatin 20 มก. ถึง 40 มก.

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาสำหรับตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย อัตราการเกิด first major coronary event (โรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิต โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต และ resuscitated cardiac arrest): 411 (9.3%) ในกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin 80 มก./วัน เทียบกับ 463 (10.4%) ในกลุ่มที่ได้รับ simvastatin 20 มก./วัน ถึง 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./วัน ถึง 40 มก./วัน สัดส่วนของอาสาสมัครที่เสียชีวิตเนื่องจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและไม่ใช่จากโรคหัวใจและหลอดเลือด 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 เป็นระยะเวลานานถึง 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 ดูผลการศึกษาฉบับสมบูรณ์ในตารางที่ 2 ที่แสดงไว้ด้านล่าง

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

ตารางที่ 2. 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.)#
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; “เดือนที่ 36/ET” รวมทั้งข้อมูลการเข้าพบเพื่อรับการประเมินครั้งสุดท้ายของอาสาสมัครที่ยุติการเข้าร่วมก่อนระยะเวลา 36 เดือนตามที่ได้กำหนดไว้และข้อมูลตลอด 36 เดือนเต็มของอาสาสมัครที่เข้าร่วมครบระยะเวลา 36 เดือน; “*” = เดือนที่ 30 N สำหรับตัวบ่งชี้นี้คือ 207; “**” = ค่าตั้งต้นของ N สำหรับพารามิเตอร์นี้คือ 270; “***” = เดือนที่ 36/ET N สำหรับตัวบ่งชี้นี้คือ 243; “#” =g/L สำหรับ Apo B

ในการศึกษาแบบปกปิดฉลากทั้งสองทางและมียาหลอกเป็นตัวควบคุม ตามด้วยช่วงการศึกษาแบบเปิดฉลาก ในเด็กหญิงที่มีประจำเดือนแล้วและเด็กชาย อายุ 10 ถึง 17 ปี (อายุเฉลี่ย 14.1 ปี) จำนวน 187 คน ที่ป่วยเป็น heterozygous FH หรือ hypercholesterolemia อย่างรุนแรง เพื่อสุ่มให้ยา 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 FH 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 สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลรวม, LDL-C, ไตรกลีเซอไรด์ และ apo B ในพลาสมาได้อย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 26 สัปดาห์ของช่วงการปกปิดฉลาก (ดู ตารางข้างล่าง)

ผลการลดไขมันของ Atorvastatin ในวัยรุ่นชายและหญิงที่ป่วยเป็นโรค Heterozygous Familial Hypercholesterolemia หรือ Hypercholesterolemia อย่างรุนแรง
(เปอร์เซ็นต์เฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ตัววัดที่ใช้ประเมิน (endpoint) ในการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ Intention-to-Treat)

ชนิดยา	จำนวนผู้ป่วย	โคเลสเตอรอลรวม[a]	LDL-C[b]	HDL-C[c]	TG[d]	Apo B[e]
ยาหลอก	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
atorvastatin	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

[a] Total cholesterol

[b] Low density lipoprotein cholesterol

[c] high density lipoprotein cholesterol

[d] Total glycerides

[e] Apolipoprotein-B

ช่วงการศึกษาแบบปกปิดฉลากทั้งสองข้าง 26 สัปดาห์นี้พบว่ากลุ่มที่ได้ยา atorvastatin ค่า LDL-C เฉลี่ยที่ได้เท่ากับ 130.7 มก./ดล. (ช่วงระหว่าง 70.0 – 242.0 มก./ดล.) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งเท่ากับ 228.5 มก./ดล. (ช่วงระหว่าง 152.0 ถึง 385.0 มก./ดล.) ในการศึกษาระยะเวลา 1 ปีนี้ ไม่พบผลต่อการเจริญเติบโตหรือการเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางเพศในเด็กชายหรือรอบการมีประจำเดือนในเด็กหญิง

การศึกษาแบบเปิดฉลากเป็นระยะเวลา 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 ในผู้ป่วยที่มีการปรับเพิ่มขนาดยาเป็นสองเท่านั้น พบว่าค่าดังกล่าวลดลงเพิ่มขึ้นภายใน 2 สัปดาห์ ซึ่งเป็นการประเมินผลครั้งแรกหลังปรับเพิ่มขนาดยา ค่าเฉลี่ยของร้อยละของการลดลงในตัวบ่งชี้ด้านไขมันมีความใกล้เคียงกันในกลุ่มประชากรทั้งสองกลุ่ม ไม่ว่าผู้ป่วยจะยังคงได้รับยาที่ขนาดเริ่มต้นหรือเพิ่มเป็นสองเท่าของขนาดเริ่มต้นแล้วก็ตาม โดยเฉลี่ยแล้ว เมื่อถึงสัปดาห์ที่ 8 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C และ TC จากค่าตั้งต้นอยู่ที่ประมาณ 40% และ 30% ตามลำดับในทุกระดับของการสัมผัสยา

ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิผลระยะยาวของการรักษาด้วย atorvastatin ในวัยเด็กเพื่อลดอัตราการเป็นโรคและอัตราการตายในวัยผู้ใหญ่

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์และเมตาบอลิซึม

<u>การดูดซึม</u>

<u>การศึกษาโดยใช้ยา Amlodipine/Atorvastatin</u>

หลังจากการรับประทาน amlodipine/atorvastatin พบความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงอย่างเด่นชัด 2 จุด (peak) peak แรกพบภายใน 1 ถึง 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยาเป็นของ atorvastatin peak ที่สองพบระหว่าง 6 ถึง 12 ชั่วโมงหลังรับประทานเป็นของ amlodipine อัตราและปริมาณการดูดซึม (bioavailability) ของ amlodipine และ atorvastatin ซึ่งเป็นส่วนประกอบของยา amlodipine/atorvastatin ไม่แตกต่างจาก bioavailability ของ amlodipine และ atorvastatin จากการรับประทานร่วมกันของยาเม็ด amlodipine และ atorvastatin ซึ่งประเมินจากส่วนของตัวยา amlodipine C_{max} มีค่า 101% (90% CI: 98, 104) และ AUC มีค่า 100% (90% CI: 97,103) และส่วนของ atorvastatin C_{max} มีค่า 94% (90% CI: 85, 104) และ AUC มีค่า 105% (90% CI: 99, 111) ตามลำดับ

อาหารไม่มีผลต่อ bioavailability ของส่วนของตัวยา amlodipine ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ amlodipine/atorvastatin โดยประเมินจาก C_{max} มีค่า 105% (90% CI:99, 111) และ AUC มีค่า 101% (90% CI: 97, 105) เมื่อรับประทานอาหารเทียบเท่ากับช่วงเวลาอดอาหาร ทั้งๆ ที่อาหารลดอัตราการดูดซึมและปริมาณการดูดซึมของ atorvastatin ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ amlodipine/atorvastatin ประมาณ 32% และ 11% ตามลำดับ ซึ่งประเมินจาก C_{max} มีค่า 68% (90% CI: 60, 79) และ AUC มีค่า 89% (90% CI: 83, 95) เทียบกับช่วงเวลาอดอาหาร ในการรักษาที่ให้ atorvastatin อย่างเดียว พบความเข้มข้นของยาในพลาสมาลดลงในภาวะรับประทานอาหารเช่นเดียวกัน โดยไม่มีผลต่อการลดระดับ LDL-C (ดูข้างล่าง)

<u>การศึกษาโดยใช้ยา Amlodipine</u>

amlodipine ถูกดูดซึมได้ดีหลังจากรับประทานในขนาดที่ใช้รักษา โดยระดับยาขึ้นถึงสูงสุดระหว่าง 6-12 ชั่วโมงหลังจากให้ยา ค่า absolute bioavailability ประมาณกันว่าอยู่ระหว่าง 64-80% มีปริมาตรการกระจายตัวประมาณ 21 ลิตร/กก. การศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่าประมาณ 97.5% ของ amlodipine ที่ไหลเวียนในกระแสโลหิตจับกับโปรตีนในพลาสมา

อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา amlodipine

<u>การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin</u>

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 พร้อมกับอาหารหรือไม่ก็ตาม ถ้าให้ยาตอนเย็นจะมีระดับความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาต่ำกว่าเมื่อให้ตอนเช้า (ประมาณ 30% ตามการประเมินโดย C_{max} และ AUC) อย่างไรก็ตาม ผลการลดระดับของ LDL-C เหมือนกันไม่ว่าจะให้ยาตอนไหนก็ตาม (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา)

<u>การกระจายตัว</u>

<u>การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin</u>

ปริมาตรการกระจายโดยเฉลี่ยของ atorvastatin อยู่ที่ประมาณ 381 ลิตร มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 98 ของ atorvastatin จับกับพลาสมาโปรตีน อัตราส่วนเม็ดเลือดแดง/ พลาสมาอยู่ที่ประมาณ 0.25 ซึ่งบ่งชี้ว่ายาเข้าสู่เม็ดเลือดแดงได้ไม่ดี

<u>เมตาบอลิซึมและการขับถ่าย</u>

<u>การศึกษาโดยใช้ยา Amlodipine</u>

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาออกจากพลาสมายาวนานประมาณ 35 ถึง 50 ชั่วโมง และสอดคล้องกับการให้วันละครั้งเดียว ยาจะขึ้นถึงระดับคงที่ (steady state) ในพลาสมาภายหลังการให้ยาติดต่อกัน 7 ถึง 8 วัน amlodipine ส่วนใหญ่ถูกทำลายที่ตับเป็นเมตาบอไลท์ที่ไม่มีฤทธิ์โดย 10% อยู่ในรูปเดิม และ 60% ของเมตาบอไลท์ถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะ

การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin

atorvastatin ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอไลซ์เป็น ortho- และ parahydroxylated derivatives และผลิตผลของ 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 cytochrome P 450 3A4 ในตับต่อเมตาบอลิซึมของ atorvastatin ซึ่งสอดคล้องกับความเข้มข้นของ atorvastatin ที่เพิ่มขึ้นในพลาสมาของมนุษย์หลังให้ร่วมกับ erythromycin ซึ่งเป็นสารยับยั้งไอโซเอนไซม์นี้ การศึกษาในห้องปฏิบัติการ ยังบ่งชี้ว่า atorvastatin เป็นสารยับยั้ง cytochrome P 450 3A4 อย่างอ่อน ถ้าให้ atorvastatin ร่วมกับ terfenadine ซึ่งเป็นสารที่เมตาบอไลซ์ โดย cytochrome P 450 3A4 เป็นหลัก จะไม่มีผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญต่อระดับความเข้มข้นของ terfenadine ในพลาสมา ดังนั้นจึงไม่น่าที่ atorvastatin จะเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ cytochrome P 450 3A4 substrates อื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น) ในสัตว์ทดลอง ortho-hydroxy metabolite จะผ่านเข้าสู่กระบวนการ glucuronidation ต่อไป

Atorvastatin และสารเมตาบอไลท์ของมันจะถูกขับถ่ายออกทางน้ำดีเป็นหลัก 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 เมตาบอไลท์ของ atorvastatin เป็นสารตั้งต้นของ OATP1B1 นอกจากนั้นยังพบว่า atorvastatin เป็นสารตั้งต้นของตัวขนส่งสารออกนอกเซลล์ (efflux transporters) MDR1 และ BCRP ซึ่งอาจจำกัดการดูดซึมของลำไส้เล็ก รวมถึงการขับถ่าย atorvastatin ทางน้ำดี

ประชาชนกลุ่มพิเศษ

ตับเสื่อม

การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin

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

ไตเสื่อม ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา

การศึกษาโดยใช้ยา Amlodipine

การเปลี่ยนแปลงของความเข้มข้นของ amlodipine ในพลาสมาไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะการทำงานของไตบกพร่อง amlodipine ไม่ถูกกำจัดโดยการล้างไตผ่านไตเทียม (not dialyzable)

การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin

โรคไตไม่มีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาหรือผลต่อการลดไขมันของ atorvastatin ดังนั้นผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

เพศ

การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin

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

กลุ่มผู้สูงอายุ

การศึกษาโดยใช้ยา Amlodipine

เวลาที่ใช้ในการขึ้นสู่ระดับสูงสุดของ amlodipine ในพลาสมาคล้ายคลึงกันระหว่างผู้สูงอายุและหนุ่มสาว การกำจัด amlodipine ในผู้ป่วยสูงอายุมีแนวโน้มจะลดลงมีผลให้ค่าพื้นที่ใต้กราฟเพิ่มขึ้นและค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาเพิ่มขึ้น ซึ่งการเพิ่มขึ้นของพื้นที่ใต้กราฟและค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) เป็นไปตามที่คาดไว้สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มวัยที่ศึกษา ผู้สูงอายุและหนุ่มสาวมีความทนยาได้ดีเท่ากัน เมื่อให้ amlodipine ในขนาดยาที่เท่ากัน

การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin

ความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาของผู้สูงอายุที่มีสุขภาพดี (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีขึ้นไป) จะสูงกว่าคนในวัยหนุ่มสาว (ประมาณ 40% สำหรับ C_{max} และ 30% สำหรับ AUC) จากการศึกษา ACCESS ที่มุ่งเน้นการประเมินผลการถึงเป้าหมายการรักษาตามแนวทาง NCEP ในผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งการศึกษานี้ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 65 ปี จำนวน 1,087 ราย อายุสูงกว่า 65 ปี จำนวน 815 ราย และอายุสูงกว่า 75 ปี จำนวน 185 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลหรือการบรรลุเป้าหมายการรักษาไขมันระหว่างผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยทั่วไป

ในเด็ก

<u>การศึกษาโดยใช้ยา Amlodipine</u>

การศึกษาทางคลินิกแบบระยะยาวในผู้ป่วยเด็กอายุ 12 เดือนถึงน้อยกว่าหรือเท่ากับ 17 ปี ที่มีความดันโลหิตสูง 73 ราย โดยได้รับขนาดยา amlodipine เฉลี่ยต่อวัน เท่ากับ 0.17 มก./กก. พบว่าการกำจัดยาในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก 45 กก. ค่ามัธยฐาน (median) คือ 23.7 ลิตร/ชั่วโมง และ 17.6 ลิตร/ชั่วโมง ในชายและหญิงตามลำดับ ซึ่งอยู่ในช่วงเดียวกันกับค่าโดยประมาณที่เคยตีพิมพ์คือ 24.8 ลิตร/ชั่วโมงในผู้ใหญ่น้ำหนัก 70 กก. ค่าเฉลี่ยโดยประมาณของปริมาตรการกระจายยาในผู้ป่วย 45 กก. คือ 1130 ลิตร (25.11 ลิตร/กก.) พบว่ามีการคงการควบคุมความดันโลหิตตลอดช่วง 24 ชั่วโมงระหว่างมื้อยา โดยมีความแตกต่างเล็กน้อยระหว่างค่าความดันโลหิตขณะระดับยาสูงสุด (peak) และขณะระดับยาต่ำสุด (trough) ตลอดช่วงการให้ยา 24 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับผลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ใหญ่ที่ผ่านมา ค่าบ่งชี้ในการศึกษานี้แสดงว่าการให้ยาวันละครั้งเป็นการให้ที่เหมาะสม

<u>ในการศึกษายา atorvastatin</u>

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

อันตรกิริยาระหว่างยา

<u>การศึกษาโดยใช้ยา atorvastatin</u>

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

ผลของยาที่ให้ร่วมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ atorvastatin

ยาที่ให้ร่วมและขนาดการรักษา	**ยา Atorvastatin**		
	ขนาดยา (มก.)	**อัตราส่วนของ AUC[&]**	**อัตราส่วนของ C_{max}[&]**
#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 เป็นเวลา 7 วัน	10 มก. ครั้งเดียว	9.4	8.6
#Glecaprevir 400 มก. วันละครั้ง/Pibrentasvir 120 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน	10 มก. วันละครั้ง 7 วัน	8.3	22.0
#Telaprevir 750 มก. ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 10 วัน	20 มก. ครั้งเดียว	7.9	10.6
#Elbasvir 50 มก. วันละครั้ง/grazoprevir 200 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 13 วัน	10 กก. ครั้งเดียว	1.95	4.3
# Boceprevir 800 มก. วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	2.3	2.7
#Simeprevir 150 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 10 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	2.12	1.70
#Lopinavir 400 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน	20 มก. วันละครั้ง 4 วัน	5.9	4.7
# ‡Saquinavir 400 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 400 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 15 วัน	40 มก. วันละครั้ง 4 วัน	3.9	4.3
#Clarithromycin 500 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 9 วัน	80 มก. วันละครั้ง 8 วัน	4.5	5.4
#Darunavir 300 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 9 วัน	10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	3.4	2.2
#Itraconazole 200 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 4 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	3.3	1.20
#Letermovir 480 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 10 วัน	20 มก. ครั้งเดียว	3.29	2.17
#Fosamprenavir 700 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน	10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	2.5	2.8
#Fosamprenavir 1400 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน	10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	2.3	4.0
#Nelfinavir 1250 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน	10 มก. วันละครั้ง 28 วัน	1.74	2.2
#Grapefruit Juice, 240 มล. วันละครั้ง*	40 มก. ครั้งเดียว	1.37	1.16

ยาที่ให้ร่วมและขนาดการรักษา	**ยา Atorvastatin**		
	ขนาดยา (มก.)	**อัตราส่วนของ AUC[&]**	**อัตราส่วนของ C_{max}[&]**
Diltiazem 240 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 28 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	1.51	1.00
Erythromycin 500 มก. วันละ 4 ครั้ง[e] เป็นเวลา 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 เป็นเวลา 2 สัปดาห์	10 มก. วันละครั้ง 2 สัปดาห์	1.00	0.89
Colestipol 10 ก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 24 สัปดาห์	40 มก. วันละครั้ง 8 สัปดาห์	ไม่ปรากฏ	0.74**
Maalox TC® 30 มล. วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 17 วัน	10 มก. วันละครั้ง 15 วัน	0.66	0.67
Efavirenz 600 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 14 วัน	10 มก. 3 วัน	0.59	1.01
[#]Rifampin 600 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน (ให้ร่วมกัน) [†]	40 มก. ครั้งเดียว	1.12	2.9
[#]Rifampin 600 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 5 วัน (ให้ยาแยกกัน) [†]	40 มก. ครั้งเดียว	0.20	0.60
[#]Gemfibrozil 600 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	1.35	1.00
[#]Fenofibrate 160 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	1.03	1.02

[&] แสดงการรักษาตามอัตราส่วน (ยาที่ให้ร่วมและ atorvastatin เทียบกับ atorvastatin เพียงอย่างเดียว)

[#] ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา และ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น สำหรับนัยสำคัญทางคลินิก

* มีรายงานการเพิ่ม AUC ที่สูงกว่า (อัตราส่วนของ AUC ไม่เกิน 2.5) และ/หรือ C_{max} (อัตราส่วนของ C_{max} ไม่เกิน 1.71) จากการรับประทาน grapefruit จำนวนมากเกิน ($\geq$ 750 มล. - 1.2 ลิตรต่อวัน)

** คำนวณอัตราส่วนจากการเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจตัวอย่างเดียว 8-16 ชั่วโมงหลังรับประทานยา

[†] เนื่องจากกลไกอันตรกิริยา 2 อย่างของ rifampin แนะนำให้ให้ยา rifampin พร้อมกับยา atorvastatin เนื่องจากการให้ยา atorvastatin หลังจาก rifampin ช้าลง จะสัมพันธ์กับการลดลงของความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ

‡ ขนาดยา saquinavir/ritonavir ในการศึกษานี้ ไม่ใช่ขนาดยาทางคลินิก การเพิ่มขึ้นของการได้รับยา atorvastatin เมื่อใช้ทางคลินิกมีแนวโน้มจะสูงกว่าที่สังเกตได้ในการศึกษา ดังนั้นควรระมัดระวังและใช้ขนาดยาต่ำที่สุดเท่าที่จำเป็น

ผลของ atorvastatin ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้ร่วม

ยา Atorvastatin	ยาที่ให้ร่วมและขนาดการรักษา		
	ยา/ขนาดยา (มก.)	อัตราส่วนของ AUC[&]	อัตราส่วนของ C_{max}[&]
80 มก. วันละครั้ง 15 วัน	Antipyrine 600 มก. ครั้งเดียว	1.03	0.89
80 มก. วันละครั้ง 10 วัน	Digoxin 0.25 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 20 วัน[#]	1.15	1.20
40 มก. วันละครั้ง 22 วัน	Oral contraceptive วันละครั้ง เป็นเวลา 2 เดือน - norethindrone 1 มก. - ethinyl estradiol 35 ไมโครกรัม	 1.28 1.19	 1.23 1.30
10 มก. ครั้งเดียว	Tipranavir 500 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 200 มก. วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน	1.08	0.96
10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	Fosamprenavir 1400 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน	0.73	0.82
10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	Fosamprenavir 700 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน	0.99	0.94

[&] แสดงถึงการรักษาตามอัตราส่วน (ยาที่ให้ร่วมและ atorvastatin เทียบกับ atorvastatin เพียงอย่างเดียว)

[#] ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น สำหรับนัยสำคัญทางคลินิก

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก

การก่อมะเร็ง

<u>การศึกษาโดยใช้ยา Amlodipine</u>

จากการทดลองในหนู (mice และ rat) ที่ได้รับยา amlodipine ผสมในอาหาร เป็นเวลา 2 ปี โดยระดับความเข้มข้นของยาที่ได้รับต่อวัน คิดเป็น 0.5, 1.25 และ 2.5 มก./กก./วัน ไม่พบผลที่ก่อให้เกิดมะเร็ง ขนาดยาสูงสุดใกล้เคียงกับขนาดยาสูงสุดที่ mice ทนได้ แต่ไม่ได้สำหรับ rats (ขนาดยาสูงสุดสำหรับ mice จะใกล้เคียงกับขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ทางคลินิก (10 มก.) เมื่อคิดเป็น มก./ตารางเมตร ในขณะที่ rats จะเท่ากับ 2 เท่า* ของขนาดยาสูงสุดทางคลินิก)

* คิดต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วย 50 กก.

การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin

ในหนูทดลอง (rats) ไม่ปรากฏว่า atorvastatin ทำให้เป็นมะเร็ง ขนาดยาสูงสุดที่ใช้สูงกว่าขนาดสูงสุดที่ใช้ในมนุษย์ (80 มก.ต่อวัน) 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 ในกลุ่มเดียวกันนี้ที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกันล้วนก่อให้เกิดเนื้องอกในหนูทดลอง (mice และ rats) ที่ได้รับยาหลายหลายครั้งในขนาด 12 ถึง 125 เท่า ของขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ทางคลินิกของยาเหล่านั้น เมื่อคิดตามจำนวน มก./กก.ของน้ำหนักตัว

การกลายพันธุ์

การศึกษาโดยใช้ยา Amlodipine

จากการศึกษาถึงผลต่อการกลายพันธุ์ แสดงให้เห็นว่ายาไม่มีผลต่อการกลายพันธุ์ระดับยีนส์หรือโครโมโซม

การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin

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 phosphoribosyl transferase (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

การสืบพันธุ์บกพร่อง

การศึกษาโดยใช้ยา Amlodipine

ไม่พบผลต่อการเจริญพันธุ์ในหนู rats ที่ได้รับยา amlodipine (ก่อนผสมพันธุ์เป็นเวลา 64 วันในหนูตัวผู้ และ 14 วันในหนูตัวเมีย) เมื่อให้ขนาดยาสูงถึง 10 มก./กก./วัน (8 เท่า* ของขนาดยาสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในทางคลินิกคือ 10 มก. เมื่อคิดเป็น มก./ตารางเมตร)

* คิดต่อน้ำหนักตัวของผู้ป่วย 50 กก.

การศึกษาโดยใช้ยา Atorvastatin

ไม่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อการเจริญพันธุ์หรือการสืบพันธุ์ในหนูทดลอง (rats) เพศผู้ 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, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, pregelatinised starch, polysorbate 80, hydroxypropyl cellulose, purified water, colloidal silicon dioxide (anhydrous), magnesium stearate, opadry II white 85F28751 หรือ opadry II Blue 85F10919

6.2 ความไม่เข้ากัน

ไม่เกี่ยวข้อง

6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

6.4 การเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิ 15 องศาเซลเซียส ถึง 30 องศาเซลเซียส

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริศ (ประเทศไทย) จำกัด

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

1. ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร
2. ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับ
3. หากใช้ยานี้แล้วมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อน่อง หลังหรือตามตัว ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์
4. ควรตรวจการทำงานของตับก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา 6 และ 12 สัปดาห์ ผู้ที่ได้รับยานี้เป็นประจำ

ควรตรวจทุก 6 เดือน หรือตามคำแนะนำของแพทย์ หากระดับ transaminase สูงกว่า upper normal limit 3 เท่า ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์

5. ระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยา digoxin, warfarin เนื่องจากระดับยาเหล่านี้ในเลือดอาจสูงจนเกิดอันตรายได้
6. ความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ (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 ผู้ที่ติดสุราเรื้อรัง ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism) เป็นต้น
8. ระมัดระวังการใช้ยานี้ร่วมกับ colchicine โดยเฉพาะผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากมีความเสี่ยงเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ (myopathy) หรือ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)
9. การใช้ยานี้อาจเพิ่มความเสี่ยงทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้