

## 1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Atorvastatin Sandoz GmbH® (10 มก.)

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Atorvastatin Sandoz GmbH® (20 มก.)

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Atorvastatin Sandoz GmbH® (40 มก.)

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Atorvastatin Sandoz GmbH® (80 มก.)

## 2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Atorvastatin Sandoz GmbH® (10 มก.) ประกอบด้วย atorvastatin 10 มิลลิกรัมในรูปแบบ atorvastatin calcium trihydrate

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Atorvastatin Sandoz GmbH® (20 มก.) ประกอบด้วย atorvastatin 20 มิลลิกรัม ในรูปแบบ atorvastatin calcium trihydrate

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Atorvastatin Sandoz GmbH® (40 มก.) ประกอบด้วย atorvastatin 40 มิลลิกรัม ในรูปแบบ atorvastatin calcium trihydrate

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Atorvastatin Sandoz GmbH® (80 มก.) ประกอบด้วย atorvastatin 80 มิลลิกรัม ในรูปแบบ atorvastatin calcium trihydrate

สำหรับข้อมูลตัวยาไม่สำคัญทั้งหมด โปรดดูที่ตอนที่ 6.1

## 3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

Atorvastatin Sandoz GmbH® (10 มก): เม็ดรูปกลม นูนทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีขาวถึงขาวออก เหลือง มีตัวอักษร SN10 ด้านหนึ่ง อีกด้านหนึ่งเรียบ

Atorvastatin Sandoz GmbH® (20 มก): เม็ดรูปกลม นูนทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีขาวถึงขาวออก เหลือง มีตัวอักษร SN20 ด้านหนึ่ง อีกด้านหนึ่งเรียบ

Atorvastatin Sandoz GmbH® (40 มก): เม็ดรูปกลม นูนทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีขาวถึงขาวออก เหลือง มีตัวอักษร SN40 ด้านหนึ่ง อีกด้านหนึ่งเรียบ

Atorvastatin Sandoz GmbH® (80 มก): เม็ดรูปกลม นูนทั้งสองด้าน เคลือบฟิล์มสีขาวถึงขาวออก เหลือง มีตัวอักษร SN80 ด้านหนึ่ง อีกด้านหนึ่งเรียบ

## 4. คุณสมบัติทางคลินิก

### 4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

#### ภาวะไขมันในเลือดสูง (Hypercholesterolaemia)

ยา atorvastatin ใช้เป็นยาเสริมร่วมกับการควบคุมการรับประทานอาหารเพื่อลดไขมันจากการมีระดับคอเลสเตอรอลรวม (total-C), คอเลสเตอรอลชนิด low density lipoprotein (LDL-C), apolipoprotein -B และไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้นไปในผู้ใหญ่ วัยรุ่นและเด็กที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 10 ปีที่เป็น primary hypercholesterolaemia ทั้งชนิด familial hypercholesterolaemia (heterozygous variant) หรือ combined (mixed) hyperlipidaemia (ตามการจำแนกประเภทตามแบบของ Fredrickson ชนิด IIa และ IIb) ที่ไม่สามารถควบคุมได้ดีพอด้วยการควบคุมการรับประทานอาหารและวิธีการที่ไม่ได้ใช้ยาวิธีอื่น ๆ

ยา atorvastatin ยังมีข้อบ่งใช้ในการลดระดับ total-C และ LDL-C ในผู้ใหญ่ที่เป็น homozygous familial hypercholesterolaemia เพื่อเสริมการรักษาการลดไขมันด้วยวิธีอื่นๆ (เช่น LDL apheresis) หรือในกรณีที่ไม่สามารถให้การรักษาอื่น ๆ ดังกล่าวได้

### การป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

ใช้ป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดโดยใช้เสริมกับการลดปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ใน

ผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคดังกล่าวสูง (โปรดดูตอนที่

5.1)

### โรคไตเรื้อรัง

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มี estimated glomerular filtration rate (eGFR) ลดลงปานกลาง ยา atorvastatin มีข้อบ่งใช้เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกกว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคไตเรื้อรังซึ่งไม่ต้องล้างไต ยา atorvastatin มีข้อบ่งใช้เพื่อลดความเสี่ยงการเกิดเหตุการณ์หลักของโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงโรคหลอดเลือดสมอง

ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกกว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ และ/หรือ โรคเบาหวานร่วมกับ microalbuminuria ยา atorvastatin มีข้อบ่งใช้เพื่อลดอัตราการลดลงของ GFR และการลุกลามของโรคไตเรื้อรัง

### ผู้ป่วยเด็ก (อายุ 10 – 17 ปี)

ยา atorvastatin มีข้อบ่งใช้เป็นยาที่ใช้เสริมร่วมกับการควบคุมอาหารเพื่อลดระดับคอเลสเตอรอลรวม LDL-C และระดับ apo-B ในเด็กชายและเด็กหญิงที่มีประจำเดือนแล้ว อายุ 10 – 17 ปี ซึ่งป่วยเป็น heterozygous familial hypercholesterolemia ภายหลังจากการรักษาด้วยการควบคุมอาหารแล้ว ยังพบสิ่งต่อไปนี้

ระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 190 มก./ดล. หรือ

ระดับ LDL-C สูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มก./ดล. และ

- มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร หรือ
- ในผู้ป่วยเด็กที่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปัจจัย

## 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

### ขนาดยา

ก่อนการใช้ยา atorvastatin ผู้ป่วยควรได้รับอาหารที่มีมาตรฐานคอเลสเตอรอลต่ำ และควรรับประทานอาหารเช่นนี้ให้ต่อเนื่องในขณะที่ได้รับการรักษาด้วยยา atorvastatin

ควรปรับขนาดยาของผู้ป่วยเป็นรายบุคคลตามระดับ LDL-C พื้นฐาน ตามเป้าหมายของการรักษา และตามการตอบสนองของผู้ป่วย

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

ขนาดยาเริ่มต้นทั่วไปคือ 10 มก. วันละครั้ง ควรปรับขนาดยาเป็นช่วง ๆ ทุกๆ 4 สัปดาห์หรือนานกว่า ขนาดยาสูงสุดต่อวันคือ 80 มก.

### **Primary hypercholesterolaemia และ combined (mixed) hyperlipidemia**

ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะสามารถควบคุมระดับไขมันได้ด้วยยา atorvastatin ในขนาด 10 มก. ต่อวัน ผลการรักษาจะเห็นชัดเจนภายใน 2 สัปดาห์ และโดยทั่วไปมักให้ผลการรักษาสูงสุดภายใน 4 สัปดาห์ และจะยังคงผลการรักษาอยู่ได้ระหว่างการรักษาเป็นเวลานาน

### **Heterozygous familial hypercholesterolaemia**

ผู้ป่วยควรเริ่มใช้ยา atorvastatin ในขนาด 10 มก. ทุกวัน ควรให้และปรับขนาดยาเป็นรายบุคคล ทุก ๆ 4 สัปดาห์ได้จนถึง 40 มก. ทุกวัน หลังจากนั้น อาจเพิ่มขนาดยาเป็นขนาดสูงสุด 80 มก. ทุกวัน หรืออาจให้ยา atorvastatin 40 มก. ทุกวันร่วมกับยากลุ่ม bile acid sequestrant อย่างใดอย่างหนึ่งได้

### **Homozygous familial hypercholesterolemia**

มีข้อมูลการใช้ยาในกลุ่มนี้แต่เพียงจำกัดเท่านั้น  
ขนาดยา atorvastatin ในผู้ป่วยที่เป็น homozygous familial hypercholesterolaemia คือ 10 ถึง 80 มก. ทุกวัน (โปรดดูตอนที่ 5.1) ในผู้ป่วยเหล่านี้ ควรใช้ยา atorvastatin เป็นยาเสริมกับการรักษาการลดระดับไขมันด้วยวิธีอื่นๆ (เช่น LDL apheresis) หรือในกรณีที่ไม่สามารถให้การรักษาอื่น ๆ ดังกล่าวได้

### **การป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด**

ในการทดลองการป้องกันปฐมภูมิ (primary prevention) ขนาดยาที่ใช้คือ 10 มก. ต่อวัน และอาจจำเป็นต้องใช้ยาในขนาดสูงขึ้นเพื่อให้บรรลุถึงระดับ LDL-C ตามแนวทางการรักษาในปัจจุบัน

### **การใช้ยาในผู้ที่การทำงานของไตบกพร่อง**

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (โปรดดูตอนที่ 4.4)

### **การใช้ยาในผู้ที่การทำงานของตับบกพร่อง**

ควรใช้ยา atorvastatin กับผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องด้วยความระมัดระวัง (โปรดดูตอนที่ 4.4) ห้ามใช้ยา atorvastatin ในผู้ป่วยที่มีโรคของตับที่กำลังมีอาการอยู่ (โปรดดูตอนที่ 4.3)

### **การใช้ยาในผู้สูงอายุ**

ในขนาดยาที่แนะนำให้ใช้ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยานี้ในผู้สูงอายุ (อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป) คล้ายคลึงกับผลที่ได้จากประชากรทั่วไป

### **การใช้ยาในเด็ก**

#### **Hypercholesterolaemia**

การใช้ยาในเด็กควรทำโดยแพทย์ที่มีประสบการณ์การรักษาภาวะไขมันสูงในเลือดในเด็ก และผู้ป่วยควรได้รับการประเมินซ้ำอีกเป็นประจำสม่ำเสมอเพื่อประเมินความก้าวหน้าของการรักษา

สำหรับผู้ป่วยที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 10 ปี ขนาดยา atorvastatin เริ่มต้นที่แนะนำ คือ 10 มก. ต่อวันและค่อยๆ ปรับขนาดยาขึ้นจนถึง 20 มก.ต่อวัน ควรทำการปรับขนาดยาขึ้นอย่างช้าๆ ตามการตอบสนองเป็นรายบุคคล และความทนต่อยาของผู้ป่วยเด็ก ข้อมูลความปลอดภัยของการใช้นี้ในขนาดที่สูงกว่า 20 มก. ซึ่งคิดเป็นประมาณ 0.5 มก. ต่อ กก. ในผู้ป่วยเด็กยังมีอย่างจำกัด

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

ยังมีประสบการณ์การใช้ยานี้ในเด็กอายุระหว่าง 6-10 ปีอย่างจำกัด ห้ามใช้ยา atorvastatin ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 10 ปี ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีรูปแบบของกล้ามเนื้อ/ความแรงอื่นๆ ที่เหมาะสมมากกว่า

### วิธีการใช้ยา

Atorvastatin เป็นยารับประทาน โดยให้ยาตามขนาดยาวันละครั้งเดียว โดยสามารถให้ยาเวลาใดก็ได้ และสามารถให้ร่วมหรือไม่ร่วมกับอาหารก็ได้

### การใช้ยาร่วมกับยาอื่น

ในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบี elbasvir/grazoprevir หรือ letermovir สำหรับการป้องกันการติดเชื้อไซโตเมก้าโลไวรัส โดยใช้ยาร่วมกับ atorvastatin ขนาดยา atorvastatin ไม่ควรเกิน 20 มก.ต่อวัน

ไม่แนะนำให้ใช้ atorvastatin ในผู้ป่วยที่ได้รับยา letermovir ร่วมกับ ciclosporin

### 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยา atorvastatin ในผู้ป่วย

- ที่มีการแพ้ต่อยาสำคัญหรือตัวยาไม่สำคัญอื่นๆ
- ที่มีโรคตับที่กำลังมีอาการ หรือมีการเพิ่มของระดับเอนไซม์ transaminases ในซีรัมสูงกว่า 3 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติอยู่นานโดยไม่ทราบสาเหตุ
- ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตับอักเสบบี glecaprevir/pibrentasvir
- ในระหว่างการตั้งครรภ์ ขณะให้นมบุตร และในสตรีในวัยที่สามารถมีบุตรได้ซึ่งไม่ได้ใช้มาตรการการคุมกำเนิดที่เหมาะสม (โปรดดูตอนที่ 4.6)

### 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

#### ผลต่อดับ

ควรทดสอบการทำงานของตับก่อนการเริ่มรักษาและตรวจสอบเป็นระยะๆ หลังจากเริ่มใช้ยา ควรตรวจการทำงานของตับในผู้ป่วยที่เกิดอาการหรือสัญญาณที่บ่งบอกว่าเกิดความเสียหายที่ตับ ควรติดตามผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ transaminase สูงขึ้นจนกว่าความผิดปกติจะหายไป หากระดับเอนไซม์ transaminase มีค่าสูงมากกว่า 3 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติอยู่เป็นเวลานาน แนะนำให้ลดขนาดยา atorvastatin หรือหยุดยา (โปรดดูตอนที่ 4.8)

ควรใช้ยา atorvastatin ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่บริโภคแอลกอฮอล์ในปริมาณมากและ/หรือมีประวัติของการเป็นโรคตับ

#### Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)

ในการทดสอบหลังการวิเคราะห์ (post-hoc analysis) ในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยที่ไม่เคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีแต่เพิ่งเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือภาวะหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราวเมื่อไม่นานมานี้ พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะหลอดเลือดสมองแตกในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา atorvastatin ในขนาด 80 มก. สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก สังเกตได้ว่าความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นนั้นพบมากเป็นพิเศษกับผู้ป่วยที่เคยมีหลอดเลือดสมองแตกหรือ lacunar infarct มาก่อนในขณะที่มาเข้าร่วมการวิจัย สำหรับผู้ที่เคยเป็นหลอดเลือดสมองแตกหรือ lacunar infarct มาก่อน ยังไม่อาจชี้แจงน้ำหนักที่แน่ชัด

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

ระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์ที่จะได้รับจากการใช้ยา atorvastatin ในขนาด 80 มก. ดังนั้น ก่อน จะเริ่มการรักษาด้วยยา atorvastatin ควรพิจารณาถึงความเสี่ยงของภาวะหลอดเลือดสมองแตกที่อาจ เกิดขึ้นอย่างระมัดระวัง (โปรดดูตอนที่ 5.1)

### **ผลต่อกล้ามเนื้อลาย**

เช่นเดียวกับยายับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ชนิดอื่นๆ ยา atorvastatin อาจส่งผล กระทบต่อกล้ามเนื้อลายได้ในบางครั้ง และทำให้เกิดการปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออักเสบ และโรค กล้ามเนื้อ ซึ่งอาจเป็นรุนแรงจนถึงขั้นเกิด rhabdomyolysis ซึ่งเป็นภาวะที่อาจเสียชีวิตถึงแก่ ชีวิต โดยมีระดับของเอนไซม์ creatine kinase (CK) สูงขึ้นอย่างมาก (มากกว่าขีดจำกัดบนของค่าปกติ 10 เท่า) มีภาวะ myoglobinaemia ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะไตวายได้

พบรายงานได้น้อยมากของการเกิดภาวะ immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) ในระหว่างที่ทำการรักษาด้วยยากลุ่ม statin IMNM สามารถบอกอาการทางคลินิกได้โดยอาการกล้ามเนื้อ บริเวณใกล้ลำตัวอ่อนแรง และระดับเอนไซม์ serum creatine kinase เพิ่มขึ้น ซึ่งอาการจะคงอยู่แม้ว่าจะ หยุดการรักษาด้วยยากลุ่ม statin แล้ว

### **ก่อนการรักษา**

ควรสั่งจ่ายยา atorvastatin ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัจจัยนำในการเกิด rhabdomyolysis ควรตรวจวัดระดับของเอนไซม์ CK ก่อนการเริ่มรักษาด้วยยากลุ่ม statin ในสถานการณ์ ต่าง ๆ ต่อไปนี้

- มีความบกพร่องในการทำงานของไต
- มีภาวะ Hypothyroidism
- มีประวัติส่วนตัวและครอบครัวที่มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อจากกรรมพันธุ์
- มีประวัติการเกิดความเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อจากยากลุ่ม statin และ fibrate
- มีประวัติเป็นโรคตับ และ/หรือ มีการบริโภคแอลกอฮอล์ในปริมาณมาก
- ในผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 70 ปี) ควรพิจารณาถึงความจำเป็นของการตรวจวัดปริมาณ CK ดังกล่าวตามปัจจัยนำในการเกิด rhabdomyolysis ที่ผู้ป่วยมีอยู่
- ในสถานการณ์ที่อาจทำให้ระดับเอนไซม์นี้ในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้น เช่นการเกิดอันตรกิริยาต่อกัน (โปรดดูตอนที่ 4.5) และในประชากรกลุ่มพิเศษรวมถึงประชากรกลุ่มย่อยทางพันธุกรรมอื่นๆ (โปรดดูตอนที่ 5.2)

ในสถานการณ์ดังกล่าวข้างต้น ควรพิจารณาความเสี่ยงจากการรักษาเทียบกับประโยชน์ที่อาจจะได้รับ และ แนะนำให้มี การติดตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วยด้วย

ไม่ควรเริ่มใช้ยานี้ หากระดับเอนไซม์ CK สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (มากกว่า 5 เท่าของขีดจำกัดบน ของค่าปกติ) ณ เวลาพื้นฐาน

### **การวัดหาปริมาณ Creatine kinase**

ไม่ควรตรวจวัดหาปริมาณ CK หลังจากการออกกำลังกายอย่างหนักหรือในสถานการณ์อื่นๆ ที่อาจ เป็นสาเหตุทำให้ค่าระดับ CK เพิ่มสูงขึ้น เพราะจะทำให้การแปลผลทำได้ยาก หากระดับเอนไซม์ CK เพิ่ม สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ณ เวลาพื้นฐาน (มากกว่า 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) ควรตรวจวัดระดับ เอนไซม์อีกครั้งหลังจากนั้นภายในเวลา 5-7 วันเพื่อยืนยันผล

### **ขณะกำลังรับการรักษา**

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

-ผู้ป่วยต้องถูกขอให้รายงานอาการปวดกล้ามเนื้อ เป็นตะคริว หรือการอ่อนแรงในทันที โดยเฉพาะหากเกิดขึ้นร่วมกับการมีไข้หรือไม่สบาย

-หากอาการดังกล่าวเกิดขึ้นขณะที่ผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาด้วยยา atorvastatin ควรทำการวัดระดับเอนไซม์ CK หากระดับเอนไซม์มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (มากกว่า 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) ควรหยุดยา

-หากอาการทางกล้ามเนื้อเป็นรุนแรง และทำให้เกิดความไม่สบายในชีวิตประจำวันแม้ว่าระดับเอนไซม์ CK จะสูงขึ้นน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติก็ตาม ควรพิจารณาหยุดการรักษา

-หากอาการหายดีแล้วและระดับเอนไซม์ CK กลับสู่ค่าปกติแล้ว อาจพิจารณาให้ยา atorvastatin อีกครั้งหรือให้ยาอื่นในกลุ่ม statin ในขนาดที่ต่ำที่สุดได้และติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

-ต้องหยุดยา atorvastatin หากพบว่าระดับเอนไซม์ CK สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (มากกว่า 10 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) หรือหากได้รับการวินิจฉัยหรือสงสัยว่าเกิดภาวะ rhabdomyolysis

### **การรักษา ร่วมกับการใช้ผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ**

ความเสี่ยงของการเกิด rhabdomyolysis จะเพิ่มขึ้น หากให้ยา atorvastatin ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาบางประเภทที่อาจไปเพิ่มความเข้มข้นของยา atorvastatin ในพลาสมา เช่น ยาที่มีความแรงในการยับยั้ง CYP3A4 หรือโปรตีนขนส่ง (ได้แก่ ciclosporine, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, letermovir และ HIV protease inhibitors ได้แก่ ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir เป็นต้น) ความเสี่ยงของการเกิดโรคกล้ามเนื้ออาจเพิ่มขึ้นหากใช้ร่วมกับยา gemfibrozil หรืออนุพันธ์อื่นๆ ของ fibric acid, ยาด้านไวรัสสำหรับรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erythromycin, niacin หรือ ezetimibe หากทำได้ ควรพิจารณาการรักษาทางเลือกอื่นๆ (ที่ไม่เกิดอันตรกิริยาต่อกัน) แทนการใช้ผลิตภัณฑ์ยาดังกล่าวเหล่านี้

ในกรณีที่ต้องให้ผลิตภัณฑ์ยาเหล่านี้ร่วมกับให้ยา atorvastatin ควรพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาาร่วมกันในการรักษา หากผู้ป่วยได้รับผลิตภัณฑ์ยาที่ไปเพิ่มความเข้มข้นของยา atorvastatin ในพลาสมา แนะนำให้ใช้ขนาดยา atorvastatin สูงสุดที่ต่ำลง นอกจากนี้ ในกรณีใช้ยา atorvastatin ร่วมกับยาที่มีความแรงในการยับยั้ง CYP3A4 ควรพิจารณาขนาดยาเริ่มต้นของยา atorvastatin ที่ต่ำลง และแนะนำให้มีการติดตามอาการทางคลินิกในผู้ป่วยเหล่านี้ตามความเหมาะสม (โปรดดูตอนที่ 4.5)

ต้องไม่ให้ยา atorvastatin ร่วมกับยา fusidic acid ชนิดรับประทานหรือฉีด หรือภายใน 7 วัน หลังจากหยุดการรักษาด้วยยา fusidic acid ในผู้ป่วยที่ต้องใช้ยา fusidic acid ชนิดรับประทานหรือฉีด ควรหยุดการรักษาด้วยยา fusidic acid ในระหว่างรักษาด้วยยา atorvastatin มีรายงานการเกิด rhabdomyolysis (มีบางรายเสียชีวิต) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา fusidic acid และยากลุ่ม statins ร่วมกัน (โปรดดูตอนที่ 4.5) ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้พบแพทย์ทันที หากเกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวดหรือกดเจ็บ

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

อาจเริ่มการรักษาด้วยยากลุ่ม statin อีกครั้ง โดยเว้นระยะห่าง 7 วัน หลังจากได้รับยา fusidic acid ขนาดสุดท้าย

ในบางกรณีที่ต้องได้รับยา fusidic acid เป็นเวลานาน เช่น สำหรับอาการติดเชื้อรุนแรง ควรพิจารณาเป็นกรณีของความจำเป็นในการบริหารยา atorvastatin และ fusidic acid ร่วมกันและอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด

### **ประชากรเด็ก**

ไม่พบผลต่อการเจริญเติบโตและการพัฒนาทางเพศอย่างมีนัยสำคัญ ในการศึกษา 3 ปี โดยการประเมินภาพรวมของการเจริญวัยและการพัฒนา การประเมินความเปลี่ยนแปลงในวัยรุ่น และการวัดส่วนสูงและน้ำหนัก (โปรดดูตอนที่ 4.8)

### **ผู้ที่มีโรค interstitial lung disease**

พบมีรายงานการเกิด interstitial lung disease กรณีพิเศษที่ผิดปกติจากการใช้ยากลุ่ม statin บางชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับการรักษาด้วยยาเป็นระยะเวลานาน (โปรดดูตอนที่ 4.8) ลักษณะที่ปรากฏ ได้แก่ หายใจลำบาก ไอไม่มีเสมหะ และ สุขภาพโดยทั่วไปเสื่อมโทรม (อ่อนล้า น้ำหนักลด และมีไข้) หากสงสัยว่าผู้ป่วยเกิดภาวะ interstitial lung disease ควรหยุดการรักษาด้วยยา statin

### **ผู้ที่มีโรคเบาหวาน**

มีหลักฐานเสนอแนะว่า ยากลุ่ม statin ทั้งกลุ่มสามารถเพิ่มระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดได้ และอาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลสูงในเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นโรคเบาหวานในอนาคตบางรายได้ถึงระดับที่จะต้องมีการจัดการดูแลเบาหวานอย่างเป็นทางการตามความเหมาะสม อย่างไรก็ตาม ความเสี่ยงนี้เทียบไม่ได้กับประโยชน์ของการลดความเสี่ยงทางหลอดเลือดของยากลุ่ม statin และดังนั้นจึงไม่ควรใช้เป็นเหตุผลในการหยุดการรักษาด้วยยากลุ่ม statin ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง (ระดับกลูโคสขณะอดอาหารมีค่า 5.6 ถึง 6.9 มิลลิโมล/ลิตร; ดัชนีมวลกาย > 30 กก/ม<sup>2</sup> มีไตรกลีเซอไรด์สูง ความดันโลหิตสูง) ควรได้รับการติดตามอาการทั้งในทางคลินิกและทางชีวเคมีตามแนวทางมาตรฐานแห่งชาติ

### **ตัวยาไม่สำคัญ**

ยา atorvastatin มี lactose เป็นส่วนประกอบ ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยซึ่งมีปัญหาทางกรรมพันธุ์ที่ไม่สามารถทนต่อ galactose ได้ หรือมีภาวะ Lapp Lactose deficiency หรือ glucose-galactose malabsorption

## **4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ หรืออันตรกิริยาอื่น ๆ**

### **ผลของการให้ผลิตภัณฑ์ยาอื่นร่วมกับการให้ยา atorvastatin**

ยา atorvastatin ถูกเมแทบอลิซึมผ่านทางไซโตโครม P450 3A4 (CYP3A4) และเป็น substrate ของ transporter ชนิด organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) และ 1B3 (OATP1B3) ที่ตับ เมแทโบไลต์ของยา atorvastatin เป็น substrate ของ OATP1B1 ยา atorvastatin เป็น substrate ของ multi-drug resistance protein 1 (MDR1) และ breast cancer resistance protein (BCRP) ด้วย ซึ่งอาจจำกัดการดูดซึมที่ลำไส้และการกำจัดผ่านทางน้ำดีของยา atorvastatin การให้ผลิตภัณฑ์ยาอื่นที่สามารถยับยั้ง CYP3A4 หรือโปรตีนขนส่งอาจไปเพิ่มความเข้มข้นของยา atorvastatin ในพลาสมา และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคกล้ามเนื้อ ความเสี่ยงยังอาจเพิ่มสูงขึ้นได้จากการให้ยา atorvastatin

ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ ที่มีโอกาสเหนี่ยวนำการเกิดโรคกล้ามเนื้อได้ เช่น อนุพันธ์ของยากลุ่ม fibric acid และยา ezetimibe (โปรดดูตอนที่ 4.3 และ 4.4)

#### **ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4**

มีการแสดงให้เห็นว่ายามีความแรงในการยับยั้ง CYP3A4 จะไปเพิ่มความเข้มข้นของยา atorvastatin ได้อย่างมาก (โปรดดูตารางที่ 1 และข้อมูลจำเพาะด้านล่าง) หากเป็นไปได้ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาที่มีความแรงในการยับยั้ง CYP3A4 ร่วมกับยานี้ (ได้แก่ ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole ยาต้านไวรัสบางชนิดที่ใช้รักษาไวรัสตับอักเสบบี (เช่น elbasvir/grazoprevir) และ HIV protease inhibitors ได้แก่ ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir เป็นต้น) ในกรณีที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงการให้ยา atorvastatin ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาเหล่านี้ได้ ควรพิจารณาลดขนาดยาเริ่มต้นและขนาดยาสูงสุดของยา atorvastatin ลงและแนะนำให้มีการติดตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วยตามความเหมาะสมต่อไป (โปรดดูตารางที่ 1)

ยาที่มีความแรงปานกลางในการยับยั้ง CYP3A4 (ได้แก่ erythromycin, diltiazem, verapamil และ fluconazole) อาจไปเพิ่มความเข้มข้นของยา atorvastatin ในพลาสมาได้ (โปรดดูตารางที่ 1) เคยมีการพบความเสี่ยงของโรคกล้ามเนื้อที่สูงขึ้นเมื่อใช้ยา erythromycin ร่วมกับยาในกลุ่ม statin ยังไม่มีการศึกษาวิจัยถึงอันตรกิริยาต่อกันเพื่อประเมินผลของยา amiodarone หรือยา verapamil ต่อยา atorvastatin แต่เป็นที่ทราบกันว่ายา amiodarone และ verapamil สามารถยับยั้งการทำงานของ CYP3A4 ได้ และการให้ยาดังกล่าวร่วมกับยา atorvastatin อาจส่งผลให้มีการได้รับยา atorvastatin มากขึ้นได้ ดังนั้นควรพิจารณาลดขนาดยาสูงสุดของยา atorvastatin ลง และแนะนำให้มีการติดตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วยตามความเหมาะสมเมื่อจะให้นานี้ร่วมกับยาที่มีความแรงปานกลางในการยับยั้ง CYP3A4 แนะนำให้ติดตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วยตามความเหมาะสมหลังจากเริ่มการใช้ยาหรือหลังจากการปรับขนาดยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4

#### **ยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4**

การให้ยา atorvastatin ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำไซโตโครม P450 3A (เช่นยา efavirenz, rifampin, St. John's Wort) อาจทำให้ความเข้มข้นของยา atorvastatin ในพลาสมาลดลงได้ และเนื่องจากกลไกการเกิดอันตรกิริยา 2 แบบของยา rifampin (การเหนี่ยวนำไซโตโครม P450 3A และการยับยั้ง uptake transporter ชนิด OATP1B1 ที่ตับ) แนะนำให้ใช้ยา atorvastatin และยา rifampin พร้อมกัน เนื่องจากหากชะลอการให้ยา atorvastatin หลังให้ยา rifampin จะทำให้ความเข้มข้นของยา atorvastatin ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบผลของยา rifampin ต่อความเข้มข้นของยา atorvastatin ในเซลล์ตับ (hepatocytes) และหากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการให้ยาทั้งสองร่วมกันแล้ว ควรติดตามประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยอย่างระมัดระวัง

#### **ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนขนส่ง**

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนขนส่ง (เช่น ciclosporin, letermovir) อาจสามารถเพิ่มปริมาณการได้รับยา atorvastatin ภายในร่างกายได้ (โปรดดูตารางที่ 1) ยังไม่ทราบถึงผลของการยับยั้ง uptake transporters ในตับต่อความเข้มข้นของยา atorvastatin ในเซลล์ตับ หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกันได้ แนะนำให้ลดขนาดยาและติดตามประสิทธิภาพทางคลินิกของยา (โปรดดูตารางที่ 1)



ไม่แนะนำให้ใช้ยา atorvastatin ในผู้ป่วยที่ได้รับยา letermovir กับยา ciclosporin

#### **อนุพันธ์ของ fibric acid/ยา Gemfibrozil**

การใช้ยาในกลุ่ม fibrates เพียงอย่างเดียวมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของกล้ามเนื้อซึ่งรวมถึงภาวะ rhabdomyolysis ได้ในบางครั้ง ความเสี่ยงของเหตุการณ์เหล่านี้อาจเพิ่มขึ้นได้หากมีการใช้อนุพันธ์ของยาในกลุ่ม fibric acid และยา atorvastatin ร่วมกัน หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการให้ยาทั้งสองร่วมกันได้ ควรใช้ยา atorvastatin ในขนาดที่ต่ำที่สุดเพื่อให้บรรลุวัตถุประสงค์ของการรักษา และผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอาการตามความเหมาะสม (โปรดดูตอนที่ 4.4 )

#### **Ezetimibe**

การให้ยา ezetimibe เป็นยาเดี่ยวมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของกล้ามเนื้อซึ่งรวมถึงภาวะ rhabdomyolysis ได้ ดังนั้นหากมีการใช้ยา ezetimibe และยา atorvastatin ร่วมกัน ความเสี่ยงของเหตุการณ์เหล่านี้อาจเพิ่มขึ้นได้ แนะนำให้ติดตามอาการทางคลินิกในผู้ป่วยเหล่านี้ตามความเหมาะสม

#### **Colestipol**

เมื่อให้ยา colestipol ร่วมกับยา atorvastatin ระดับความเข้มข้นของยา atorvastatin และเมแทบอลิท์ที่ยังมีฤทธิ์ของยาในพลาสมาจะต่ำลง (อัตราส่วนความเข้มข้นของยา atorvastatin: 0.74 ) อย่างไรก็ตาม หากใช้ยา colestipol และยา atorvastatin ร่วมกัน ผลต่อระดับไขมันจะดีกว่าการใช้ผลิตภัณฑ์ยาใดยาหนึ่งอย่างเดียวย่อยๆ

#### **Fusidic acid**

ความเสี่ยงของอาการปวดกล้ามเนื้อ รวมถึงการเกิดภาวะ rhabdomyolysis อาจเพิ่มขึ้นจากการบริหารยา fusidic acid ชนิดฉีดหรือรับประทานร่วมกับยาในกลุ่ม statin) ยังไม่ทราบถึงกลไกของปฏิกิริยา (ว่าเป็นเภสัชพลศาสตร์ หรือ เภสัชจลนศาสตร์ หรือทั้งสองกลไก) มีรายงานการเกิดภาวะ rhabdomyolysis (บางรายเสียชีวิต) ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเหล่านี้ร่วมกัน

หากจำเป็นต้องรักษาด้วยยา fusidic acid ชนิดฉีดหรือรับประทาน ควรหยุดยา atorvastatin ในระหว่างที่ทำการรักษาด้วยยา fusidic acid โปรดดูตอนที่ 4.4 ร่วมด้วย

#### **Colchicine**

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

#### **ผลของยา atorvastatin ต่อผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ ที่ให้ด้วยกัน**

##### **Digoxin**

เมื่อให้ยา atorvastatin ขนาด 10 มก. และยา digoxin หลายๆ ขนาดร่วมกัน พบว่า ความเข้มข้นของยา digoxin ที่ภาวะคงที่มีค่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ควรติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยา digoxin ตามความเหมาะสม

##### **ยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน**

การให้ยา atorvastatin ร่วมกับยากุมกำเนิดชนิดรับประทานทำให้ความเข้มข้นของ norethindrone และ ethinylloestradiol เพิ่มขึ้น

##### **Warfarin**

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

ในการวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin เป็นเวลานาน การให้ยา atorvastatin ในขนาด 80 มก. ทุกวันร่วมกับยา warfarin ทำให้เวลาโปรตรอมบินในช่วง 4 วันแรกของการให้ยาร่วมกันลดลงเล็กน้อยประมาณ 1.7 วินาที ซึ่งค่านี้จะกลับสู่ปกติภายใน 15 วันของการให้ยา atorvastatin แม้ว่าจะพบมีรายงานการเกิดอันตรกิริยาต่างกันระหว่างยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกซึ่งพบได้ยากมากเท่านั้นก็ตาม ควรหาค่าเวลาโปรตรอมบินก่อนการให้ยา atorvastatin ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม coumarin และตรวจให้บ่อยเพียงพอในช่วงแรกของการรักษาเพื่อให้แน่ใจว่าไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญของเวลาโปรตรอมบิน เมื่อมีหลักฐานว่าเวลาโปรตรอมบินคงที่แล้วก็สามารถติดตามค่าเวลาโปรตรอมบินได้ตามช่วงเวลาที่เหมาะสมให้ตรวจตามปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม coumarin ได้ หากมีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาหรือการหยุดยา atorvastatin ก็ควรตรวจซ้ำตามวิธีเดิม ไม่พบว่าการให้การรักษาด้วยยา atorvastatin สัมพันธ์กับการเกิดเลือดออกหรือกับการเปลี่ยนแปลงเวลาโปรตรอมบินในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด

### ประชากรเด็ก

มีเพียงการศึกษาการศึกษาอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยาในผู้ใหญ่เท่านั้น ยังไม่ทราบความมากน้อยของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันในประชากรเด็ก ดังนั้น ในประชากรเด็กจึงควรนำการเกิดอันตรกิริยาต่อกันดังกล่าวข้างต้นที่เกิดในผู้ใหญ่และคำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยาจากตอนที่ 4.4 มาพิจารณาประกอบด้วย

### อันตรกิริยากับยาอื่นๆ

#### ตารางที่ 1 ผลของการให้ผลิตภัณฑ์ยาร่วมกันต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา atorvastatin

ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ร่วมกันและขนาดและวิธีการใช้ยา	ยา Atorvastatin		
	ขนาดยา (มก.)	อัตราส่วนของ AUC <sup>&amp;</sup>	คำแนะนำทางคลินิก <sup>#</sup>
Tipranavir 500 มก. วันละ 2 ครั้ง / Ritonavir 200 มก. วันละ 2 ครั้ง, 8 วัน (วันที่ 14 ถึง 21)	40 มก. ในวันที่ 1, 10 มก. ในวันที่ 20	9.4	ในกรณีที่ต้องให้ร่วมกันกับยา atorvastatin ไม่ควรใช้ยา atorvastatin เกินกว่า 10 มก. ต่อวัน แนะนำให้ติดตามอาการทางคลินิกในผู้ป่วยเหล่านี้
Telaprevir 750 มก. ทุก 8 ชั่วโมง, 10 วัน	20 มก. ครั้งเดียว	7.9	
Ciclosporin 5.2 มก./กก./วัน, ขนาดคงที่	10 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 28 วัน	8.7	
Lopinavir 400 มก. วันละ 2 ครั้ง / Ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง, 14 วัน	20 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 4 วัน	5.9	ในกรณีที่ต้องให้ร่วมกันกับยา atorvastatin แนะนำให้ใช้ขนาดยา atorvastatin ต่ำลงหากใช้ยา atorvastatin
Clarithromycin 500 มก. วันละ 2 ครั้ง,	80 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 8 วัน	4.5	

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

9 วัน			เกินกว่า 20 มก. แนะนำให้ติดตามอาการทางคลินิกในผู้ป่วยเหล่านี้
Saquinavir 400 มก. วันละ 2 ครั้ง / Ritonavir (300 มก. วันละ 2 ครั้ง ตั้งแต่วันที่ 5-7, เพิ่มเป็นขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 8), วันที่ 4-18, 30 นาทีหลังจากให้ยา atorvastatin	40 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 4 วัน	3.9	ในกรณีที่จำเป็นต้องให้รวมกันกับ ยา atorvastatin แนะนำให้ใช้ขนาดยา atorvastatin ต่อเนื่องที่ต่ำลง หากใช้ยา atorvastatin เกินกว่า 40 มก. แนะนำให้ติดตามอาการทางคลินิกในผู้ป่วยเหล่านี้
Darunavir 300 มก. วันละ 2 ครั้ง /Ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง, 9 วัน	10 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 4 วัน	3.4	
Itraconazole 200 มก. วันละครั้ง, 4 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	3.3	
Fosamprenavir 700 มก. วันละ 2 ครั้ง / Ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง, 14 วัน	10 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 4 วัน	2.5	
Fosamprenavir 1400 มก. วันละ 2 ครั้ง, 14 วัน	10 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 4 วัน	2.3	
Nelfinavir 1250 มก. วันละ 2 ครั้ง, 14 วัน	10 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 28 วัน	1.74	ไม่มีคำแนะนำเฉพาะ
น้ำผลไม้ Grapefruit, 240 มล. วันละครั้ง *	40 มก., ครั้งเดียว	1.37	ไม่แนะนำให้ดื่มน้ำผลไม้ grapefruit ในปริมาณมากกับยา atorvastatin
Diltiazem 240 มก. วันละครั้ง, 28 วัน	40 มก., ครั้งเดียว	1.51	หลังจากเริ่มให้ยาหรือหลังจากการปรับขนาด diltiazem แนะนำให้ติดตามอาการทางคลินิกในผู้ป่วยเหล่านี้ตามความเหมาะสม
Erythromycin 500 มก. วันละ 4 ครั้ง, 7 วัน	10 มก., ครั้งเดียว	1.33	แนะนำให้ลดขนาดยาสูงสุดลงและให้ติดตามอาการทางคลินิกในผู้ป่วยเหล่านี้
Amlodipine 10 มก., ครั้งเดียว	80 มก., ครั้งเดียว	1.18	ไม่มีคำแนะนำเฉพาะ

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

Cimetidine 300 มก. วันละ 4 ครั้ง, 2 สัปดาห์	10 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์	1.00	ไม่มีคำแนะนำเฉพาะ
Colestipol 10 กรัม วันละ 2 ครั้ง, 24 สัปดาห์	40 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 8 สัปดาห์	0.74**	ไม่มีคำแนะนำเฉพาะ
Antacid suspension ที่มี magnesium และ aluminium hydroxides, 30 มล วันละ 4 ครั้ง, 17 วัน	10 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 15 วัน	0.66	ไม่มีคำแนะนำเฉพาะ
Efavirenz 600 มก. วันละครั้ง, 14 วัน	10 มก. เป็นเวลา 3 วัน	0.59	ไม่มีคำแนะนำเฉพาะ
Rifampin 600 มก. วันละครั้ง, 7 วัน (ให้รวมกัน)	40 มก. ครั้งเดียว	1.12	หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการให้ยา ทั้งสองร่วมกัน แนะนำให้ใช้ยา atorvastatin และยา rifampin พร้อมกันและควรติดตามอาการ ทางคลินิก
Rifampin 600 มก. วันละครั้ง, 5 วัน (โดยให้ยาแยกเวลากัน)	40 มก. ครั้งเดียว	0.20	
Gemfibrozil 600 มก. วันละ 2 ครั้ง , 7 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	1.35	แนะนำให้ลดขนาดยาเริ่มต้นลง และให้ติดตามอาการทางคลินิกใน ผู้ป่วยเหล่านี้
Fenofibrate 160 มก. วันละครั้ง, 7 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	1.03	แนะนำให้ลดขนาดยาเริ่มต้นลง และให้ติดตามอาการทางคลินิกใน ผู้ป่วยเหล่านี้
Boceprevir 800 มก. วันละ 3 ครั้ง, 7 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	2.3	แนะนำให้ลดขนาดยาเริ่มต้นลง และให้ติดตามอาการทางคลินิกใน ผู้ป่วยเหล่านี้ ขนาดของยา atorvastatin ไม่ควรเกินวันละ 20 มก. ในระหว่างที่บริหารยาร่วมกับ ยา boceprevir
Glecaprevir 400 มก. วันละครั้ง/ Pibrentasvir 120 มก. วันละครั้ง, 7 วัน	10 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน	8.3	ห้ามใช้ยาร่วมกับผลิตภัณฑ์ที่ ประกอบด้วยยา glecaprevir หรือ pibrentasvir (โปรดดูตอนที่ 4.3)

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

Elbasvir 50 มก. วันละครั้ง/ Grazoprevir 200 มก. วันละครั้ง, 13 วัน	10 มก. ครั้งเดียว	1.95	ขนาดของยา atorvastatin ไม่ควรเกินวันละ 20 มก. ในระหว่างที่บริหารยาร่วมกับผลิตภัณฑ์ที่ประกอบด้วย elbasvir หรือ grazoprevir
Letermovir 480 มก. วันละครั้ง, 10 วัน	20 มก. ครั้งเดียว	3.29	เมื่อใช้ร่วมกับตำรับยาที่ประกอบด้วย Letermovir ขนาดของยา atorvastatin ไม่ควรเกินวันละ 20 มก.

& แสดงอัตราส่วนของการรักษา (การให้ยา atorvastatin ร่วมกับยาอื่น เปรียบเทียบกับการให้ยา Atorvastatin อย่างเดียว)

# โปรดดูตอนที่ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และ 4.5 ถึงนัยสำคัญทางคลินิก

\* ประกอบด้วยองค์ประกอบจำนวนมากหรือเท่ากับ 1 ชนิดที่สามารถยับยั้ง CYP3A4 และสามารถเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของผลิตภัณฑ์ยาที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP3A4 ได้ การดื่มน้ำผลไม้ grapefruit 1 แก้วปริมาตร 240 มล. ยังมีผลลดค่า AUC ของเมแทบอลิท์ที่ยังมีฤทธิ์ชนิด orthohydroxy ได้ 20.4% และการดื่มน้ำผลไม้ grapefruit juice ในปริมาณมากๆ (มากกว่า 1.2 ลิตรต่อวันเป็นเวลา 5 วัน) จะเพิ่ม AUC ของยา atorvastatin ได้ 2.5 เท่า และเพิ่ม AUC ของยาที่ยังมีฤทธิ์ (ยา atorvastatin และเมแทบอลิท์ของยา atorvastatin) 1.3 เท่า

\*\* อัตราส่วนได้จาก 1 ตัวอย่างหลังจากได้รับยา 8-16 ชั่วโมง

ตารางที่ 2 ผลของยา atorvastatin ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ร่วมกัน

ยา Atorvastatin ขนาดและวิธีการให้ยา	ผลิตภัณฑ์ยาที่ให้ร่วมกัน		
	ผลิตภัณฑ์ยา/ขนาด (มก.)	อัตราส่วนของ AUC <sup>&amp;</sup>	คำแนะนำทางคลินิก
80 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 10 วัน	Digoxin 0.25 มก. วันละครั้ง, 20 วัน	1.15	ควรติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยา digoxin ตามความเหมาะสม
40 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 22 วัน	ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน วันละ ครั้ง, 2 เดือน norethindrone 1 มก. ethinyl estradiol 35 µg	1.28 1.19	ไม่มีคำแนะนำเฉพาะ
80 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 15 วัน	*Phenazone, 600 วัน ครั้งเดียว	1.03	ไม่มีคำแนะนำเฉพาะ

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

10 มก. ครั้งเดียว	Tipranavir 500 มก. วันละ 2 ครั้ง / ritonavir 200 มก. วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	1.08	ไม่มีคำแนะนำเฉพาะ
10 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 4 วัน	Fosamprenavir 1400 มก. วันละ 2 ครั้ง 14 วัน	0.73	ไม่มีคำแนะนำเฉพาะ
10 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 4 วัน	Fosamprenavir 700 มก. วันละ 2 ครั้ง / ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง 14 วัน	0.99	ไม่มีคำแนะนำเฉพาะ

& แสดงอัตราส่วนของการรักษา (การให้ยา atorvastatin ร่วมกับยาอื่น เปรียบเทียบกับการให้ยา Atorvastatin อย่างเดียว)

\* เมื่อให้ยา atorvastatin หลายขนานร่วมกับยา phenazone ไม่มีผลที่สามารถตรวจพบได้หรือมีผลน้อยมาก ๆ ต่อการกำจัดยา phenazone

**4.6 การเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร**

**สตรีในวัยที่สามารถมีบุตรได้**

สตรีในวัยที่สามารถมีบุตรได้ควรใช้มาตรการการคุมกำเนิดที่เหมาะสมระหว่างการรักษาด้วยยานี้ (โปรดดูตอนที่ 4.3)

**สตรีมีครรภ์**

ห้ามใช้ยา atorvastatin ระหว่างการตั้งครรภ์ (โปรดดูตอนที่ 4.3) ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยของยานี้ในสตรีที่ตั้งครรภ์ ยังไม่มีการทำการทดลองทางคลินิกแบบควบคุมด้วยยา atorvastatin ในสตรีที่ตั้งครรภ์ มีรายงานการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดที่พบได้ยากหลังจากได้รับยายับยั้ง HMG – CoA reductase ผ่านทางมดลูก การทดลองในสัตว์ทดลองพบความเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์ (โปรดดูตอนที่ 5.3)

การได้รับยา atorvastatin ในมารดาอาจลดระดับของ mevalonate ซึ่งใช้เป็น precursor ในกระบวนการชีวสังเคราะห์ของคอเลสเตอรอลในตัวอ่อนในครรภ์ กระบวนการเกิด atherosclerosis นั้นเป็นกระบวนการที่เกิดเรื้อรัง และโดยทั่วไปการหยุดใช้ผลิตภัณฑ์ยาลดไขมันระหว่างการตั้งครรภ์ควรมีผลกระทบเพียงเล็กน้อยต่อความเสี่ยงที่เกิดจากภาวะ primary hypercholesterolaemia ในระยะยาว

ด้วยเหตุผลดังกล่าวเหล่านี้ จึงไม่ควรใช้ยา atorvastatin ในสตรีที่กำลังตั้งครรภ์ พยายามที่จะมีครรภ์หรือสงสัยว่าจะตั้งครรภ์ ควรหยุดการรักษาด้วยยา atorvastatin ตลอดระยะเวลาการตั้งครรภ์หรือจนกว่าจะตรวจแล้วพบว่าสตรีรายนั้นไม่ได้ตั้งครรภ์ (โปรดดูตอนที่ 4.3)

**สตรีระหว่างให้นมบุตร**

ยังไม่ทราบว่า ยา atorvastatin หรือเมแทบอลิทของยา atorvastatin ถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ ในหนูแรท ความเข้มข้นของยา atorvastatin และเมแทบอลิทที่ยังมีฤทธิ์ในพลาสมามีค่าใกล้เคียงกับความเข้มข้นของยาในน้ำนม (โปรดดูตอนที่ 5.3) เนื่องจากความเป็นไปได้ในการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง สตรีที่ได้รับยา atorvastatin ไม่ควรให้นมแก่ทารกของตน (โปรดดูตอนที่ 4.3) ห้ามใช้ยา atorvastatin ระหว่างให้นมบุตร (โปรดดูตอนที่ 4.3)

### การเจริญพันธุ์

ในการวิจัยในสัตว์ทดลอง ไม่พบว่ายา atorvastatin มีผลต่อการเจริญพันธุ์ทั้งในเพศผู้และเพศเมีย (ดูตอนที่ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับชื้อและทำงานกับเครื่องจักร

ยา atorvastatin มีผลต่อความสามารถในการขับชื้อและการทำงานกับเครื่องจักรน้อยมาก

#### 4.8 อาการไม่พึงประสงค์

จากฐานข้อมูลการทดลองทางคลินิกของยา atorvastatin แบบควบคุมด้วยยาหลอกในผู้ป่วย จำนวน 16,066 ราย (ได้รับยา atorvastatin 8,755 รายเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้ยาหลอก 7,311 ราย) ที่รับการรักษาเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 53 สัปดาห์ มีผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin หยุดยา 5.2% เนื่องจากปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์เปรียบเทียบกับ 4.0% ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

จากข้อมูลของการศึกษาวิจัยทางคลินิกและประสบการณ์จำนวนมากหลังยาออกสู่ตลาด รายการต่อไปนี้แสดงถึงข้อมูลปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ของยา atorvastatin

การประมาณความถี่ของปฏิกิริยาจำแนกตามข้อตกลงได้แก่: พบบ่อย ( $\geq 1/100$  ถึง  $< 1/10$ ); พบไม่บ่อย ( $\geq 1/1,000$  ถึง  $< 1/100$ ); พบได้ยาก ( $\geq 1/10,000$  ถึง  $< 1/1,000$ ); พบได้ยากมาก ( $< 1/10,000$ ); ไม่ทราบข้อมูล (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

*การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต*

พบบ่อย: เยื่อจมูกและลำคอส่วนหลังโพรงจมูกอักเสบ

*ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง*

พบได้ยาก: Thrombocytopenia

*ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน*

พบบ่อย: ปฏิกิริยาภูมิแพ้

พบได้ยากมาก: การแพ้รุนแรงชนิด anaphylaxis

*ความผิดปกติทางโภชนาการและเมแทบอลิซึม*

พบบ่อย: ภาวะน้ำตาลสูงในเลือด

พบไม่บ่อย: ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด น้ำหนักเพิ่มขึ้น เบื่ออาหาร

*ความผิดปกติทางจิตเวช*

พบไม่บ่อย: ฝันร้าย นอนไม่หลับ

*ความผิดปกติทางระบบประสาท*

พบบ่อย: ปวดศีรษะ

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

พบไม่บ่อย: มึนงง ประสาทสัมผัสเปลี่ยนแปลงไป ความรู้สึกน้อยเกิน การรับรู้สติผิดปกติ หลงลืม  
ความจำ

พบได้ยาก: โรคปลายประสาท

*ความผิดปกติทางตา*

พบไม่บ่อย: ตาพร่า

พบได้ยาก: การรบกวนการมองเห็น

*ความผิดปกติทางหูและหูชั้นใน*

พบไม่บ่อย: มีเสียงในหู

พบได้ยากมาก: สูญเสียการได้ยิน

*ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ, ทรวงอก และช่องอก*

พบบ่อย: ปวดในบริเวณคอหอยและกล่องเสียง เลือดกำเดาไหล

*ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร*

พบบ่อย: ท้องผูก ท้องอืด อาหารไม่ย่อย คลื่นไส้ ท้องเสีย

พบไม่บ่อย: อาเจียน ปวดท้องด้านบนและด้านล่าง เรอ ตับอ่อนอักเสบ

*ความผิดปกติของตับและน้ำดี*

พบไม่บ่อย: ตับอักเสบ

พบได้ยาก: ท่อน้ำดีอุดตัน

พบได้ยากมาก: ตับวาย

*ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง*

พบไม่บ่อย: ลมพิษ ผื่นผิวหนัง คัน ผม/ขนร่วง

พบได้ยาก: Angioneurotic edema, dermatitis bullous รวมถึง erythema multiforme,  
Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis

*ความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อ กระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน*

พบบ่อย: ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ ปวดตามแขนขาส่วนปลาย กล้ามเนื้อหดเกร็ง ข้อบวม ปวดหลัง

พบไม่บ่อย: ปวดคอ กล้ามเนื้อล้า

พบได้ยาก: โรคกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้ออักเสบ rhabdomyolysis, กล้ามเนื้อฉีกขาด

tendinopathy บางครั้งอาจเกิดอาการหักกระดูกข้อ

พบได้ยากมาก: Lupus-like syndrome

ไม่ทราบข้อมูล: ภาวะ immune mediated necrotizing myopathy (โปรดดูตอนที่ 4.4)

*ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม*

พบได้ยากมาก: Gynecomastia



## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

ความผิดปกติของร่างกายโดยทั่วไปและจุดที่ใช้ยา

พบไม่บ่อย: ละห้อย อ่อนเปลี้ย เจ็บหน้าอก บวมตามแขนขา อ่อนล้า มีไข้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

พบบ่อย: ค่าการทำงานของตับผิดปกติ ค่าเอนไซม์ creatine kinase เพิ่มขึ้น

พบไม่บ่อย: ให้ผลบวกพบมีเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ

เช่นเดียวกับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase อื่นๆ มีรายงานการพบระดับเอนไซม์ transaminases ในซีรัมสูงขึ้นจากการใช้ยา atorvastatin การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้มักเป็นเล็กน้อย เป็นเพียงชั่วคราวและไม่จำเป็นต้องระงับการรักษา พบการเพิ่มขึ้นของ transaminase ในซีรัมที่มีความสำคัญทางคลินิก (มากกว่า 3 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) ในผู้ป่วยจำนวน 0.8% การเพิ่มขึ้นนี้ขึ้นกับขนาดยาและผันกลับคืนดั้งเดิมได้ในผู้ป่วยทุกราย

พบระดับของเอนไซม์ creatinine kinase ในซีรัมสูงเกินกว่า 3 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติในผู้ป่วยจำนวน 2.5% ที่ได้รับยา atorvastatin ซึ่งมีจำนวนใกล้เคียงกับยาที่ยับยั้ง HMG-CoA reductase อื่นๆ ในการทดลองทางคลินิก และพบระดับเอนไซม์ที่สูงกว่า 10 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา atorvastatin จำนวน 0.4% (โปรดดูตอนที่ 4.4)

### **ประชากรเด็ก**

ผู้ป่วยเด็กอายุ 10 ถึง 17 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยา atorvastatin มีอาการไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปเหมือนกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยสุดที่สังเกตได้ในทั้ง 2 กลุ่ม โดยไม่คำนึงถึงการประเมินสาเหตุ คือ การติดเชื้อ ไม่พบผลต่อการเจริญเติบโตและการพัฒนาทางเพศอย่างมีนัยสำคัญ ในการศึกษา 3 ปี โดยการประเมินภาพรวมของการเจริญวัยและการพัฒนา การประเมินความเปลี่ยนแปลงในวัยรุ่น และการวัดส่วนสูงและน้ำหนัก ข้อมูลความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็กเหมือนกับข้อมูลความปลอดภัยที่ทราบอยู่แล้วของยา atorvastatin ในผู้ป่วยผู้ใหญ่

ฐานข้อมูลความปลอดภัยทางคลินิกของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา atorvastatin มีข้อมูลความปลอดภัยจากผู้ป่วยจำนวน 520 ราย มีผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 6 ขวบ 7 ราย อายุระหว่าง 6 ถึง 9 ขวบ จำนวน 121 ราย และอายุระหว่าง 10 ถึง 17 ปี จำนวน 392 ราย

จากฐานข้อมูลที่มี ความถี่ ประเภทและความรุนแรงของปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่พบในเด็กจะเหมือนกับที่พบในผู้ใหญ่

มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์กับยากลุ่ม statins ดังนี้

- ความผิดปกติทางเพศ
- ภาวะซึมเศร้า
- พบกรณีการเกิด interstitial lung disease ผิดปกติเป็นพิเศษโดยเฉพาะเมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลาสั้น (โปรดดูตอนที่ 4.4)

- โรคเบาหวาน : ความถี่ที่พบจะขึ้นกับว่าผู้ป่วยมีหรือไม่มีปัจจัยเสี่ยง (ระดับน้ำตาลกลูโคสขณะอดอาหาร  $\geq 5.6$  มิลลิโมล/ลิตร ดัชนีมวลกาย  $\geq 30$  กก./ $m^2$  มีไตรกลีเซอไรด์สูง มีประวัติเป็นความดันโลหิตสูง)
- สูญเสียความจำ

#### 4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ยังไม่มีวิธีแก้พิษที่จำเพาะหากได้รับยา atorvastatin เกินขนาด หากเกิดการใช้ยาเกินขนาดควรรักษาผู้ป่วยตามอาการและให้การรักษาด้วยมาตรการการให้การรักษาประคับประคองตามความจำเป็น ควรทำการตรวจการทำงานของตับและติดตามระดับเอนไซม์ CK ในซีรัม เนื่องจากยา atorvastatin มีการจับกับโปรตีนในพลาสมาอย่างมาก คาดว่าการทำการฟอกโลหิตด้วยวิธี haemodialysis จะไม่เพิ่มเคลียร์นซ์ของยาอย่างมีนัยสำคัญ

### 5 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

#### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มทางการรักษา: ยาที่ใช้ปรับเปลี่ยน (ลด) ระดับไขมัน, สารออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme (HMG-CoA) reductase, ATC code: C10AA05

Atorvastatin เป็นสารที่ออกฤทธิ์แบบจำเพาะและแบบแข่งขันในการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งจัดเป็นเอนไซม์ที่จำกัดอัตราเร่งของปฏิกิริยา (rate limiting enzymes) ในการควบคุมการเปลี่ยน 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A ไปเป็น mevalonate ซึ่งใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สเตอรอลชนิดต่าง ๆ รวมถึงโคเลสเตอรอล ที่บริเวณตับ ไตรกลีเซอไรด์และโคเลสเตอรอลจะถูกนำมารวมกันเพื่อสร้าง very low-density lipoproteins (VLDL) และถูกปล่อยออกไปในพลาสมาเพื่อนำส่งไปยังเนื้อเยื่อในส่วนปลายของร่างกาย ส่วน low-density lipoprotein (LDL) จะถูกสร้างจาก VLDL และโดยส่วนใหญ่ถูกทำให้สลายผ่านทาง การจับแบบที่มีความชอบจับสูงกับตัวรับ LDL receptor

ยา atorvastatin ช่วยลดระดับโคเลสเตอรอลและไลโปโปรตีนในพลาสมาโดยเข้ายับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ผลที่ตามมาคือการลดการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลในตับ และการเพิ่มจำนวน LDL receptors บนผิวเซลล์ในตับเพื่อเสริมการนำส่ง LDL เข้าสู่ตับและเพิ่มการย่อยสลาย LDL

ยา atorvastatin ลดการสร้าง LDL และลดจำนวนอนุภาค LDL โดยยา atorvastatin จะเพิ่มการทำงานของ LDL receptor ได้อย่างมากและมีฤทธิ์คงอยู่นาน ผนวกกับยาจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณภาพของอนุภาค LDL ในกระแสโลหิตในทางที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกาย นอกจากนี้ ยา atorvastatin ยังมีประสิทธิภาพในการลด LDL-C ในผู้ป่วยที่มีภาวะ homozygous familial hypercholesterolaemia ซึ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ตามปกติมักจะไม่สามารถตอบสนองต่อยาลดไขมัน

ในการศึกษาผลการตอบสนองของยากับขนาดยา พบว่ายา atorvastatin ช่วยลดระดับโคเลสเตอรอลรวม (ร้อยละ 30 ถึงร้อยละ 46), LDL-C (ร้อยละ 41 ถึงร้อยละ 61) apolipoprotein-B (ร้อยละ 34 ถึงร้อยละ 50) และไตรกลีเซอไรด์ (ร้อยละ 14 ถึงร้อยละ 33) และให้ผลหลากหลายในการเพิ่มระดับ HDL-C และ apolipoprotein A1 โดยผลดังกล่าวมีความสอดคล้องกันทั้งในผู้ป่วยที่มีภาวะ heterozygous

familial hypercholesterolaemia, non-familial forms of hypercholesterolaemia และ mixed hyperlipidaemia รวมทั้งผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน

การลดโคเลสเตอรอลรวม LDL-C และ apolipoprotein B ในร่างกายได้รับการพิสูจน์แล้วว่าช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดและอัตราการเสียชีวิตจากเหตุการณ์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้

#### Homozygous familial hypercholesterolaemia

ในการศึกษาวิจัยโดยการสงเคราะห์ยาและเปิดโอกาสให้แก่อาสาสมัครที่ไม่ได้อยู่ในการวิจัยผู้ซึ่งไม่มีทางเลือกในการรักษาอื่น ๆ ได้ใช้ยาแบบเปิดเผยกลุ่มการรักษาในหลายสถาบัน เป็นระยะเวลาเวลานาน 8 สัปดาห์โดยเปิดทางเลือกให้มีระยะเวลาขยายการรักษาที่เปลี่ยนแปลงระยะเวลาให้แตกต่างกันได้ มีผู้ป่วยที่รับลงทะเบียนเข้าการวิจัยจำนวน 335 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่มีภาวะ familial hypercholesterolaemia จำนวน 89 ราย ในผู้ป่วยจำนวน 89 รายนี้ค่าเฉลี่ยร้อยละของการลด LDL-C มีค่าประมาณร้อยละ 20 โดยขนาดยา atorvastatin ที่ได้รับคือ 80 มิลลิกรัมต่อวัน

#### โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis)

Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) เป็นการศึกษาวิจัยเพื่อประเมินผลการลดไขมันอย่างมากจากยา atorvastatin ในขนาด 80 มิลลิกรัมและผลการลดไขมันในระดับมาตรฐานของยา pravastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อการแข็งของหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary atherosclerosis) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) โดยทำการตรวจประเมินด้วย intravascular ultrasound (IVUS) ระหว่างการถ่ายภาพรังสีหลอดเลือดหลังฉีดสี (angiography) การวิจัยนี้เป็นการทดลองทางคลินิกที่มีตัวควบคุม แบบสุ่ม ปกปิดการรักษาทั้งสองทางในหลายสถาบันในผู้ป่วยจำนวน 502 ราย โดยมีการทำ IVUS ที่เวลาก่อนเข้าการวิจัย (baseline) และที่เวลา 18 เดือน พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin (จำนวน 253 ราย) ไม่พบว่าภาวะหลอดเลือดแดงแข็งมีการพัฒนาเป็นมากขึ้น

ค่ามัธยฐาน (median) ของเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงปริมาตร atheroma ทั้งหมดจากปริมาตรที่วัดได้ก่อนเข้าการวิจัย (เกณฑ์การวิจัยหลัก) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin มีค่าเท่ากับ -0.4% ( $p = 0.98$ ) และกลุ่มที่ได้รับยา pravastatin (จำนวน 249 ราย) เท่ากับ +2.7% ( $p = 0.001$ ) และเมื่อเปรียบเทียบกับยา pravastatin พบว่าผลการเปลี่ยนแปลงในกลุ่ม atorvastatin มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.02$ ) ในการวิจัยนี้ไม่มีการตรวจสอบผลของการลดไขมันอย่างมากต่อจุดยุติทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ (ได้แก่ ความจำเป็นในการเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน (ทำ revascularization), การเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ)

ระดับ LDL-C ในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin ลดลงจนเฉลี่ยเท่ากับ 2.04 มิลลิโมล/ลิตร  $\pm$  0.8 (78.9 มก./ดล.  $\pm$  30) จากค่าก่อนเข้าการวิจัย 3.89 มิลลิโมล/ลิตร  $\pm$  0.7 (150 มก./ดล.  $\pm$  28) ส่วนระดับ LDL-C ในกลุ่มที่ได้รับยา pravastatin ลดลงจนเฉลี่ยเท่ากับ 2.85 มิลลิโมล/ลิตร  $\pm$  0.7 (110 มก./ดล.  $\pm$  26) จากค่าก่อนเข้าการวิจัย 3.89 มิลลิโมล/ลิตร  $\pm$  0.7 (150 มก./ดล.  $\pm$  26) ( $p < 0.0001$ ) ยา atorvastatin ยังลดโคเลสเตอรอลรวมเฉลี่ยอย่างมีนัยสำคัญได้ถึง 34.1% (pravastatin -18.4%,  $p < 0.0001$ ) ลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้เฉลี่ย 20% (pravastatin -6.8%,  $p < 0.0009$ ) และลด apolipoprotein B ได้เฉลี่ย 39.1% (pravastatin -22.0%,  $p < 0.0001$ ) และยา atorvastatin เพิ่ม

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

ระดับ HDL-C ได้เฉลี่ย 2.9% (pravastatin +5.6%, ค่า p ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) และค่าเฉลี่ยการลดลงของ CRP ในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin มีค่าเท่ากับ 36.4% เมื่อเปรียบเทียบกับ 5.2% ในกลุ่มที่ได้รับยา pravastatin ( $p < 0.0001$ )

ผลการศึกษาวินิจฉัยที่ได้นี้ได้จากการใช้ขนาดยาที่ความแรง 80 มิลลิกรัม ดังนั้นจึงไม่สามารถนำไปใช้กับขนาดยาที่ความแรงที่ต่ำกว่านี้ได้

ข้อมูลความปลอดภัย (safety) และการทน (tolerability) ต่อยาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าใกล้เคียงกัน

ในการวิจัยนี้ไม่มีการตรวจสอบผลของการลดไขมันอย่างมากต่อจุดยุติหลักทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอื่น ดังนั้น จึงยังไม่ทราบว่าผลจากภาพที่บันทึกได้ในการศึกษาเหล่านี้จะมีนัยสำคัญทางคลินิกในการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดชนิดก่อนเกิดโรค (ปฐมภูมิ) และหลังเกิดโรคแล้ว (ทุติยภูมิ) อย่างไร

### กลุ่มภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน

การศึกษาวินิจฉัย MIRACL เป็นการทดลองเพื่อประเมินผลของยา atorvastatin ขนาด 80 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยจำนวน 3086 ราย (ยา atorvastatin จำนวน 1538 ราย; ยาหลอก จำนวน 1548 ราย) ที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ได้แก่ ภาวะเจ็บเค้นอกแบบไม่คงที่ (unstable angina) หรือกล้ามเนื้อหัวใจตายที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นชนิด non Q-wave (non-Q wave myocardial infarction)) โดยเริ่มการรักษาหลังรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในช่วงระยะมีอาการเฉียบพลันและรักษานานจนถึงระยะเวลา 16 สัปดาห์ พบว่ายา atorvastatin ในขนาด 80 มิลลิกรัมต่อวันสามารถเพิ่มระยะเวลาจนถึงการเกิดจุดยุติรวม (หมายถึงการเสียชีวิตจากสาเหตุใด ๆ ก็ได้, โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงแก่ชีวิต, resuscitated cardiac arrest, หรือภาวะเจ็บเค้นอกที่มีหลักฐานของการรับผู้ป่วยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดไปเลี้ยงเฉพาะที่) ได้ โดยยาทำให้ความเสี่ยงลดลง (risk reduction) ได้ร้อยละ 16 ( $p=0.048$ ) ซึ่งผลที่ได้นี้โดยส่วนใหญ่เกิดจากการลดลงของการต้องรับตัวผู้ป่วยกลับเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลอีกครั้งเนื่องจากเกิดภาวะเจ็บเค้นอกที่มีหลักฐานยืนยันว่ากล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมาเลี้ยงเป็นจำนวนร้อยละ 26 ( $p=0.018$ ) ส่วนการวิเคราะห์จุดยุติรองอื่น ๆ ไม่ให้ผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติโดยตัวชี้วัดเอง (โดยรวม: ยาหลอก 22.2%, ยา atorvastatin: 22.4%)

ข้อมูลความปลอดภัย ของยา atorvastatin ในการศึกษาวินิจฉัย MIRACL สอดคล้องกับรายละเอียดที่ให้ไว้ในหัวข้อที่ 4.8

### การป้องกันการเกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) เป็นการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม มียาหลอกเป็นตัวควบคุม ปกปิดการรักษาทั้งสองทางเพื่อประเมินผลของยา atorvastatin ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีซึ่งถึงและไม่ถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงอายุ 40-79 ปีที่ไม่เคยมีโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือดหรือไม่เคยได้รับการรักษาภาวะเจ็บเค้นอกและมีระดับโคเลสเตอรอลรวมน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6.5 มิลลิโมลต่อลิตร (251 มก./ดล.) นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งหมดต้องมีปัจจัยเสี่ยงเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีการกำหนดไว้ก่อนอย่างน้อย 3 ปัจจัยดังต่อไปนี้ : เป็นเพศชาย มีอายุมากกว่า 55 ปี สูบบุหรี่ เป็นโรคเบาหวาน มีบิดา-มารดาหรือบุตร (first-degree relative) มีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี มีอัตราส่วนโคเลสเตอรอลรวมทั้งหมด

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

ต่อ HDL มากกว่า 6 มีโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease) มีกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว (left ventricular hypertrophy) เคยมีโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular event) มาก่อน มีคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติที่เฉพาะ พบโปรตีนหรือไข่ขาว (albumin) ในปัสสาวะ ผู้ป่วยที่ถูกนำมาเข้าร่วมการวิจัยไม่ทั้งหมดทุกรายได้รับการประเมินว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางหัวใจและหลอดเลือดเป็นครั้งแรก

ผู้ป่วยได้รับยาลดความดันโลหิตสูงอยู่ (ด้วยยาสูตรที่มี amlodipine หรือ atenolol อยู่สูตรใดสูตรหนึ่ง) และได้รับยา atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง (จำนวน 5168 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 5137 ราย)

ยา atorvastatin ลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ของอัตราการเกิดเหตุการณ์ (events) ดังต่อไปนี้

เหตุการณ์	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ลดลง	จำนวนของเหตุการณ์ (atorvastatin : ยาหลอก)	p-value
โรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิตกับโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต	36%	100 : 154	0.0005
เหตุการณ์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดและการทำ revascularization procedures ทั้งหมด	20%	389 : 483	0.0008
เหตุการณ์ของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีทั้งหมด	29%	178 : 247	0.0006
Stroke ซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต	26%	89 : 119	0.0332

<sup>1</sup>คิดจากความแตกต่างในอัตราของเหตุการณ์อย่างคร่าว ๆ ที่เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาการติดตามผลนาน 3.3 ปี

จำนวนการเสียชีวิตทั้งหมดและการเสียชีวิตจากเหตุการณ์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดมีจำนวนลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญ (185 เหตุการณ์ เทียบกับ 212 เหตุการณ์  $p=0.17$  และ 74 เหตุการณ์ เทียบกับ 82 เหตุการณ์  $p=0.51$  ตามลำดับ) การวิเคราะห์หากลุ่มย่อยจำแนกตามเพศ (เพศชายร้อยละ 81 เพศหญิงร้อยละ 19) พบว่ายา atorvastatin มีประโยชน์ต่อเพศชายแต่ไม่พบกับเพศหญิงซึ่งอาจเป็นเพราะว่าในกลุ่มย่อยที่เป็นเพศหญิงมีอัตราการเกิดเหตุการณ์ต่ำ ตัวเลขการเสียชีวิตโดยรวมทั้งหมดและการเสียชีวิตจากเหตุการณ์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเพศหญิงมีจำนวนมากกว่า (38 รายเทียบกับ 30 รายและ 17 รายเทียบกับ 12 ราย) แต่จำนวนดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ พบว่ามีอันตรกิริยาต่อกันระหว่างยาความดันโลหิตสูงที่ผู้ป่วยได้รับก่อนเข้าการวิจัยอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่ายา atorvastatin ทำให้จุดยุติหลักของการวิจัย (โรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิตกับโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

ซึ่งไม่ถึงแก่ชีวิต) เฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.47 (0.32-0.69), p=0.00008) แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยา atenolol (HR 0.83 (0.59-1.17), p=0.287)

Collaborative Atorvastatin Diabetes (CARDS) เป็นการศึกษาวิจัยแบบสุ่ม มียาหลอกเป็นตัวควบคุม ปกปิดการรักษาทั้งสองทางในหลายสถาบันเพื่อประเมินผลของยา atorvastatin ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อายุระหว่าง 40 ถึง 75 ปี ที่ไม่เคยมีประวัติของโรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อนและมีระดับ LDL-C น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4.14 มิลลิโมล/ลิตร (160 มก./ดล.) และไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6.78 มิลลิโมล/ลิตร (600 มก./ดล.) นอกจากนี้ผู้ป่วยทั้งหมดต้องมีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ปัจจัยดังต่อไปนี้ : ความดันโลหิตสูง สูบบุหรี่ มีเบาหวานขึ้นจอตา microalbuminuria หรือ macroalbuminuria

ผู้ป่วยได้รับยา atorvastatin 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง (จำนวน 1428 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 1410 ราย) โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ติดตามผลนาน (median) 3.9 ปี

ผลของยา atorvastatin ในการลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ของอัตราการเกิดเหตุการณ์ (events) มีดังนี้

เหตุการณ์	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ลดลง	จำนวนของเหตุการณ์ (atorvastatin : ยาหลอก)	p-value
เหตุการณ์หลักทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือดอย่างเฉียบพลันซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต, โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ปรากฏอาการ, การตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างเฉียบพลัน, ภาวะเจ็บเค้นอกแบบไม่คงที่, การผ่าตัดทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ, การถ่างขยายหลอดเลือดหัวใจด้วยการใส่สายสวนหัวใจผ่านทางผิวหนัง, การเปิดหลอดเลือดที่อุดตัน, โรคหลอดเลือดสมอง)	37%	83 : 127	0.0010

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย เนื่องจากขาดเลือด (โรค กล้ามเนื้อหัวใจตายอย่าง เฉียบพลันซึ่งถึงแก่ชีวิตและไม่ ถึงแก่ชีวิต, โรคกล้ามเนื้อหัวใจ ตายที่ไม่ปรากฏอาการ)	42%	38 : 64	0.0070
โรคหลอดเลือดสมอง (ซึ่งถึง แก่ชีวิตและไม่ถึงแก่ชีวิต)	48%	21 : 39	0.0163

<sup>1</sup>คิดจากความแตกต่างในอัตราของเหตุการณ์อย่างคร่าว ๆ ที่เกิดขึ้นในช่วงระยะเวลาการติดตามผลนาน 3.9 ปี

ไม่พบหลักฐานความแตกต่างของผลการรักษาเมื่อจำแนกตามเพศหรืออายุของผู้ป่วย หรือตามระดับ LDL-C ก่อนเข้าการวิจัย พบว่าอัตราการเสียชีวิตมีแนวโน้มเป็นไปในทางที่ดีขึ้น (เสียชีวิต 82 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเทียบกับ 61 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin  $p=0.0592$ )

การเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ (Recurrent Stroke)

Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) เป็นการศึกษาวิจัยเพื่อประเมินผลของยา atorvastatin ขนาด 80 มิลลิกรัมต่อวันหรือยาหลอกต่อโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหลอดเลือดสมองขาดเลือดชั่วคราว (TIA) ภายในเวลา 6 เดือนก่อนเข้าการวิจัยและไม่มีประวัติการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจจำนวนทั้งสิ้น 4731 ราย ในการวิจัยมีผู้ป่วยเพศชายร้อยละ 60 อายุระหว่าง 21 ถึง 92 ปี (อายุเฉลี่ย 63 ปี) และมีค่า LDL ก่อนเข้าการวิจัยเฉลี่ย 133 มก./ดล. (3.4 มิลลิโมล/ลิตร) พบว่าระหว่างการรักษาด้วยยา atorvastatin ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยระดับ LDL-C เท่ากับ 73 มก./ดล. (1.9 มิลลิโมล/ลิตร) และระหว่างการรักษาด้วยยาหลอก ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยระดับ LDL-C เท่ากับ 129 มก./ดล. (3.3 มิลลิโมล/ลิตร) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาติดตามผลนาน 4.9 ปี

เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ยา atorvastatin 80 มก. ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่ถึงหรือไม่ถึงแก่ชีวิตซึ่งเป็นจุดยุติหลักในการวิจัยลงได้ร้อยละ 15 (HR 0.85 : 95% CI. 0.72-1.00 ;  $p = 0.05$  หรือ 0.84 ; 95% CI, 0.71-0.99;  $p = 0.03$  หลังจากการปรับค่าด้วยปัจจัยพื้นฐานต่าง ๆ แล้ว) การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin มีจำนวนร้อยละ 9.1 (216/2365) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าเท่ากับร้อยละ 8.9 (211/2366)

การวิเคราะห์ภายหลังจากการทำการศึกษาระบุว่า เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ยา atorvastatin ขนาด 80 มิลลิกรัมลดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke) (218/2365, 9.2% เทียบกับ ยาหลอก 274/2366, 11.6%  $p = 0.01$ ) และเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตก (55/2365, 2.3% เทียบกับ ยาหลอก 33/2366, 1.4%,  $p=0.02$ )

- พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยซึ่งมีโรคหลอดเลือดสมองแตกมาก่อนหน้าจะมีความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกสูงเพิ่มขึ้น (7/45 ในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 2/48 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก; HR 4.06; 95% CI, 0.84-19.57) และความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันมี

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

ค่าใกล้เคียงกันในทั้งสองกลุ่ม (3/45 ในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 2/48 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก; HR 1.64; 95% CI, 0.27-9.82)

- พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยซึ่งมีโรคเนื้อสมองตายเป็นหย่อมขนาดเล็กจากเส้นเลือดขนาดเล็กตีบตัน (lacunar infarct) มาก่อนหน้ามีความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกสูงเพิ่มขึ้น (20/708 ในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 4/701 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก; HR 4.99; 95% CI, 1.71-14.61) แต่ในผู้ป่วยเหล่านี้พบความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันมีค่าลดลง (79/708 ในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 102/701 ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก; HR 0.76; 95% CI, 0.57-1.02) มีความเป็นไปได้ว่าความเสี่ยงสุทธิของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองจะเพิ่มขึ้นกับผู้ป่วยที่มี lacunar infarct มาก่อนหน้าเมื่อผู้ป่วยได้รับยา atorvastatin ในขนาด 80 มิลลิกรัมต่อวัน

ในผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองแตกมาก่อนหน้า พบการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin จำนวนร้อยละ 15.6 (7/45) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าเท่ากับร้อยละ 10.4 (5/48) และในผู้ป่วยที่เคยมี lacunar infarct มาก่อนหน้า พบการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุทั้งหมดในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin จำนวนร้อยละ 10.9 (77/708) และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีค่าเท่ากับร้อยละ 9.1 (64/701)

### ประชากรเด็ก

#### Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุระหว่าง 6 ถึง 17 ปี

ในการศึกษาวิจัยแบบเปิดเผยการรักษาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์เพื่อประเมินเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และความปลอดภัยและความทนต่อยา atorvastatin ในเด็กและวัยรุ่นที่มีหลักฐานการตรวจยืนยันทางพันธุกรรมว่ามีภาวะ heterozygous familial hypercholesterolaemia และมีระดับ LDL-C ก่อนเข้าการวิจัยมากกว่าหรือเท่ากับ 4 มิลลิโมลต่อลิตร มีการลงทะเบียนรับเด็กและวัยรุ่นอายุระหว่าง 6 ถึง 17 ปีเข้าร่วมการวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 39 ราย โดย Cohort A มีเด็กอายุระหว่าง 6 ถึง 12 ปี จำนวน 15 รายและจัดอยู่ในกลุ่ม Tanner Stage 1 ส่วน Cohort B มีเด็กอายุระหว่าง 10 ถึง 17 ปี จำนวน 24 รายและจัดอยู่ในกลุ่ม Tanner Stage  $\geq 2$

ขนาดยา atorvastatin เริ่มต้นใน Cohort A คือยาเม็ดชนิดเคี้ยว 5 มิลลิกรัมต่อวันและใน Cohort B คือสูตรยาเม็ดขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยหากสามารถทนต่อยา atorvastatin ได้ก็อนุญาตให้มีการเพิ่มขนาดยา atorvastatin ได้เป็นสองเท่าได้หากอาสาสมัครรายใดไม่สามารถมีระดับ LDL-C ลดลงจนถึงเป้าหมายคือ  $<3.35$  มิลลิโมลต่อลิตรได้ที่เวลา 4 สัปดาห์

พบว่าระดับ LDL-C, TC, VLDL-C, และ Apo B มีค่าลดลงในสัปดาห์ที่ 2 ในผู้ป่วยทุกราย สำหรับผู้ป่วยที่ต้องให้ยาเพิ่มเป็นสองเท่าที่พบระดับไขมันลดลงไปอีกหลังจากการเพิ่มขนาดยาและพบได้เร็วตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ขณะทำการประเมินครั้งแรก ค่าเปอร์เซ็นต์เฉลี่ยของพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางไขมันมีค่าใกล้เคียงกันในทั้งสองกลุ่ม cohort โดยไม่คำนึงถึงว่าอาสาสมัครจะยังคงได้รับยาในขนาดเริ่มต้นหรือได้รับยาเพิ่มเป็นสองเท่าของขนาดยาเริ่มต้น และในสัปดาห์ที่ 8 พบว่าโดยเฉลี่ยเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงระดับ LDL-C และ TC มีค่าประมาณร้อยละ 40 และร้อยละ 30 ตามลำดับเมื่อเทียบกับระดับก่อนเข้าการวิจัยไม่ว่าผู้ป่วยจะได้ยาในปริมาณเท่าใด

#### Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุระหว่าง 10 ถึง 17 ปี



## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

ในการศึกษาวิจัยแบบปกปิดการรักษาทั้งสองทางและมียาหลอกเป็นตัวควบคุมตามด้วยช่วงการศึกษาแบบเปิดเผยการรักษาในเด็กหญิงที่มีประจำเดือนแล้วและเด็กชายอายุระหว่าง 10 ถึง 17 ปี (อายุเฉลี่ย 14.1 ปี) จำนวน 187 คนที่ป่วยเป็น Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia (FH) หรือ Hypercholesterolaemia อย่างรุนแรงโดยผู้ให้ยา atorvastatin (จำนวน 140 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน 47 ราย) เป็นเวลา 26 สัปดาห์ หลังจากนั้นผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยา atorvastatin เป็นเวลาอีก 26 สัปดาห์ ขนาดยา atorvastatin คือ 10 มิลลิกรัม (วันละครั้ง) สำหรับ 4 สัปดาห์แรกและเพิ่มขนาดยาเป็น 20 มิลลิกรัมได้ถ้าระดับ LDL-C มากกว่า 3.36 มิลลิโมลต่อลิตร ในช่วงการวิจัยแบบปกปิดการรักษาทั้งสองทางเป็นเวลา 26 สัปดาห์นี้พบว่ายา atorvastatin ลดระดับของโคเลสเตอรอลรวม, LDL-C, ไตรกลีเซอไรด์, และ apolipoprotein B ในพลาสมาได้อย่างมีนัยสำคัญ ค่าเฉลี่ยระดับ LDL-C ที่ได้ในช่วงการวิจัยแบบปกปิดการรักษาทั้งสองทางเป็นเวลา 26 สัปดาห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ยา atorvastatin มีค่าเท่ากับ 3.38 มิลลิโมลต่อลิตร (อยู่ในช่วงระหว่าง 1.81 ถึง 6.26 มิลลิโมลต่อลิตร) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งระดับ LDL-C มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 5.91 มิลลิโมลต่อลิตร (อยู่ในช่วงระหว่าง 3.93 ถึง 9.96 มิลลิโมลต่อลิตร)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในเด็กเพื่อเปรียบเทียบยา atorvastatin กับ colestipol ในผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 10 ถึง 18 ปีที่มีภาวะ hypercholesterolaemia พบว่า ยา atorvastatin (จำนวน 25 ราย) ทำให้ระดับ LDL-C ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 26 ( $p < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับ colestipol (จำนวน 31 ราย)

การศึกษาวิจัยโดยการสงเคราะห์ยาและเปิดโอกาสให้แก่อาสาสมัครที่ไม่ได้อยู่ในการวิจัยผู้ซึ่งไม่มีทางเลือกในการรักษาอื่น ๆ ได้ใช้ยาในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ hypercholesterolaemia อย่างรุนแรง (รวมถึงผู้ที่มีภาวะ homozygous hypercholesterolaemia) จำนวน 46 ราย โดยให้การรักษาด้วยยา atorvastatin ในขนาดที่ปรับเพิ่มขึ้นได้ตามการตอบสนองต่อยา (บางรายได้รับยา atorvastatin ในขนาด 80 มิลลิกรัมต่อวัน) การศึกษาวิจัยนี้กินระยะเวลา 3 ปี พบว่าระดับ LDL-C ลดลงได้ร้อยละ 36

ยังไม่มีการศึกษาวิจัยถึงประสิทธิผลของยา atorvastatin ในการรักษาผู้ป่วยเป็นเวลานานตั้งแต่ขณะยังเป็นเด็กต่อการลดอัตราการป่วยและอัตราการเสียชีวิตเมื่อเติบโตเป็นผู้ใหญ่

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

### การดูดซึมยา

ยา atorvastatin ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วหลังการรับประทาน ทำให้ความเข้มข้นในพลาสมาขึ้นสู่ระดับสูงสุดภายใน 1-2 ชั่วโมง ปริมาณการดูดซึมและความเข้มข้นของ atorvastatin ในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ได้ โดยชีวประสิทธิผลหลังรับประทานยาเม็ดชนิดเคลือบฟิล์มจะมีค่าร้อยละ 95 ถึง 99 เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรที่เป็นยาน้ำ แต่ชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของยา atorvastatin มีค่าประมาณร้อยละ 12 และฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase จากปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกายอยู่ที่ประมาณร้อยละ 30 โดยค่าปริมาณยาที่เข้าสู่ร่างกายที่ต่ำนี้เป็นผลมาจาก presystemic clearance ที่ขึ้นอยู่กับเดินอาหารและ/หรือ first-pass metabolism ที่ต่ำ

### การกระจายยา

ปริมาตรการกระจายโดยเฉลี่ยของยา atorvastatin อยู่ที่ประมาณ 381 ลิตร ยา atorvastatin จะจับพลาสมาโปรตีน ได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 98

## เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

### การเปลี่ยนแปลงยา

ยา atorvastatin ถูกเมแทบอลิซึมด้วย cytochrome P450 3A4 ได้เป็นอนุพันธ์ ortho และ parahydroxylated และสารที่เกิดจากกระบวนการ beta-oxidation ชนิดต่างๆ พบว่านอกเหนือไปจากวิถีเมแทบอลิซึมอื่น ๆ แล้วอนุพันธ์เหล่านี้จะถูกลดระดับโดยไซโทโครม P450 3A4 และ glucuronication จากการทดลองในห้องปฏิบัติการพบว่าเมแทบอลิซึมชนิด ortho และ parahydroxylated มีความสามารถเทียบเท่ากับตัวยา atorvastatin ในการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase พบว่าราว 70% ของฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ในกระแสโลหิตเป็นผลมาจากการทำงานของเมแทบอลิซึมอื่น ๆ ของยาที่ยังมีฤทธิ์

### การกำจัดยา

ยา atorvastatin ถูกกำจัดออกทางน้ำดีเป็นหลักหลังจากผ่านกระบวนการทางเมแทบอลิซึมที่ตับ และ/หรือนอกตับ อย่างไรก็ตาม ยา atorvastatin ไม่มี enterohepatic recirculation ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยา atorvastatin ในพลาสมาของมนุษย์โดยเฉลี่ยอยู่ที่ประมาณ 14 ชั่วโมง แต่ค่าครึ่งชีวิตของการออกฤทธิ์ยับยั้ง HMG-CoA reductase จะอยู่ที่ราว 20-30 ชั่วโมงเนื่องจากมีเมแทบอลิซึมอื่น ๆ ของยาที่ยังมีฤทธิ์มาร่วมทำงานด้วย

### ประชากรกลุ่มพิเศษ

#### ประชากรผู้สูงอายุ

ความเข้มข้นของยา atorvastatin และเมแทบอลิซึมอื่น ๆ ของยาที่ยังมีฤทธิ์ในพลาสมาของผู้สูงอายุที่มีสุขภาพดีจะสูงกว่าคนในวัยหนุ่มสาว แต่ผลต่อระดับไขมันมีค่าใกล้เคียงกันกับผลที่ได้ในประชากรวัยหนุ่มสาว

#### ประชากรเด็ก

ในการศึกษาวิจัยแบบเปิดเผยการรักษาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ในผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 6 ถึง 17 ปีที่มีภาวะ heterozygous familial hypercholesterolaemia และมีระดับ LDL-C ก่อนเข้าการวิจัยมากกว่าหรือเท่ากับ 4 มิลลิโมลต่อลิตร มีผู้ป่วยเด็กในการวิจัยจัดอยู่ในกลุ่ม Tanner Stage 1 จำนวน 15 ราย ในกลุ่ม Tanner Stage  $\geq 2$  จำนวน 24 รายได้รับการรักษาด้วยยาเม็ด atorvastatin ชนิดเคี้ยวในขนาด 5 ถึง 10 มิลลิกรัมวันละครั้งหรือยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 10 ถึง 20 มิลลิกรัมวันละครั้งตามลำดับ ผลการวิเคราะห์แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรพบว่าค่าตัวแปรร่วมที่มีนัยสำคัญเพียงชนิดเดียวคือค่าน้ำหนักตัว ค่าเฉลี่ยรานซ์ที่ปรากฏของยาในอาสาสมัครเด็กเมื่อให้ทางการรับประทานมีค่าใกล้เคียงกับค่าที่ได้ในผู้ใหญ่เมื่อปรับสเกลให้เหมาะสมกับน้ำหนักตัวของแต่ละคนแล้ว และยังพบว่าระดับ LDL-C และ TC ที่สังเกตได้มีค่าลดลงอย่างสอดคล้องกันตลอดช่วงของปริมาณยา atorvastatin และ hydroxyatorvastatin ที่ร่างกายได้รับ

#### เพศ

ความเข้มข้นของยา atorvastatin ในพลาสมาของผู้หญิงจะแตกต่างจากผู้ชาย (คือ  $C_{max}$  ในผู้หญิงสูงกว่าประมาณร้อยละ 20 และ AUC ต่ำกว่าราวร้อยละ 10) อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างนี้ไม่มีผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นผลในการลดไขมันระหว่างผู้ชายและผู้หญิงจึงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

### ผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง

โรคไตไม่มีผลต่อความเข้มข้นของยาในพลาสมาหรือผลต่อการลดไขมันของยา atorvastatin และเมแทบอลิท์อื่นๆ ของยาที่ยังมีฤทธิ์

### ผู้ป่วยล้างไต

ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย คาดว่าการล้างไตไม่ได้ส่งผลต่อการกำจัดยา atorvastatin เนื่องจากตัวยามีการจับกับโปรตีนในเลือดสูง

### ผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง

ความเข้มข้นของยา atorvastatin และเมแทบอลิท์อื่นๆ ของยาที่ยังมีฤทธิ์ในพลาสมาจะเพิ่มขึ้นอย่างมาก (Cmax เพิ่มประมาณ 16 เท่า และ AUC เพิ่มประมาณ 11 เท่า) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังจากการตีบแอลกอฮอล์ (Childs-Pugh B)

### ภาวะพหุสัณฐานของยีน SLOC1B1 (SLOC1B1 polymorphism)

การขนส่งยาลับยั้ง HMG-CoA reductase ทุกชนิดเข้าสู่ตับซึ่งรวมถึงยา atorvastatin ต้องอาศัยโปรตีนขนส่ง OATP1B1 transporter พบว่าผู้ป่วยที่มี SLCO1B1 polymorphism จะมีความเสี่ยงในการได้รับปริมาณยาเข้าสู่ร่างกายได้มากขึ้นซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดภาวะการสลายของกล้ามเนื้อ (โปรดดูหัวข้อที่ 4.4) พบว่าการมี polymorphism ของยีนที่สร้าง OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) สัมพันธ์กับการได้รับปริมาณยา (AUC) สูงขึ้นมากกว่าบุคคลที่ไม่มีความหลากหลายทางยีนนี้ (c.521TT) 2.4 เท่า และมีความเป็นไปได้ว่า ในผู้ป่วยเหล่านี้การขนส่งยา atorvastatin เข้าสู่ตับอาจมีความบกพร่องซึ่งก็ยังไม่ทราบผลต่อประสิทธิผลของยาที่อาจเกิดตามมาด้วย

## 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ไม่พบว่ายา atorvastatin มีผลก่อให้เกิดการกลายพันธุ์หรือการแตกหักของแท่งโครโมโซมจากการทดสอบในหลอดทดลองในห้องปฏิบัติการจำนวน 4 การทดลองและจากการทดสอบในสิ่งมีชีวิตจำนวน 1 การทดลอง

ไม่ปรากฏว่ายาน atorvastatin เป็นสารก่อมะเร็งในหนูแรท แต่การทดลองให้ยาขนาดสูงในหนูเม้าส์ (โดยให้ได้ AUC<sub>0-24h</sub> สูงกว่าค่า AUC<sub>0-24h</sub> ที่ได้เมื่อให้ยาในขนาดสูงสุดในมนุษย์แล้ว 6 ถึง 11 เท่า) พบการเกิดเนื้องอกชนิด adenomas ของเซลล์ตับในหนูเพศผู้และ carcinomas ของเซลล์ตับในหนูเพศเมีย

มีหลักฐานที่ได้จากการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองพบว่า ยาที่ยับยั้ง HMG-CoA reductase อาจส่งผลกระทบต่อพัฒนาการของตัวอ่อนและทารกในครรภ์ การทดลองในหนูแรท กระจายและสุนัขไม่พบว่ายามีผลต่อภาวะเจริญพันธุ์ของสัตว์ทดลองและไม่เป็นสารที่ก่อให้เกิดลูกวิรูป อย่างไรก็ตาม ในขนาดยาที่สูงจนเป็นพิษต่อสัตว์ทดลองตัวแม่พบว่าเกิดความเป็นพิษต่อทารกในครรภ์ของหนูแรท และกระจาย โดยลูกหนูแรท ที่เกิดมามีพัฒนาการล่าช้าและมีจำนวนการรอดชีวิตหลังคลอดลดลงระหว่างที่สัตว์ตัวแม่ได้รับยา atorvastatin ในขนาดสูง และในหนูแรท มีหลักฐานว่ายาสสามารถข้ามผ่านเข้าไปยังรกได้ และความเข้มข้นของยา atorvastatin ในพลาสมา กับในน้ำนมมีค่าใกล้เคียงกัน

ยังไม่ทราบว่ายา atorvastatin หรือเมแทบอลิท์อื่นๆ ของยาจะถูกขับออกมาในน้ำนมมนุษย์หรือไม่

## 6 รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

เอกสารกำกับยาภาษาไทย

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

ยา Atorvastatin Sandoz GmbH® 10, 20, 40, 80 mg:

Cellulose microcrystalline

Calcium carbonate

Lactose monohydrate

Croscarmellose sodium

Hydroxypropyl cellulose

Polysorbate 80

Magnesium stearate

Hypromellose

Polyethylene glycol 6000

Titanium dioxide

**6.2 ความไม่เข้ากันของยา**

ไม่มี

**6.3 อายุของยา**

โปรดดูวันหมดอายุ (Exp.) ที่แจ้งไว้บนภาชนะบรรจุ

ไม่ควรใช้ผลิตภัณฑ์ยานี้หลังวันหมดอายุ

**6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา**

ควรเก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 30°C

เก็บยาให้พ้นจากมือเด็ก

เก็บยาไว้ในบรรจุภัณฑ์เดิม

**6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ**

ยา Atorvastatin Sandoz GmbH®: แผงบลิสเตอร์ชนิด Aluminium/Aluminium บรรจุยา

5,7,10,14 เม็ดแล้วบรรจุในกล่องกระดาษกล่องละ 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12 แผงบลิสเตอร์

อาจไม่ได้วางตลาดในทุกขนาดบรรจุ

**6.6 ข้อควรระวังพิเศษสำหรับการกำจัดและการจัดการอื่น ๆ**

ไม่มีข้อควรระวังเป็นพิเศษ

**7 ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักรและชื่อและที่อยู่ผู้ผลิต**

ผู้นำส่ง: บริษัท แชนดอส(ประเทศไทย) จำกัด กรุงเทพฯ ประเทศไทย

ผู้ผลิต: Lek S.A, 16 Podlipie, 95-010 Strykow, Poland

**8 เลขทะเบียนตำรับยา**

**9 วันที่ได้รับอนุมัติครั้งแรก/ต่ออายุทะเบียนตำรับยา**

**10 วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร**

7 สิงหาคม 2566; CDS v08\_02\_2020

**คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)**

1. ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ และ สตรีระยะให้นมบุตร
2. ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับ
3. หากใช้ยานี้แล้วมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้ออ่อนแรง หลังหรือตามตัว ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์
4. ควรตรวจการทำงานของตับก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา 6 และ 12 สัปดาห์ ผู้ที่ได้รับยานี้เป็นประจำควรตรวจทุก 6 เดือน หรือตามคำแนะนำของแพทย์ หากระดับ transaminase สูงกว่า upper normal limit 3 เท่า ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์
5. ระวังมีอันตรายเป็นอันตรายเมื่อใช้ร่วมกับยา digoxin, warfarin เนื่องจากระดับยาเหล่านี้ในเลือดอาจสูงจนเกิดอันตรายได้
6. ความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ (myopathy) หรือภาวะ กล้ามเนื้อลายสลาย (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) จะเพิ่มขึ้นในภาวะเหล่านี้ เช่น การใช้ยาขนาดสูง ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ผู้ที่ติดเชื้อเรื้อรัง ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism) เป็นต้น
8. ระวังมีอันตรายเป็นอันตรายเมื่อใช้ร่วมกับ colchicine โดยเฉพาะผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากมีความเสี่ยงเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ (myopathy) หรือ ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)
9. การใช้ยานี้อาจเพิ่มความเสี่ยงทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้

**สำหรับข้อมูลเพิ่มเติม โปรดติดต่อ**

บริษัท แชนดอส(ประเทศไทย) จำกัด

689 ถนนสุขุมวิท ชั้น 24 อาคารภิรัช ทาวเวอร์แอดเอ็มควอเทียร์

ถนนสุขุมวิท แขวงคลองตันเหนือ

เขตวัฒนา กทม 10110

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Atorvastatin Sandoz GmbH® 10 mg film-coated tablets  
Atorvastatin Sandoz GmbH® 20 mg film-coated tablets  
Atorvastatin Sandoz GmbH® 40 mg film-coated tablets  
Atorvastatin Sandoz GmbH® 80 mg film-coated tablets

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each 10 mg film-coated tablet contains 10 mg atorvastatin(as Atorvastatin calcium trihydrate)  
Each 20 mg film-coated tablet contains 20 mg atorvastatin(as Atorvastatin calcium trihydrate)  
Each 40 mg film-coated tablet contains 40 mg atorvastatin(as Atorvastatin calcium trihydrate)  
Each 80 mg film-coated tablet contains 80 mg atorvastatin(as Atorvastatin calcium trihydrate)  
For a full list of excipients, see section 6.1 List of excipients

**3. PHARMACEUTICAL FORM**

Film-coated tablets

Atorvastatin Sandoz GmbH® 10 mg: white to off-white, round, biconvex film-coated tablet with debossment "SN 10" on one side.

Atorvastatin Sandoz GmbH® 20 mg: white to off-white, round, biconvex film-coated tablet with debossment "SN 20" on one side.

Atorvastatin Sandoz GmbH® 40 mg: white to off-white, round, biconvex film-coated tablet with debossment "SN 40" on one side.

Atorvastatin Sandoz GmbH® 80 mg: white to off-white, round, biconvex film-coated tablet with debossment "SN 80" on one side.

**4. CLINICAL PARTICULARS****4.1 Therapeutic indications**Hypercholesterolaemia

Atorvastatin is indicated as an adjunct to diet for reduction of elevated total cholesterol (total-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B, and triglycerides in adults, adolescents and children aged 10 years or older with primary hypercholesterolaemia including familial hypercholesterolaemia (heterozygous variant) or combined (mixed) hyperlipidaemia (Corresponding to Types IIa and IIb of the Fredrickson classification) when response to diet and other nonpharmacological measures is inadequate.

Atorvastatin is also indicated to reduce total-C and LDL-C in adults with homozygous familial hypercholesterolaemia as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g. LDL apheresis) or if such treatments are unavailable.

Prevention of cardiovascular disease

Atorvastatin is used to prevent cardiovascular events in patients without clinical evidence of cardiovascular disease who have multiple risk factors for a first cardiovascular event (see section 5.1), as an adjunct to correction of other risk factors

Chronic Kidney Disease

- In patients with diabetes with moderately decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR), atorvastatin is indicated to reduce the risk for cardiovascular disease.
- In patients with clinically evident coronary heart disease and CKD not requiring dialysis, atorvastatin is indicated to reduce the risk of major cardiovascular events including stroke.

- In patients with clinically evident coronary heart disease and/or diabetes with microalbuminuria, atorvastatin is indicated to reduce the rate of GFR decline and progression of CKD

#### Paediatric Patients (10 – 17 years of age)

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

LDL-C remains  $\geq 190$  mg/dL or

LDL-C remains  $\geq 160$  mg/dL and

- There is a positive family history of premature cardiovascular disease or
- two or more other CVD risk factors are present in the paediatric patient

## **4.2 Posology and method of administration**

### Posology

The patient should be placed on a standard cholesterol-lowering diet before receiving atorvastatin and should continue on this diet during treatment with atorvastatin.

The dose should be individualised according to baseline LDL-C levels, the goal of therapy, and patient response.

The usual starting dose is 10 mg once a day. Adjustment of dose should be made at intervals of 4 weeks or more. The maximum dose is 80 mg once a day.

#### *Primary hypercholesterolaemia and combined (mixed) hyperlipidaemia*

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

#### *Heterozygous familial hypercholesterolaemia*

Patients should be started with atorvastatin 10 mg daily. Doses should be individualised and adjusted every 4 weeks to 40 mg daily. Thereafter, either the dose may be increased to a maximum of 80 mg daily or a bile acid sequestrant may be combined with 40 mg atorvastatin once daily.

#### *Homozygous familial hypercholesterolaemia*

Only limited data are available.

The dose of atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia is 10 to 80 mg daily (see section 5.1). Atorvastatin should be used as an adjunct to other lipid-lowering treatments (e.g. LDL apheresis) in these patients or if such treatments are unavailable.

#### *Prevention of cardiovascular disease*

In the primary prevention trials the dose was 10 mg/day. Higher doses may be necessary in order to attain (LDL-) cholesterol levels according to current guidelines.

#### *Renal impairment*

No adjustment of dose is required (see section 4.4).

#### *Hepatic impairment*

Atorvastatin should be used with caution in patients with hepatic impairment (see section 4.4). Atorvastatin is contraindicated in patients with active liver disease (see section 4.3).

#### *Use in the elderly*

Efficacy and safety in geriatric patients (65 years of age and older) using recommended doses are similar to those seen in the general population.

#### *Paediatric use*

##### *Hypercholesterolaemia*

Paediatric use should only be carried out by physicians experienced in the treatment of paediatric hyperlipidaemia and patients should be re-evaluated on a regular basis to assess progress.

For patients aged 10 years and above, the recommended starting dose of atorvastatin is 10 mg per day with titration up to 20 mg per day. Titration should be conducted according to the individual response and tolerability in paediatric patients. Safety information for paediatric patients treated with doses above 20 mg, corresponding to about 0.5 mg/kg, is limited.

There is limited experience in children between 6-10 years of age. Atorvastatin is not indicated in the treatment of patients below the age of 10 years.

Other pharmaceutical forms/strengths may be more appropriate for this population.

#### Method of administration

Atorvastatin is for oral administration. Each daily dose of atorvastatin is given all at once and may be given at any time of day with or without food.

#### Co-administration with other medicines

In patients taking the hepatitis C antiviral agents elbasvir/grazoprevir or letermovir for cytomegalovirus infection prophylaxis concomitantly with atorvastatin, the dose of atorvastatin should not exceed 20 mg/day.

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

### **4.3 Contraindications**

Atorvastatin is contraindicated in patients:

- with hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
- with active liver disease or unexplained persistent elevations of serum transaminases exceeding 3 times the upper limit of normal
- treated with hepatitis C antivirals glecaprevir/pibrentasvir
- during pregnancy, while breast-feeding and in women of child-bearing potential not using appropriate contraceptive measures (see section 4.6).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Liver effects

Liver function tests should be performed before the initiation of treatment and periodically thereafter. Patients who develop any signs or symptoms suggestive of liver injury should have liver function tests performed. Patients who develop increased transaminase levels



should be monitored until the abnormality (ies) resolve. Should an increase in transaminases of greater than 3 times the upper limit of normal (ULN) persist, reduction of dose or withdrawal of atorvastatin is recommended (see section 4.8).

Atorvastatin should be used with caution in patients who consume substantial quantities of alcohol and/or have a history of liver disease.

#### Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)

In a post-hoc analysis of stroke subtypes in patients without coronary heart disease (CHD) who had a recent stroke or transient ischemic attack (TIA) there was a higher incidence of hemorrhagic stroke in patients initiated on atorvastatin 80 mg compared to placebo. The increased risk was particularly noted in patients with prior hemorrhagic stroke or lacunar infarct at study entry. For patients with prior hemorrhagic stroke or lacunar infarct, the balance of risks and benefits of atorvastatin 80 mg is uncertain, and the potential risk of hemorrhagic stroke should be carefully considered before initiating treatment (see section 5.1).

#### Skeletal muscle effects

Atorvastatin, like other HMG-CoA reductase inhibitors, may in rare occasions affect the skeletal muscle and cause myalgia, myositis, and myopathy that may progress to rhabdomyolysis, a potentially life-threatening condition characterised by markedly elevated creatine kinase (CK) levels (> 10 times ULN), myoglobinaemia and myoglobinuria which may lead to renal failure.

There have been very rare reports of an immune-mediated necrotising myopathy (IMNM) during or after treatment with some statins. IMNM is clinically characterised by persistent proximal muscle weakness and elevated serum creatine kinase, which persist despite discontinuation of statin treatment.

#### *Before the treatment*

Atorvastatin should be prescribed with caution in patients with pre-disposing factors for rhabdomyolysis. A CK level should be measured before starting statin treatment in the following situations:

- Renal impairment
- Hypothyroidism
- Personal or familial history of hereditary muscular disorders
- Previous history of muscular toxicity with a statin or fibrate
- Previous history of liver disease and/or where substantial quantities of alcohol are consumed
- In elderly (age > 70 years), the necessity of such measurement should be considered, according to the presence of other predisposing factors for rhabdomyolysis
- Situations where an increase in plasma levels may occur, such as interactions (see section 4.5) and special populations including genetic subpopulations (see section 5.2).

In such situations, the risk of treatment should be considered in relation to possible benefit, and clinical monitoring is recommended.

If CK levels are significantly elevated (> 5 times ULN) at baseline, treatment should not be started.

#### *Creatine kinase measurement*

Creatine kinase (CK) should not be measured following strenuous exercise or in the presence of any plausible alternative cause of CK increase as this makes value interpretation difficult. If CK levels are significantly elevated at baseline ( $> 5$  times ULN), levels should be remeasured within 5 to 7 days later to confirm the results.

*Whilst on treatment*

- Patients must be asked to promptly report muscle pain, cramps, or weakness especially if accompanied by malaise or fever.
- If such symptoms occur whilst a patient is receiving treatment with atorvastatin, their CK levels should be measured. If these levels are found to be significantly elevated ( $> 5$  times ULN), treatment should be stopped.
- If muscular symptoms are severe and cause daily discomfort, even if the CK levels are elevated to  $\leq 5 \times$  ULN, treatment discontinuation should be considered.
- If symptoms resolve and CK levels return to normal, then re-introduction of atorvastatin or introduction of an alternative statin may be considered at the lowest dose and with close monitoring.
- Atorvastatin must be discontinued if clinically significant elevation of CK levels ( $> 10 \times$  ULN) occur, or if rhabdomyolysis is diagnosed or suspected.

*Concomitant treatment with other medicinal products*

Risk of rhabdomyolysis is increased when atorvastatin is administered concomitantly with certain medicinal products that may increase the plasma concentration of atorvastatin such as potent inhibitors of CYP3A4 or transport proteins (e.g. ciclosporine, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, letermovir and HIV protease inhibitors including ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc). The risk of myopathy may also be increased with the concomitant use of gemfibrozil and other fibric acid derivatives, antivirals for the treatment of hepatitis C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erythromycin, niacin or ezetimibe. If possible, alternative (non-interacting) therapies should be considered instead of these medicinal products.

In cases where co-administration of these medicinal products with atorvastatin is necessary, the benefit and the risk of concurrent treatment should be carefully considered. When patients are receiving medicinal products that increase the plasma concentration of atorvastatin, a lower maximum dose of atorvastatin is recommended. In addition, in the case of potent CYP3A4 inhibitors, a lower starting dose of atorvastatin should be considered and appropriate clinical monitoring of these patients is recommended (see section 4.5).

Atorvastatin must not be co-administered with systemic formulations of fusidic acid or within 7 days of stopping fusidic acid treatment. In patients where the use of systemic fusidic acid is considered essential, statin treatment should be discontinued throughout the duration of fusidic acid treatment. There have been reports of rhabdomyolysis (including some fatalities) in patients receiving fusidic acid and statins in combination (see section 4.5). The patient should be advised to seek medical advice immediately if they experience any symptoms of muscle weakness, pain or tenderness.

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.

#### Paediatric population

No clinically significant effect on growth and sexual maturation was observed in a 3-year study based on the assessment of overall maturation and development, assessment of Tanner Stage, and measurement of height and weight (see section 4.8).

#### Interstitial lung disease

Exceptional cases of interstitial lung disease have been reported with some statins, especially with long term therapy (see section 4.8). Presenting features can include dyspnoea, non-productive cough and deterioration in general health (fatigue, weight loss and fever). If it is suspected a patient has developed interstitial lung disease, statin therapy should be discontinued.

#### Diabetes Mellitus

Some evidence suggests that statins as a class raise blood glucose and in some patients, at high risk of future diabetes, may produce a level of hyperglycaemia where formal diabetes care is appropriate. This risk, however, is outweighed by the reduction in vascular risk with statins and therefore should not be a reason for stopping statin treatment. Patients at risk (fasting glucose 5.6 to 6.9 mmol/L, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, raised triglycerides, hypertension) should be monitored both clinically and biochemically according to national guidelines.

#### *Excipients*

Atorvastatin contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, Lapp lactose deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

#### Effect of co-administered medicinal products on atorvastatin

Atorvastatin is metabolized by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and is a substrate of the hepatic transporters, organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) and 1B3 (OATP1B3) transporter. Metabolites of atorvastatin are substrates of OATP1B1. Atorvastatin is also identified as a substrate of the multi-drug resistance protein 1 (MDR1) and breast cancer resistance protein (BCRP), which may limit the intestinal absorption and biliary clearance of atorvastatin (see section 5.2). Concomitant administration of medicinal products that are inhibitors of CYP3A4 or transport proteins may lead to increased plasma concentrations of atorvastatin and an increased risk of myopathy. The risk might also be increased at concomitant administration of atorvastatin with other medicinal products that have a potential to induce myopathy, such as fibric acid derivatives and ezetimibe (see sections 4.3 and 4.4).

#### *CYP3A4 inhibitors*

Potent CYP3A4 inhibitors have been shown to lead to markedly increased concentrations of atorvastatin (see Table 1 and specific information below). Co-administration of potent CYP3A4 inhibitors (e.g. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdine, stiripentol, ketoconazole, voriconazole, itraconazole, posaconazole, some antivirals used in the treatment of HCV (e.g. elbasvir/grazoprevir) and HIV protease inhibitors including ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) should be avoided if possible. In cases where co-administration of these medicinal products with atorvastatin cannot be avoided lower starting and maximum doses of atorvastatin should be considered and appropriate clinical monitoring of the patient is recommended (see Table 1).

Moderate CYP3A4 inhibitors (e.g. erythromycin, diltiazem, verapamil and fluconazole) may increase plasma concentrations of atorvastatin (see Table 1). An increased risk of myopathy

has been observed with the use of erythromycin in combination with statins. Interaction studies evaluating the effects of amiodarone or verapamil on atorvastatin have not been conducted. Both amiodarone and verapamil are known to inhibit CYP3A4 activity and co-administration with atorvastatin may result in increased exposure to atorvastatin. Therefore, a lower maximum dose of atorvastatin should be considered and appropriate clinical monitoring of the patient is recommended when concomitantly used with moderate CYP3A4 inhibitors. Appropriate clinical monitoring is recommended after initiation or following dose adjustments of the inhibitor.

#### *CYP3A4 inducers*

Concomitant administration of atorvastatin with inducers of cytochrome P450 3A (e.g. efavirenz, rifampin, St. John's Wort) can lead to variable reductions in plasma concentrations of atorvastatin. Due to the dual interaction mechanism of rifampin, (cytochrome P450 3A 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. The effect of rifampin on atorvastatin concentrations in hepatocytes is, however, unknown and if concomitant administration cannot be avoided, patients should be carefully monitored for efficacy.

#### *Transport inhibitors*

Inhibitors of transport proteins (e.g. ciclosporin, letermovir) can increase the systemic exposure of atorvastatin (see Table 1). The effect of inhibition of hepatic uptake transporters on atorvastatin concentrations in hepatocytes is unknown. If concomitant administration cannot be avoided, a dose reduction and clinical monitoring for efficacy is recommended (see Table 1).

Atorvastatin use in patients taking letermovir with ciclosporin is not recommended.

#### *Gemfibrozil / fibric acid derivatives*

The use of fibrates alone is occasionally associated with muscle related events, including rhabdomyolysis. The risk of these events may be increased with the concomitant use of fibric acid derivatives and atorvastatin. If concomitant administration cannot be avoided, the lowest dose of atorvastatin to achieve the therapeutic objective should be used and the patients should be appropriately monitored (see section 4.4).

#### *Ezetimibe*

The use of ezetimibe alone is associated with muscle related events, including rhabdomyolysis. The risk of these events may therefore be increased with concomitant use of ezetimibe and atorvastatin. Appropriate clinical monitoring of these patients is recommended.

#### *Colestipol*

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

#### *Fusidic acid*

The risk of myopathy including rhabdomyolysis may be increased by the concomitant administration of systemic fusidic acid with statins. The mechanism of this interaction (whether it is pharmacodynamic or pharmacokinetic, or both) is yet unknown. There have been reports of rhabdomyolysis (including some fatalities) in patients receiving this combination.

## เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

If treatment with systemic fusidic acid is necessary, atorvastatin treatment should be discontinued throughout the duration of the fusidic acid treatment (see section 4.4).

### *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.

### Effect of atorvastatin on co-administered medicinal products

#### *Digoxin*

When multiple doses of digoxin and 10 mg atorvastatin were co-administered, steady-state digoxin concentrations increased slightly. Patients taking digoxin should be monitored appropriately.

#### *Oral contraceptives*

Co-administration of atorvastatin with an oral contraceptive produced increases in plasma concentrations of norethindrone and ethinyl oestradiol.

#### *Warfarin*

In a clinical study in patients receiving chronic warfarin therapy, co-administration of atorvastatin 80 mg daily with warfarin caused a small decrease of about 1.7 seconds in prothrombin time during the first 4 days of dosing which returned to normal within 15 days of atorvastatin treatment. Although only very rare cases of clinically significant anticoagulant interactions have been reported, prothrombin time should be determined before starting atorvastatin in patients taking coumarin anticoagulants and frequently enough during early therapy to ensure that no significant alteration of prothrombin time occurs. Once a stable prothrombin time has been documented, prothrombin times can be monitored at the intervals usually recommended for patients on coumarin anticoagulants. If the dose of atorvastatin is changed or discontinued, the same procedure should be repeated. Atorvastatin therapy has not been associated with bleeding or with changes in prothrombin time in patients not taking anticoagulants.

### Paediatric population

Drug-drug interaction studies have only been performed in adults. The extent of interactions in the paediatric population is not known. The above mentioned interactions for adults and the warnings in section 4.4 should be taken into account for the paediatric population.

### Drug Interaction

**Table 1: Effect of co-administered medicinal products on the pharmacokinetics of atorvastatin**

Co-administered medicinal product and dosing regimen	Atorvastatin		
	Dose (mg)	Ratio of AUC <sup>&amp;</sup>	Clinical Recommendation <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 days (days 14 to 21)	40 mg on day 1, 10 mg on day 20	9.4	In cases where co-administration with atorvastatin is necessary, do not exceed 10 mg atorvastatin daily. Clinical
Telaprevir 750 mg q8h, 10 days	20 mg,SD	7.9	

เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

Ciclosporin 5.2 mg/kg/day, stable dose	10 mg OD for 28 days	8.7	monitoring of these patients is recommended
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 days	20 mg OD for 4 days	5.9	In cases where co-administration with atorvastatin is necessary, lower maintenance doses of atorvastatin are recommended. At atorvastatin doses exceeding 20 mg, clinical monitoring of these patients is recommended.
Clarithromycin 500 mg BID, 9 days	80 mg OD for 8 days	4.5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID from days 5-7, increased to 400 mg BID on day 8), days 4 - 18, 30 min after atorvastatin dosing	40 mg OD for 4 days	3.9	In cases where co-administration with atorvastatin is necessary, lower maintenance doses of atorvastatin are recommended. At atorvastatin doses exceeding 40 mg, clinical monitoring of these patients is recommended.
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 days	10 mg OD for 4 days	3.4	
Itraconazole 200 mg OD, 4 days	40 mg SD	3.3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 days	10 mg OD for 4 days	2.5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 days	10 mg OD for 4 days	2.3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 days	10 mg OD for 28 days	1.74	No specific recommendation
Grapefruit Juice, 240 ml OD*	40 mg, SD	1.37	Concomitant intake of large quantities of grapefruit juice and atorvastatin is not recommended.
Diltiazem 240 mg OD, 28 days	40 mg, SD	1.51	After initiation or following dose adjustments of diltiazem, appropriate clinical monitoring of these patients is recommended.
Erythromycin 500 mg QID, 7 days	10 mg, SD	1.33	Lower maximum dose and clinical monitoring of these patients is recommended.
Amlodipine 10 mg, single dose	80 mg, SD	1.18	No specific recommendation.
Cimetidine 300 mg QID, 2 weeks	10 mg OD for 2 weeks	1.00	No specific recommendation.

เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

Colestipol 10 g BID, 24 weeks	40 mg OD for 8 weeks	0.74**	No specific recommendation.
Antacid suspension of magnesium and aluminium hydroxides, 30 ml QID, 17 days	10 mg OD for 15 days	0.66	No specific recommendation.
Efavirenz 600 mg OD, 14 days	10 mg for 3 days	0.59	No specific recommendation.
Rifampin 600 mg OD, 7 days (co-administered)	40 mg SD	1.12	If co-administration cannot be avoided, simultaneous co-administration of atorvastatin with rifampin is recommended, with clinical monitoring.
Rifampin 600 mg OD, 5 days (doses separated)	40 mg SD	0.20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 days	40 mg SD	1.35	Lower starting dose and clinical monitoring of these patients is recommended.
Fenofibrate 160 mg OD, 7 days	40 mg SD	1.03	Lower starting dose and clinical monitoring of these patients is recommended.
Boceprevir 800 mg TID, 7 days	40 mg SD	2.3	Lower starting dose and clinical monitoring of these patients is recommended. The dose of atorvastatin should not exceed a daily dose of 20 mg during co-administration with boceprevir.
Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 days	10 mg OD for 7 days	8.3	Co-administration with products containing glecaprevir or pibrentasvir is contraindicated (see section 4.3).
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 days	10 mg SD	1.95	The dose of atorvastatin should not exceed a daily dose of 20 mg during co-administration with products containing elbasvir or grazoprevir.
Letermovir 480 mg once a day, 10 days	20 mg SD	3.29	When used together with preparations that contain letermovir, atorvastatin daily dose should not exceed 20 mg

เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

& Represents ratio of treatments (co-administered medicinal product plus atorvastatin versus atorvastatin alone).

# See sections 4.4 and 4.5 for clinical significance.

\* Contains one or more components that inhibit CYP3A4 and can increase plasma concentrations of medicinal products metabolized by CYP3A4. Intake of one 240 ml glass of grapefruit juice also resulted in a decreased AUC of 20.4% for the active orthohydroxy metabolite. Large quantities of grapefruit juice (over 1.2 l daily for 5 days) increased AUC of atorvastatin 2.5 fold and AUC of active (atorvastatin and metabolites) HMG-CoA reductase inhibitors 1.3 fold.

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

OD = once daily; SD = single dose; BID = twice daily; TID = three times daily; QID = four times daily

**Table 2: Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics of co-administered medicinal products**

Atorvastatin and dosing regimen	Co-administered medicinal product		
	Medicinal product/Dose (mg)	Ratio of AUC <sup>&amp;</sup>	Clinical Recommendation
80 mg OD for 10 days	Digoxin 0.25 mg OD, 20 days	1.15	Patients taking digoxin should be monitored appropriately.
40 mg OD for 22 days	Oral contraceptive OD, 2 months - norethindrone 1 mg ethinyl estradiol 35 µg	1.28 1.19	No specific recommendation.
80 mg OD for 15 days	*Phenazone, 600 mg SD	1.03	No specific recommendation
10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 days	1.08	No specific recommendation
10 mg OD for 4 days	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 days	0.73	No specific recommendation
10 mg OD for 4 days	Fosamprenavir 700 mg BID /ritonavir 100 mg BID, 14 days	0.99	No specific recommendation



& Represents ratio of treatments (co-administered medicinal product plus atorvastatin versus atorvastatin alone)

\* Co-administration of multiple doses of atorvastatin and phenazone showed little or no detectable effect in the clearance of phenazone.

OD = once daily; SD = single dose; BID = twice daily

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Women of childbearing potential

Women of child-bearing potential should use appropriate contraceptive measures during treatment (see section 4.3).

##### Pregnancy

Atorvastatin is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). Safety in pregnant women has not been established. No controlled clinical trials with atorvastatin have been conducted in pregnant women. Rare reports of congenital anomalies following intrauterine exposure to HMG-CoA reductase inhibitors have been received. Studies in animals have shown toxicity to reproduction (see section 5.3).

Maternal treatment with atorvastatin may reduce the fetal levels of mevalonate which is a precursor of cholesterol biosynthesis. Atherosclerosis is a chronic process, and ordinarily discontinuation of lipid-lowering medicinal products during pregnancy should have little impact on the long-term risk associated with primary hypercholesterolaemia.

For these reasons, atorvastatin should not be used in women who are pregnant, trying to become pregnant or suspect they are pregnant. Treatment with atorvastatin should be suspended for the duration of pregnancy or until it has been determined that the woman is not pregnant (see section 4.3).

##### Breast-feeding

It is unknown whether atorvastatin or its metabolites are excreted in human milk. In rats, plasma concentrations of atorvastatin and its active metabolites are similar to those in milk (see section 5.3). Because of the potential for serious adverse reactions, women taking atorvastatin should not breast-feed their infants (see section 4.3). Atorvastatin is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3).

##### Fertility

In animal studies atorvastatin had no effect on male or female fertility (see section 5.3).

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Atorvastatin has negligible influence on the ability to drive and use machines.

#### **4.8 Undesirable effects**

In the atorvastatin placebo-controlled clinical trial database of 16,066 (8755 atorvastatin vs. 7311 placebo) patients treated for a mean period of 53 weeks, 5.2% of patients on atorvastatin discontinued due to adverse reactions compared to 4.0% of the patients on placebo.

เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

Based on data from clinical studies and extensive post-marketing experience, the following list presents the adverse reaction profile for atorvastatin.

Estimated frequencies of reactions are ranked according to the following convention: common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

*Infections and infestations*

*Common:* Nasopharyngitis

*Blood and lymphatic system disorders*

*Rare:* Thrombocytopenia

*Immune system disorders*

*Common:* Allergic reactions

*Very rare:* Anaphylaxis

*Metabolism and nutrition disorders*

*Common:* Hyperglycaemia

*Uncommon:* Hypoglycaemia, weight gain, anorexia

*Psychiatric disorders*

*Uncommon:* Nightmare, insomnia

*Nervous system disorders*

*Common:* Headache

*Uncommon:* Dizziness, paraesthesia, hypoaesthesia, dysgeusia, amnesia

*Rare:* Peripheral neuropathy

*Eye disorders*

*Uncommon:* Vision blurred

*Rare:* Visual disturbance

*Ear and labyrinth disorders*

*Uncommon:* Tinnitus

*Very rare:* Hearing loss

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*

*Common:* Pharyngolaryngeal pain, epistaxis

*Gastrointestinal disorders*

*Common:* Constipation, flatulence, dyspepsia, nausea, diarrhoea

*Uncommon:* Vomiting, abdominal pain upper and lower, eructation, pancreatitis

*Hepatobiliary disorders*

*Uncommon:* Hepatitis

*Rare:* Cholestasis

*Very rare:* Hepatic failure

*Skin and subcutaneous tissue disorders*

*Uncommon:* Urticaria, skin rash, pruritus, alopecia

*Rare:* Angioneurotic oedema, dermatitis bullous including erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

## เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

### *Musculoskeletal and connective tissue disorders*

*Common:* Myalgia, arthralgia, pain in extremity, muscle spasms, joint swelling, back pain

*Uncommon:* Neck pain, muscle fatigue

*Rare:* Myopathy, myositis, rhabdomyolysis, muscle rupture, tendinopathy, sometimes complicated by rupture

*Very rare:* Lupus-like syndrome

*Not known:* Immune mediated necrotising myopathy (see section 4.4)

### *Reproductive system and breast disorders*

*Very rare:* Gynecomastia

### *General disorders and administration site conditions*

*Uncommon:* Malaise, asthenia, chest pain, peripheral oedema, fatigue, pyrexia

### *Investigations*

*Common:* Liver function test abnormal, blood creatine kinase increased

*Uncommon:* White blood cells urine positive

As with other HMG-CoA reductase inhibitors elevated serum transaminases have been reported in patients receiving atorvastatin. These changes were usually mild, transient, and did not require interruption of treatment. Clinically important (> 3 times upper normal limit) elevations in serum transaminases occurred in 0.8% patients on atorvastatin. These elevations were dose related and were reversible in all patients.

Elevated serum creatine kinase (CK) levels greater than 3 times upper limit of normal occurred in 2.5% of patients on atorvastatin, similar to other HMG-CoA reductase inhibitors in clinical trials. Levels above 10 times the normal upper range occurred in 0.4% atorvastatin-treated patients (see section 4.4).

### Paediatric population

Paediatric patients aged from 10 to 17 years of age 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 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 paediatric patients was similar to the known safety profile of atorvastatin in adult patients.

The clinical safety database includes safety data for 520 paediatric patients who received atorvastatin, among which 7 patients were < 6 years old, 121 patients were in the age range of 6 to 9, and 392 patients were in the age range of 10 to 17.

Based on the data available, the frequency, type and severity of adverse reactions in children is similar to adults.

The following adverse events have been reported with some statins:

- Sexual dysfunction
- Depression
- Exceptional cases of interstitial lung disease, especially with long term therapy (see section 4.4).

- Diabetes mellitus: Frequency will depend on the presence or absence of risk factors (fasting blood glucose  $\geq$  5.6 mmol/l, BMI  $>$  30kg/m<sup>2</sup>, raised triglycerides, history of hypertension).
- Memory loss

#### 4.9 Overdose

Specific treatment is not available for atorvastatin overdose. Should an overdose occur, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted, as required. Liver function tests should be performed and serum CK levels should be monitored. Due to extensive atorvastatin binding to plasma proteins, haemodialysis is not expected to significantly enhance atorvastatin clearance.

### 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

#### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Lipid modifying agents, HMG-CoA-reductase inhibitors, ATC code: C10AA05

Atorvastatin is a selective, competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, the rate-limiting enzyme that converts 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A to mevalonate, a precursor of sterols, including cholesterol. Triglycerides and cholesterol in the liver are incorporated into very low-density lipoprotein (VLDL) and released into the plasma for delivery to peripheral tissues. Low-density lipoprotein (LDL) is formed from VLDL and is catabolised primarily through the receptor with high affinity to LDL (LDL receptors).

Atorvastatin lowers plasma cholesterol and lipoprotein serum concentrations by inhibiting HMG-CoA reductase and subsequently cholesterol biosynthesis in the liver and increases 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-C in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia, a population that has not usually responded to lipid-lowering medicinal products.

Atorvastatin has been shown to reduce concentrations of total-C (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoprotein B (34% - 50%), and triglycerides (14% - 33%) while producing variable increases in HDL-C and apolipoprotein A1 in a dose response study. These results are consistent in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, nonfamilial forms of hypercholesterolaemia, and mixed hyperlipidaemia, including patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus.

Reductions in total-C, LDL-C, and apolipoprotein B have been proven to reduce risk for cardiovascular events and cardiovascular mortality

#### Homozygous familial hypercholesterolaemia

In a multicenter 8 week open-label compassionate-use study with an optional extension phase of variable length, 335 patients were enrolled, 89 of which were identified as homozygous familial hypercholesterolaemia patients. From these 89 patients, the mean percent reduction in LDL-C was approximately 20%. Atorvastatin was administered at doses up to 80 mg/day.

#### Atherosclerosis

In the Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid- Lowering Study (REVERSAL), the effect of intensive lipid lowering with atorvastatin 80 mg and standard degree of lipid lowering with pravastatin 40 mg on coronary atherosclerosis was assessed by intravascular ultrasound (IVUS), during angiography, in patients with coronary heart disease. In this randomised, double- blind, multicenter, controlled clinical trial, IVUS was performed at baseline and at 18 months in 502 patients. In the atorvastatin group (n=253), there was no progression of atherosclerosis.

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). The effect of intensive lipid lowering on cardiovascular endpoints (e. g. need for revascularisation, non fatal myocardial infarction, coronary death) was not investigated in this study.

In the atorvastatin group, LDL-C was reduced to a mean of 2.04 mmol/L  $\pm$  0.8 (78.9 mg/dl  $\pm$  30) from baseline 3.89 mmol/L  $\pm$  0.7 (150 mg/dl  $\pm$  28) and in the pravastatin group, LDL-C was reduced to a mean of 2.85 mmol/L  $\pm$  0.7 (110 mg/dl  $\pm$  26) from baseline 3.89 mmol/L  $\pm$  0.7 (150 mg/dl  $\pm$  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 apolipoprotein 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).

Study results were obtained with the 80 mg dose strength. Therefore, they cannot be extrapolated to the lower dose strengths.

The safety and tolerability profiles of the two treatment groups were comparable. The effect of intensive lipid lowering on major cardiovascular endpoints was not investigated in this study. Therefore, the clinical significance of these imaging results with regard to the primary and secondary prevention of cardiovascular events is unknown.

#### Acute coronary syndrome

In the MIRACL study, atorvastatin 80 mg has been evaluated in 3,086 patients (atorvastatin n=1,538; placebo n=1,548) with an acute coronary syndrome (non Q-wave MI or unstable angina). Treatment was initiated during the acute phase after hospital admission and lasted for a period of 16 weeks. Treatment with atorvastatin 80 mg/day increased the time to occurrence of the combined primary endpoint, defined as death from any cause, nonfatal MI, resuscitated cardiac arrest, or angina pectoris with evidence of myocardial ischaemia requiring hospitalization, indicating a risk reduction by 16% (p=0.048). This was mainly due to a 26% reduction in re-hospitalisation for angina pectoris with evidence of myocardial ischaemia (p=0.018). The other secondary endpoints did not reach statistical significance on their own (overall: Placebo: 22.2%, Atorvastatin: 22.4%).

The safety profile of atorvastatin in the MIRACL study was consistent with what is described in section 4.8.

Prevention of cardiovascular disease

The effect of atorvastatin on fatal and non-fatal coronary heart disease was assessed in a randomized, double-blind, placebocontrolled study, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Patients were hypertensive, 40-79 years of age, with no previous myocardial infarction or treatment for angina, and with TC levels  $\leq 6.5$  mmol/L (251 mg/dl). All patients had at least 3 of the pre-defined cardiovascular risk factors: male gender, age  $\geq 55$  years, smoking, diabetes, history of CHD in a first-degree relative, TC:HDL-C  $> 6$ , peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, prior cerebrovascular event, specific ECG abnormality, proteinuria/albuminuria. Not all included patients were estimated to have a high risk for a first cardiovascular event.

Patients were treated with anti-hypertensive therapy (either amlodipine or atenolol-based regimen) and either atorvastatin 10 mg daily (n=5,168) or placebo (n=5,137).

The relative risk reduction effect of atorvastatin was as follows:

Event	Relative Risk Reduction (%)	No. of Events (Atorvastatin vs Placebo)	p-value
Fatal CHD plus non-fatal MI	36%	100 vs. 154	0.0005
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

<sup>1</sup>Based on difference in crude events rates occurring over a median follow-up of 3.3 years.

CHD = coronary heart disease; MI = myocardial infarction.

Total mortality and cardiovascular mortality were not significantly reduced (185 vs. 212 events, p=0.17 and 74 vs. 82 events, p=0.51). In the subgroup analyses by gender (81% males, 19% females), a beneficial effect of atorvastatin was seen in males but could not be established in females possibly due to the low event rate in the female subgroup. Overall and cardiovascular mortality were numerically higher in the female patients (38 vs. 30 and 17 vs. 12), but this was not statistically significant. There was significant treatment interaction by antihypertensive baseline therapy. The primary endpoint (fatal CHD plus non-fatal MI) was significantly reduced by atorvastatin in patients treated with amlodipine (HR 0.47 (0.32-0.69), p=0.00008), but not in those treated with atenolol (HR 0.83 (0.59-1.17), p=0.287).

The effect of atorvastatin on fatal and non-fatal cardiovascular disease was also assessed in a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial, the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) in patients with type 2 diabetes, 40-75 years of age, without prior history of cardiovascular disease, and with LDL-C  $\leq 4.14$  mmol/L (160 mg/dl)

## เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

and TG  $\leq$ 6.78 mmol/L(600 mg/dl). All patients had at least 1 of the following risk factors: hypertension, current smoking, retinopathy, microalbuminuria or macroalbuminuria.

Patients were treated with either atorvastatin 10 mg daily (n=1,428) or placebo (n=1,410) for a median follow-up of 3.9 years.

The relative risk reduction effect of atorvastatin was 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
MI (fatal and non-fatal AMI, silent MI)	42%	38 vs 64	0.0070
Strokes (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 favourable trend was observed regarding the mortality rate (82 deaths in the placebo group vs. 61 deaths in the atorvastatin group, p=0.0592).

### 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 transient ischemic attack (TIA) within the preceding 6 months and no history of coronary heart disease (CHD). Patients were 60% male, 21-92 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% (HR 0.85; 95% CI, 0.72-1.00; p=0.05 or 0.84; 95% CI, 0.71-0.99; p=0.03 after adjustment for baseline factors) compared to placebo. All cause mortality was 9.1% (216/2365) for atorvastatin versus 8.9% (211/2366) for placebo.

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 risk of hemorrhagic stroke was increased in patients who entered the study with prior hemorrhagic stroke (7/45 for atorvastatin versus 2/48 for placebo; HR 4.06; 95% CI, 0.84-19.57), and the risk of ischemic stroke was similar between groups (3/45 for atorvastatin versus 2/48 for placebo; HR 1.64; 95% CI, 0.27-9.82).

- The risk of hemorrhagic stroke was increased in patients who entered the study with prior lacunar infarct (20/708 for atorvastatin versus 4/701 for placebo; HR 4.99; 95% CI, 1.71-14.61), but the risk of ischemic stroke was also decreased in these patients (79/708 for atorvastatin versus 102/701 for placebo; HR 0.76; 95% CI, 0.57-1.02). It is possible that the net risk of stroke is increased in patients with prior lacunar infarct who receive atorvastatin 80 mg/day.

All cause mortality was 15.6% (7/45) for atorvastatin versus 10.4% (5/48) in the subgroup of patients with prior hemorrhagic stroke. All cause mortality was 10.9% (77/708) for atorvastatin versus 9.1% (64/701) for placebo in the subgroup of patients with prior lacunar infarct.

#### Paediatric Population

##### *Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia in Paediatric Patients aged 6-17 years old*

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

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 subject 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 subjects. For subjects 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 subjects 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.

##### *Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia in Paediatric Patients aged 10-17 years old*

In a double-blind, placebo controlled study followed by an open-label phase, 187 boys and postmenarchal girls 10-17 years of age (mean age 14.1 years) with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) or severe hypercholesterolaemia were randomised to atorvastatin (n=140) or placebo (n=47) for 26 weeks and then all received atorvastatin for 26 weeks. 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  $> 3.36$  mmol/l. Atorvastatin significantly decreased plasma levels of total-C, LDL-C, triglycerides, and apolipoprotein B during the 26 week double-blind phase. The mean achieved LDL-C value was 3.38 mmol/l (range: 1.81-6.26 mmol/l) in the atorvastatin group compared to 5.91 mmol/l (range: 3.93-9.96 mmol/l) in the placebo group during the 26-week double-blind phase.

An additional paediatric study of atorvastatin versus colestipol in patients with hypercholesterolaemia aged 10-18 years demonstrated that atorvastatin (N=25) caused a significant reduction in LDL-C at week 26 ( $p < 0.05$ ) compared with colestipol (N=31).

A compassionate use study in patients with severe hypercholesterolaemia (including homozygous hypercholesterolaemia) included 46 paediatric patients treated with atorvastatin



titrated according to response (some subjects received 80 mg atorvastatin per day). The study lasted 3 years: LDL-cholesterol was lowered by 36%.

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

## 5.2 Pharmacokinetic properties

**Absorption:** Atorvastatin is rapidly absorbed after oral administration; maximum plasma concentrations ( $C_{max}$ ) occur within 1 to 2 hours. Extent of absorption increases in proportion to atorvastatin dose. After oral administration, atorvastatin film-coated tablets are 95% to 99% bioavailability compared to the oral solution. The absolute bioavailability of atorvastatin (parent medicinal product) is approximately 12% and the systemic availability of HMG-CoA reductase inhibitory activity is approximately 30%. The low systemic availability is attributed to presystemic clearance in gastrointestinal mucosa and/or hepatic first-pass metabolism.

**Distribution:** Mean volume of distribution of atorvastatin is approximately 381 liters. Atorvastatin is  $\geq 98\%$  bound to plasma proteins.

**Biotransformation:** Atorvastatin is metabolized by cytochrome P450 3A4 to ortho- and parahydroxylated derivatives and various beta-oxidation products. Apart from other pathways these products are further metabolized via glucuronidation. *In vitro* inhibition of HMG-CoA reductase by ortho- and parahydroxylated metabolites is equivalent to that of atorvastatin. Approximately 70% of circulating inhibitory activity for HMG-CoA reductase is attributed to active metabolites.

**Elimination:** Atorvastatin is eliminated primarily in bile following hepatic and/or extrahepatic metabolism; However, atorvastatin does not appear to undergo significant enterohepatic recirculation. Mean plasma elimination half-life of atorvastatin in humans is approximately 14 hours. The half-life of inhibitory activity for HMG-CoA reductase is approximately 20 to 30 hours due to the contribution of active metabolites.

### Special populations

**Elderly:** Plasma concentrations of atorvastatin and its active metabolites are higher in healthy elderly subjects than in young adults while the lipid effects were comparable to those seen in younger patient populations

**Paediatric:** In an open-label, 8-week study, Tanner Stage 1 (N=15) and Tanner Stage  $\geq 2$  (N=24) paediatric patients (ages 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 paediatric 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 ohydroxyatorvastatin exposures.

**Gender:** Concentrations of atorvastatin and its active metabolites in women differ from those in men (Women: approximately 20% higher for  $C_{max}$  and approx. 10% lower for AUC)<sub>†</sub> These differences were of no clinical significance, resulting in no clinically significant differences in lipid effects among men and women.

**Patients with renal impairment:** Renal disease has no influence on the plasma concentrations or lipid effects of atorvastatin and its active metabolites.

**Hemodialysis:** While studies have not been conducted in patients with end-stage renal disease, hemodialysis is not expected to significantly enhance clearance of atorvastatin since the medicinal product is extensively bound to plasma proteins.

**Patients with hepatic impairment:** Plasma concentrations of atorvastatin and its active metabolites are markedly increased (approx. 16-fold in  $C_{max}$  and approx. 11-fold in AUC) in patients with chronic alcoholic liver disease (Child-Pugh B).

**SLCO1B1 polymorphism:** Hepatic uptake of all HMG-CoA reductase inhibitors including atorvastatin, involves the OATP1B1 transporter. In patients with SLCO1B1 polymorphism there is a risk of increased exposure of atorvastatin, which may lead to an increased risk of rhabdomyolysis (see section 4.4). Polymorphism in the gene encoding OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) is associated with a 2.4-fold higher atorvastatin exposure (AUC) than in individuals without this genotype variant (c.521TT). A genetically impaired hepatic uptake of atorvastatin is also possible in these patients. Possible consequences for the efficacy are unknown.

### 5.3 Preclinical safety data

Atorvastatin was negative for mutagenic and clastogenic potential in a battery of 4 in vitro tests and 1 in vivo assay. Atorvastatin was not found to be carcinogenic in rats, but high doses in mice (resulting in 6-11 fold the AUC<sub>0-24h</sub> reached in humans at the highest recommended dose) showed hepatocellular adenomas in males and hepatocellular carcinomas in females.

There is evidence from animal experimental studies that HMG-CoA reductase inhibitors may affect the development of embryos or fetuses. In rats, rabbits and dogs atorvastatin had no effect on fertility and was not teratogenic, however, at maternally toxic doses fetal toxicity was observed in rats and rabbits. The development of the rat offspring was delayed and post-natal survival reduced during exposure of the dams to high doses of atorvastatin. In rats, there is evidence of placental transfer. In rats, plasma concentrations of atorvastatin are similar to those in milk.

It is not known whether atorvastatin or its metabolites are excreted in human milk.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Atorvastatin Sandoz GmbH® 10, 20, 40, 80 mg:

Cellulose microcrystalline

Calcium carbonate

Lactose monohydrate

Croscarmellose sodium

Hydroxypropyl cellulose

Polysorbate 80

Magnesium stearate

Hypromellose

Polyethylene glycol 6000

Titanium dioxide

### 6.2 Incompatibilities

Not applicable

### 6.3 Shelf-life

Please see the expiry date on package.

เอกสารกำกับยาภาษาอังกฤษ

(เหมือนกันทุกขนาดบรรจุ)

The medicinal product should not be used after the expiry date.

#### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 30 °C

Keep the medicinal product out of reach of children.  
Store in the original package.

#### **6.5 Nature and contents of container**

Atorvastatin Sandoz GmbH®: Each aluminium/aluminium blister contains 5,7,10,14 film-coated tablets

Each box contains 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12 blisters

Not all pack sizes may be marketed.

#### **6.6 Special precautions for disposal**

No special precautions.

### **7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER AND NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER**

Importer: Sandoz(Thailand) Limited, Bangkok, Thailand

Manufacturer: Lek S.A., 16 Podlipie , 95-010 Strykow, Poland

### **8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

### **9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

### **10 DATE OF REVISION OF THE TEXT**

CDS v08\_02\_2020

For further information, please contact:

Sandoz (Thailand) Limited

689, Unit 1-3 and 11-14, 24<sup>th</sup> Floor, Bhiraj Tower at EmQuartier

Sukhumvit road, Khlong Tan Sub-district,

Wattana District Bangkok 10110