

ซาราเตอร์™
XARATOR™

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

1.1 ชื่อยา

ซาราเตอร์™ (XARATOR™)

1.2 ความแรง

10 มิลลิกรัม 20 มิลลิกรัม และ 40 มิลลิกรัม

1.3 รูปแบบของยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสําคัญ

2.1 คุณสมบัติตัวยาสําคัญ

atorvastatin (อะทอวาสแตติน)

2.2 ปริมาณตัวยาสําคัญ

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

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม รูปกลม สีขาว มีรูปรอยดังนี้

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

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

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

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

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

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

การป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด

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

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

ในผู้ป่วยที่มีหลักฐานทางคลินิกว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ atorvastatin มีข้อบ่งใช้เพื่อ:

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

โรคไตเรื้อรัง (Chronic Kidney Disease (CKD))

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

ผู้ป่วยเด็ก (อายุ 10-17 ปี)

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

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

4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา

ทั่วไป

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

Hypercholesterolemia ชนิดปฐมภูมิและ Combined (Mixed) Hyperlipidemia

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

Homozygous Familial Hypercholesterolemia

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

Heterozygous Familial Hypercholesterolemia ในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 10 ถึง 17 ปี)

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

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

การใช้ในผู้ป่วยตับเสื่อม

ดูหัวข้อ 4.3 ข้อห้ามใช้ และ หัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

การใช้ในผู้ป่วยไตเสื่อม

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

การใช้ในผู้ป่วยสูงอายุ

พบว่าไม่มีความแตกต่างทั้งในด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพหรือการถึงเป้าหมายการรักษาไขมันระหว่างผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยทั่วไป (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - ประชากรกลุ่มพิเศษ)

การใช้ร่วมกับยาอื่น

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

ไม่แนะนำให้ใช้ยา atorvastatin ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา letermovir ร่วมกับ cyclosporine

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

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ atorvastatin ในผู้ป่วยต่อไปนี้:

ผู้ป่วยที่แพ้สารประกอบใดๆ ในยานี้

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

หรือผู้ที่:

สตรีมีครรภ์ ให้นมบุตร วัยเจริญพันธุ์ที่ไม่ได้ใช้มาตรการคุมกำเนิดที่เหมาะสม ควรจะให้ atorvastatin ในหญิงวัยเจริญพันธุ์เฉพาะรายที่มีโอกาสตั้งครรภ์ต่ำมากและได้รับการอธิบายถึงอันตรายที่อาจเกิดต่อทารกในครรภ์อย่างดีแล้ว

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

ผลต่อตับ

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

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

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

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

ผลต่อกล้ามเนื้อโครงร่าง (skeletal muscle)

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

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

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

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

โรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออก (Hemorrhagic Stroke)

การวิเคราะห์ภายหลังจากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย 4731 รายที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคหลอดเลือดสมองชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) ภายในเวลา 6 เดือนก่อนที่จะทำการศึกษา และได้เริ่มการรักษาด้วย atorvastatin 80 มก. พบว่าอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออกในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin 80 มก. สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (55 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 33 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) พบความเสี่ยงของการเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออกเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ขณะเข้าร่วมการศึกษาเป็นโรคหลอดเลือดสมองที่มีสาเหตุมาจากเลือดออก (7 รายในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin เทียบกับ 2 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา atorvastatin 80 มก. มีการเกิดโรคหลอดเลือดสมองโดยรวมโดยไม่คำนึงว่าเป็นชนิดใดน้อยกว่า (265 เทียบกับ 311) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของโรคหลอดเลือดหัวใจ ต่ำกว่า (123 เทียบกับ 204) (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – การเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง)

การทำงานของต่อมไร้ท่อ

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

4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น

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

สารยับยั้ง CYP 3A4

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

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

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

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

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

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

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

สารยับยั้งตัวขนส่งสาร:

Atorvastatin เป็น substrate ของตัวขนส่งสารในตับ (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์)

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

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

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

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

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

สารเหนี่ยวนำ CYP 3A4

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

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

Antipyrine: เนื่องจาก atorvastatin ไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ antipyrine จึงไม่คาดว่าจะมีอันตรกิริยาระหว่างกันของยาอื่นๆ ที่เมตาบอไลซ์ผ่าน cytochrome isozymes เดียวกัน

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

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

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

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

Warfarin: มีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างกันระหว่างยา atorvastatin กับ warfarin โดยยังไม่พบอันตรกิริยาใดๆ ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

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

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

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

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

การให้ยาร่วมกับยาตัวอื่น ๆ: ในการศึกษาทางคลินิกมีการให้ atorvastatin ร่วมกับยาลดความดันโลหิตและการรักษาหลอดเลือดด้วยการให้เอสโตรเจน (ฮอร์โมนเพศหญิง) ไม่พบอันตรกิริยาระหว่างกันอันไม่พึงประสงค์ที่มีความสำคัญทางคลินิก อย่างไรก็ตามยังไม่ได้ทำการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างกันกับสารอื่นที่เฉพาะเจาะจง

4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

ห้ามใช้ atorvastatin ในสตรีมีครรภ์ สตรีในวัยเจริญพันธุ์ควรใช้มาตรการคุมกำเนิดที่เหมาะสมขณะใช้ยานี้ ควรให้ atorvastatin แก่สตรีวัยเจริญพันธุ์ต่อเมื่อโอกาสที่สตรีนั้นจะตั้งครรภ์ต่ำมากและได้รับการอธิบายถึงอันตรายที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์หากใช้ยานี้

ห้ามใช้ atorvastatin ในสตรีให้นมบุตร ยังไม่ทราบว่ายา atorvastatin ขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ และเนื่องจากความโน้มเอียงที่อาจเกิดผลอันไม่พึงประสงค์ต่อเด็กทารกที่ดื่มนมแม่ สตรีที่ใช้ยา atorvastatin จึงไม่ควรให้นมบุตร

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับถ่ายยาพิษและควบคุมเครื่องจักรกล

ยังไม่มีข้อมูล

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์

โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยจะทนต่อยา atorvastatin ได้ดี อาการอันไม่พึงประสงค์มักจะเป็นขนาดอ่อนและเกิดขึ้นชั่วคราว จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของยา atorvastatin แบบมียาหลอกเป็นตัวควบคุมในผู้ป่วย

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

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

อาการอันไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานเพิ่มเติมในการศึกษาทางคลินิกของยา atorvastatin แบบมียาหลอก
เป็นตัวควบคุม ได้แก่:

ความผิดปกติทางจิต: ฝันร้าย

ความผิดปกติทางตา: เห็นภาพมัว

ความผิดปกติทางหูและหูส่วนใน: เสียงในหู

ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้: ไม่สบายท้อง เรอ

ความผิดปกติทางตับ น้ำดีและท่อน้ำดี: ตับอักเสบ ภาวะน้ำดีคั่ง (cholestasis)

ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง: ผื่นลมพิษ

ความผิดปกติทางกล้ามเนื้อและกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน: กล้ามเนื้ออ่อนล้า ปวดคอ

ความผิดปกติทั่วไปและสภาพบริเวณที่หย่า: รู้สึกไม่สบายกาย ไข้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ: พบเซลล์เม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ

ผลดังกล่าวข้างต้นมิได้มีสาเหตุจากการใช้ atorvastatin เสียทั้งหมด

ผู้ป่วยเด็ก

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย atorvastatin มีประสบการณ์ผลอันไม่พึงประสงค์ทั่วไปเหมือนกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในทั้งสองกลุ่มนี้ โดยไม่คำนึงถึงการประเมินสาเหตุ ได้แก่ การติดเชื้อ

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

ประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายยาในท้องตลาด

จากประสบการณ์หลังจากการจำหน่ายในท้องตลาด มีรายงานผลอันไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้เพิ่มเติม:

ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง: เกล็ดเลือดต่ำ

ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน: ปฏิกริยาแพ้ (รวมทั้ง anaphylaxis)

การบาดเจ็บ การเป็นพิษ และการทำหัตถการที่ซับซ้อน: เอ็นฉีก

ความผิดปกติทางการเผาผลาญและโภชนาการ: น้ำหนักเพิ่ม

ความผิดปกติทางระบบประสาท: ความรู้สึกที่ไวต่อการสัมผัสน้อยลง อาการหลงลืม เวียนศีรษะ การรับรสพร่อง (dysgeusia)

ความผิดปกติทางกระเพาะอาหารและลำไส้: ตับอ่อนอักเสบ

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

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

ความผิดปกติทั่วไปและสภาวะของตำแหน่งที่หายาก: เจ็บหน้าอก peripheral edema อ่อนล้า

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

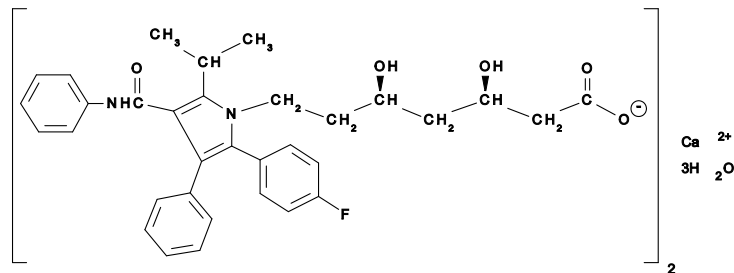
ยังไม่มีการรักษาจำเพาะสำหรับกรณีการได้รับยา atorvastatin เกินขนาด ซึ่งถ้าหากเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น ควรให้การรักษาตามอาการและให้มาตรการช่วยเหลือผู้ป่วยตามความเหมาะสม เนื่องจากยาจับอยู่กับพลาสมาโปรตีนสูงมาก การล้างไต (hemodialysis) เพื่อหวังจะกำจัด atorvastatin ให้เร็วขึ้น อาจจะไม่ได้ผลมากนัก

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

atorvastatin calcium เป็นสารสังเคราะห์ที่ช่วยลดระดับไขมัน โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ช่วยเร่งการเปลี่ยนจาก HMG-CoA เป็น mevalonate อันเป็นขั้นตอนเบื้องต้นและที่ควบคุมอัตราการชีวสังเคราะห์โคเลสเตอรอล

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



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

กลไกการออกฤทธิ์

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

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

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

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

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

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

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

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

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

การป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด

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

atorvastatin ลดอัตราการเกิดเหตุการณ์ (events) ต่อไปนี้:

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

พบว่าอัตราการเสียชีวิตรวมและอัตราการเสียชีวิตจากหัวใจและหลอดเลือดมีแนวโน้มลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญ

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

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

ผลของ atorvastatin ในการลด absolute และ relative risk reduction ดังแสดงในตารางข้างล่าง:

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

ไม่มีหลักฐานที่แสดงความแตกต่างของผลจากการรักษาที่มีผลจากเพศ อายุ หรือระดับ LDL-C พื้นฐานของผู้ป่วย

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

โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis)

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

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

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

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความปลอดภัย (safety) และการทน (tolerability) ต่อยาใกล้เคียงกัน

การเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง (Recurrent Stroke)

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

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

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

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

การป้องกัน Cardiovascular Events แบบทุติยภูมิ

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

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

atorvastatin 80 มก. ลดความเสี่ยงต่อไปนี้ได้อย่างมีนัยสำคัญ

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

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

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

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

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาสำหรับตัววัดหลักที่ใช้ประเมินเป้าหมาย อัตราการเกิด first major coronary event (โรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งถึงแก่ชีวิต โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย

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

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

Heterozygous Familial Hypercholesterolemia ในผู้ป่วยเด็ก

การศึกษาการให้ยา atorvastatin ในผู้ป่วยเด็กเท่านั้นดังต่อไปนี้ได้เสร็จสิ้นลงแล้ว

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

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

โดยประมาณ ดูผลการศึกษานับสมบูรณในตาราง ที่แสดงไว้ด้านล่าง

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

ผลในการลดไขมันของ atorvastatin ในเด็กชายและเด็กหญิงวัยรุ่นที่มีภาวะ Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (มิลลิโมล/ลิตร)

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

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

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

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

ผลการลดไขมันของ Atorvastatin ในวัยรุ่นชายและหญิงที่ป่วยเป็นโรค Heterozygous Familial Hypercholesterolemia หรือ Hypercholesterolemia อย่างรุนแรง

(เปอร์เซ็นต์เฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากค่าพื้นฐานที่ตัววัดที่ใช้ประเมินในการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ Intention-to-Treat)

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

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

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

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

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

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

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

ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิผลระยะยาวของการรักษาด้วย atorvastatin ในวัยเด็กเพื่อลดอัตราการเป็นโรคและอัตราการตายในวัยผู้ใหญ่

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์และเมตาบอลิซึม

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

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

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

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

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

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

ประชากรกลุ่มพิเศษ

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

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

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

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

ไตเสื่อม: โรคไตไม่มีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาหรือผลต่อการลดไขมันของ atorvastatin ดังนั้นผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีการใช้ยา)

การล้างไตผ่านไตเทียม: ขณะนี้ยังไม่ได้มีการศึกษาผลในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตระยะสุดท้าย แต่คาดว่า การล้างไตผ่านไตเทียม (hemodialysis) ไม่น่าจะมีผลเสริมอย่างมีนัยสำคัญในการกำจัด atorvastatin เนื่องจากยานี้จับตัวอยู่กับพลาสมาโปรตีนสูงมาก

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

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

ผลของยาที่ให้ร่วมต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ atorvastatin

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

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

ยาที่ให้ร่วมและขนาดการรักษา	ยา Atorvastatin		
	ขนาดยา (มก.)	อัตราส่วนของ AUC ^{&}	อัตราส่วนของ C _{max} ^{&}
#Rifampin 600 มก. วันละครั้ง 7 วัน (ให้ร่วมกัน) †	40 มก. ครั้งเดียว	1.12	2.9
#Rifampin 600 มก. วันละครั้ง 5 วัน (ให้ยาแยกกัน) †	40 มก. ครั้งเดียว	0.20	0.60
#Gemfibrozil 600 มก. วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	1.35	1.00
#Fenofibrate 160 มก. วันละครั้ง 7 วัน	40 มก. ครั้งเดียว	1.03	1.02

& แสดงถึงการรักษาตามอัตราส่วน (ยาที่ให้ร่วมกันและ atorvastatin เทียบกับการให้ atorvastatin เพียงตัวเดียว)

ดูหัวข้อ 4.4 ค่าเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยาและ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่นสำหรับนัยสำคัญทางคลินิก

* มีรายงานการเพิ่มขึ้นสูงกว่านี้ทั้งค่า AUC (อัตราส่วนของพื้นที่ใต้กราฟสูงถึง 2.5) และ/หรือ ค่า C_{max} (อัตราส่วนของค่า C_{max} สูงถึง 1.71) จากการรับประทานเกรปฟรุ้ตจำนวนมากเกินไป (≥ 750 มล. - 1.2 ลิตรต่อวัน)

** อัตราส่วนที่พิจารณาจากการเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจตัวอย่างเดียวที่ 8-16 ชั่วโมงหลังรับประทานยา

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

‡ ขนาดยา saquinavir/ritonavir ในการศึกษานี้ ไม่ใช่ขนาดยาที่ใช้ทางคลินิก การเพิ่มขึ้นของปริมาณยา atorvastatin ที่ร่างกายได้รับเมื่อใช้ทางคลินิกมีแนวโน้มจะสูงกว่าที่สังเกตได้ในการศึกษา ดังนั้นควรระมัดระวังและใช้ขนาดยาต่ำที่สุดเท่าที่จำเป็น

ผลของ atorvastatin ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้ร่วม

ยา Atorvastatin	ยาที่ให้ร่วมและขนาดการรักษา		
	ยา/ขนาดยา (มก.)	อัตราส่วนของ AUC ^{&}	อัตราส่วนของ C _{max} ^{&}
80 มก. วันละครั้ง 15 วัน	Antipyrene 600 มก. ครั้งเดียว	1.03	0.89
80 มก. วันละครั้ง 10 วัน	Digoxin 0.25 มก. วันละครั้ง 20 วัน [#]	1.15	1.20
40 มก. วันละครั้ง 22 วัน	Oral contraceptive วันละครั้ง 2 เดือน		
	- Norethindrone 1 มก.	1.28	1.23
	- Ethinyl estradiol 35 ไมโครกรัม	1.19	1.30

ยา Atorvastatin	ยาที่ให้ร่วมและขนาดการรักษา		
	ยา/ขนาดยา (มก.)	อัตราส่วนของ AUC ^{&}	อัตราส่วนของ C _{max} ^{&}
10 มก. ครั้งเดียว	Tipranavir 500 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 200 มก. วันละ 2 ครั้ง 7 วัน	1.08	0.96
10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	Fosamprenavir 1400 มก. วันละ 2 ครั้ง 14 วัน	0.73	0.82
10 มก. วันละครั้ง 4 วัน	Fosamprenavir 700 มก. วันละ 2 ครั้ง/ ritonavir 100 มก. วันละ 2 ครั้ง 14 วัน	0.99	0.94
^{&} แสดงถึงการรักษาตามอัตราส่วน (ยาที่ให้ร่วมกันและ atorvastatin เทียบกับการให้ atorvastatin เพียงตัวเดียว) [#] ดูหัวข้อ 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่นสำหรับนัยสำคัญทางคลินิก			

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก

การเกิดมะเร็ง การกลายพันธุ์และความบกพร่องของการเจริญพันธุ์

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

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

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

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

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายชื่อสารประกอบในตำรับยา (Excipients)

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

6.2 ความไม่เข้ากัน

ไม่เกี่ยวข้อง

6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนกล่อง

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

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

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริค เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

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

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

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

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

30 มีนาคม 2563

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

01 มีนาคม 2565

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

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

LPD Title: Atorvastatin (VB+Freiburg) Small Tablets

LPD rev no.: 19.1

LPD Date: March 1, 2022

Country: Thailand

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

LPD Revision No.: 19.1 (Small Tablets)

LPD Date: March 1, 2022

Country: Thailand

XARATOR™

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

1.1 Product Name

XARATOR™

1.2 Strength

10 mg, 20 mg and 40 mg

1.3 Pharmaceutical Dosage Form

Film-coated tablet

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

2.1 Qualitative Declaration

Active Ingredient: atorvastatin.

2.2 Quantitative Declaration

The tablets for oral administration contain atorvastatin calcium (crystalline form) equivalent to 10 mg, 20 mg or 40 mg atorvastatin.

3. PHARMACEUTICAL FORM

White, round, film-coated tablets, debossed:

10 mg: "10" on one side, "ATV" on the other side

20 mg: "20" on one side, "ATV" on the other side

40 mg: "40" on one side, "ATV" on the other side

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic Indications

Atorvastatin is indicated as an adjunct to diet for the treatment of patients with elevated total cholesterol (total-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein B (apo B), and triglycerides (TG) and to increase high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in patients with primary hypercholesterolemia (heterozygous familial and non-familial hypercholesterolemia),

combined (mixed) hyperlipidemia (*Fredrickson* Types IIa and IIb), elevated serum TG levels (*Fredrickson* Type IV), and for patients with dysbetalipoproteinemia (*Fredrickson* Type III) who do not respond adequately to diet.

Atorvastatin is also indicated for the reduction of total-C and LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia.

Prevention of Cardiovascular Complications

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

- Reduce the risk of fatal CHD and non-fatal myocardial infarction (MI)
- Reduce the risk of stroke
- Reduce the risk of revascularization procedures and angina pectoris

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

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

Chronic Kidney Disease (CKD)

- In patients with diabetes with moderately decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR), atorvastatin is indicated to reduce the risk for CVD.
- In patients with clinically evident CHD and CKD not requiring dialysis, atorvastatin is indicated to reduce the risk of major cardiovascular events including stroke.
- In patients with clinically evident CHD and/or diabetes with microalbuminuria, atorvastatin is indicated to reduce the rate of GFR decline and progression of CKD.

Pediatric Patients (10-17 years of age)

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

- LDL-C remains ≥ 190 mg/dL or

- LDL-C remains ≥ 160 mg/dL and
 - There is a positive family history of premature CVD or
 - Two or more other CVD risk factors are present in the pediatric patient

4.2 Posology and Method of Administration

General

Before instituting therapy with atorvastatin, an attempt should be made to control hypercholesterolemia with appropriate diet, exercise and weight reduction in obese patients, and to treat the underlying medical problems. The patient should continue on a standard cholesterol-lowering diet during treatment with atorvastatin. The dosage range is 10 mg to 80 mg once daily. Doses may be given any time of the day, with or without food. Starting and maintenance dosage should be individualized according to baseline LDL-C levels, the goal of therapy, and patient response. After initiation and/or upon titration of atorvastatin, lipid levels should be analyzed within 2 to 4 weeks, and dosage adjusted accordingly.

Primary Hypercholesterolemia and Combined (Mixed) Hyperlipidemia

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

Homozygous Familial Hypercholesterolemia

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

Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Pediatric Patients (10-17 years of age)

The recommended starting dose of atorvastatin is 10 mg/day; the maximum recommended dose is 20 mg/day (doses greater than 20 mg have not been studied in this patient population). Doses should be individualized according to the recommended goal of therapy (see section **4.1**

Therapeutic Indications and section **5.1 Pharmacodynamic Properties**). Adjustments should be made at intervals of 4 weeks or more.

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

Use in Patients with Hepatic Insufficiency

See section **4.3 Contraindications** and section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use**.

Use in Patients with Renal Insufficiency

Renal disease has no influence on plasma concentrations or on LDL-C reduction with atorvastatin. Thus, no dose adjustment is required (see section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use**).

Use in the Elderly

No differences in safety, efficacy or lipid treatment goal attainment were observed between elderly patients and the overall population (see section **5.2 Pharmacokinetic Properties - Special Populations**).

Use in Combination with Other Medicinal Compounds

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

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

Pharmacokinetic drug interactions that result in increased systemic concentration of atorvastatin have also been noted with other human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir and nelfinavir), hepatitis C virus (HCV) protease inhibitors (boceprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir), clarithromycin, itraconazole, and letermovir. Caution should be used when co-prescribing atorvastatin, and appropriate clinical assessment is recommended to ensure that the lowest dose of atorvastatin necessary is employed (see section **4.4 Special Warnings and Precautions for Use – Skeletal Muscle Effects** and section **4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction**).

4.3 Contraindications

Atorvastatin is contraindicated in patients who have:

Hypersensitivity to any component of this medication

Active liver disease or unexplained persistent elevations of serum transaminases exceeding three times the upper limit of normal (ULN)

or who are:

Pregnant, breast-feeding, or of childbearing potential who are not using adequate contraceptive measures. Atorvastatin should be administered to women of childbearing age only when such patients are highly unlikely to conceive and have been informed of the potential hazards to the fetus.

4.4 Special Warnings and Precautions for Use

Hepatic Effects

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

Persistent increases in serum transaminases (>3 x ULN on two or more occasions) occurred in 0.7% of patients who received atorvastatin in these clinical trials. The incidence of these abnormalities was 0.2%, 0.2%, 0.6%, and 2.3% for the 10 mg, 20 mg, 40 mg, and 80 mg doses, respectively. Increases were generally not associated with jaundice or other clinical signs or symptoms. When the dosage of atorvastatin was reduced, or drug treatment interrupted or discontinued, transaminase levels returned to pre-treatment levels. Most patients continued treatment on a reduced dose of atorvastatin without sequelae.

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

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

elevations are contraindications to the use of atorvastatin (see section **4.3 Contraindications**).

Skeletal Muscle Effects

Myalgia has been reported in atorvastatin-treated patients (see section **4.8 Undesirable Effects**). Myopathy, defined as muscle ache or muscle weakness in conjunction with increases in creatine phosphokinase (CPK) values $>10 \times \text{ULN}$, should be considered in any patient with diffuse myalgias, muscle tenderness or weakness, and/or marked elevation of CPK. Patients should be advised to promptly report unexplained muscle pain, tenderness or weakness, particularly if accompanied by malaise or fever. Atorvastatin therapy should be discontinued if markedly elevated CPK levels occur or if myopathy is diagnosed or suspected. The risk of myopathy is increased with concurrent administration of drugs that increase the systemic concentration of atorvastatin (see section **4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction** and section **5.2 Pharmacokinetic Properties**). Many of these drugs inhibit cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4) metabolism and/or drug transport. CYP 3A4 is the primary hepatic isozyme known to be involved in the biotransformation of atorvastatin. Physicians considering combined therapy with atorvastatin and fibric acid derivatives, erythromycin, immunosuppressive drugs, azole antifungals, HIV/HCV protease inhibitors, HCV NS5A/NS5B inhibitors, letermovir, or lipid-modifying doses of niacin should carefully weigh the potential benefits and risks and should carefully monitor patients for any signs and symptoms of muscle pain, tenderness, or weakness, particularly during the initial months of therapy and during any periods of upward dosage titration of either drug. Therefore, lower starting and maintenance doses of atorvastatin should also be considered when taken concomitantly with the aforementioned drugs (see section **4.2 Posology and Method of Administration**). The concurrent use of atorvastatin and fusidic acid is not recommended, therefore, temporary suspension of atorvastatin is advised during fusidic acid therapy (see section **4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction**). Periodic CPK determinations may be considered in such situations, but there is no assurance that such monitoring will prevent the occurrence of severe myopathy. Atorvastatin may cause an elevation of CPK (see section **4.8 Undesirable Effects**).

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

As with other drugs in this class, rare cases of rhabdomyolysis with acute renal failure secondary to myoglobinuria, have been reported. A history of renal impairment may be a risk factor for the development of rhabdomyolysis. Such patients merit closer monitoring for skeletal muscle effects. Atorvastatin therapy should be temporarily withheld or discontinued in any patient with an acute, serious condition suggestive of a myopathy or with a risk factor predisposing to the development of renal failure secondary to rhabdomyolysis (e.g., severe acute infection; hypotension; major surgery; trauma; severe metabolic, endocrine, and electrolyte disorders; and uncontrolled seizures).

Hemorrhagic Stroke

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

Endocrine Function

Increases in hemoglobin A1c (HbA1c) and fasting serum glucose levels have been reported with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors, including atorvastatin. The risk of hyperglycemia, however, is outweighed by the reduction in vascular risk with statins.

4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

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

Inhibitors of CYP 3A4

Atorvastatin is metabolized by CYP 3A4. Concomitant administration of atorvastatin with inhibitors

of CYP 3A4 can lead to increases in plasma concentrations of atorvastatin. The extent of interaction and potentiation of effects depend on the variability of effect on CYP 3A4.

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

Protease Inhibitors: Co-administration of atorvastatin with protease inhibitors, known inhibitors of CYP 3A4, was associated with increased plasma concentrations of atorvastatin (see section **5.2 Pharmacokinetic Properties**).

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

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

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

Grapefruit Juice: Contains one or more components that inhibit CYP 3A4 and can increase plasma concentrations of atorvastatin, especially with excessive grapefruit juice consumption (>1.2 L/day) (see section **5.2 Pharmacokinetic Properties**).

Transporter Inhibitors:

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

Concomitant administration of atorvastatin 10 mg and cyclosporine 5.2 mg/kg/day resulted in an increase in exposure to atorvastatin (ratio of AUC: 8.7; see section **5.2 Pharmacokinetic Properties**). Cyclosporine is an inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, multi-drug resistance protein 1 (MDR1), and breast cancer resistance

protein (BCRP) as well as CYP3A4, thus it increases exposure to atorvastatin. Do not exceed 10 mg atorvastatin daily (see section **4.2 Posology and Method of Administration - Use in Combination with Other Medicinal Compounds**).

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

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

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

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

Inducers of CYP 3A4

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

Antacids: Co-administration of atorvastatin with an oral antacid suspension containing

magnesium and aluminum hydroxides decreased atorvastatin plasma concentrations (ratio of AUC: 0.66); however, LDL-C reduction was not altered.

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

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

Digoxin: When multiple doses of digoxin and 10 mg atorvastatin were co-administered, steady-state plasma digoxin concentrations were unaffected. However, digoxin concentrations increased (ratio of AUC: 1.15) following administration of digoxin with 80 mg atorvastatin daily. Patients taking digoxin should be monitored appropriately.

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

Oral Contraceptives: Co-administration of atorvastatin with an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol increased the area under the concentration vs. time curve (AUC) values for norethindrone (ratio of AUC: 1.28) and ethinyl estradiol (ratio of AUC: 1.19). These increases should be considered when selecting an oral contraceptive for a woman taking atorvastatin.

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

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.

Amlodipine: In a drug-drug interaction study in healthy subjects, co-administration of atorvastatin 80 mg with amlodipine 10 mg resulted in an increase in exposure to atorvastatin (ratio of AUC: 1.18) which was not clinically meaningful.

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

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

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

4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation

Atorvastatin is contraindicated in pregnancy. Women of childbearing potential should use adequate contraceptive measures. Atorvastatin should be administered to women of childbearing age only when such patients are highly unlikely to conceive and have been informed of the potential hazards to the fetus.

Atorvastatin is contraindicated while breast-feeding. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because of the potential for adverse reactions in nursing infants, women taking atorvastatin should not breast-feed.

4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines

None known.

4.8 Undesirable Effects

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

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

Infections and Infestations: nasopharyngitis;

Metabolism and Nutrition Disorders: hyperglycemia;

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: pharyngolaryngeal pain, epistaxis;

Gastrointestinal Disorders: diarrhea, dyspepsia, nausea, flatulence;

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: arthralgia, pain in extremity, musculoskeletal pain, muscle spasms, myalgia, joint swelling;

Investigations: liver function test abnormal, blood creatine phosphokinase increased.

Additional adverse effects reported in atorvastatin placebo-controlled clinical trials include:

Psychiatric Disorders: nightmare;

Eye Disorders: vision blurred;

Ear and Labyrinth Disorders: tinnitus;

Gastrointestinal Disorders: abdominal discomfort, eructation;

Hepatobiliary Disorders: hepatitis, cholestasis;

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: urticaria;

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: muscle fatigue, neck pain;

General Disorders and Administration Site Conditions: malaise, pyrexia;

Investigations: white blood cells urine positive.

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

Pediatric Patients

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

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

Post-marketing Experience

In post-marketing experience, the following additional undesirable effects have been reported:

Blood and Lymphatic System Disorders: thrombocytopenia;

Immune System Disorders: allergic reactions (including anaphylaxis);

Injury, Poisoning and Procedural Complications: tendon rupture;

Metabolism and Nutrition Disorders: weight gain;

Nervous System Disorders: hypoesthesia, amnesia, dizziness, dysgeusia;

Gastrointestinal Disorders: pancreatitis;

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

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: rhabdomyolysis, immune mediated necrotizing myopathy, myositis, back pain;

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

4.9 Overdose

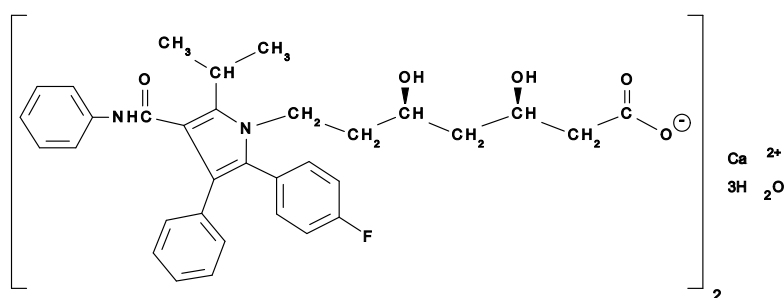
There is no specific treatment for atorvastatin overdose. Should an overdose occur, the patient should be treated symptomatically and supportive measures instituted, as required. Due to extensive drug binding to plasma proteins, hemodialysis is not expected to significantly enhance atorvastatin clearance.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic Properties

Atorvastatin calcium is a synthetic lipid-lowering agent, which is an inhibitor of HMG-CoA reductase. This enzyme catalyzes the conversion of HMG-CoA to mevalonate, an early and rate-limiting step in cholesterol biosynthesis.

The empirical formula of atorvastatin calcium is $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2 Ca \cdot 3 H_2O$ and its molecular weight is 1209.42. Its structural formula is:



Atorvastatin calcium is a white to off-white crystalline powder, practically insoluble in aqueous solutions of pH 4 and below. It is very slightly soluble in distilled water, pH 7.4 phosphate buffer, and acetonitrile; slightly soluble in ethanol; and freely soluble in methanol.

Mechanism of Action

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

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

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

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

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

In patients with isolated hypertriglyceridemia, atorvastatin reduces total-C, LDL-C, VLDL-C, apo B, TG, and non-HDL-C, and increases HDL-C. In patients with dysbetalipoproteinemia, atorvastatin

reduces intermediate density lipoprotein cholesterol (IDL-C).

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

The effects of atorvastatin on ischemic events and total mortality were studied in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering study (MIRACL). This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study followed 3086 patients with acute coronary syndromes: unstable angina or non-Q wave MI. Patients were treated with standard care, including diet, and either atorvastatin 80 mg daily or placebo for a median duration of 16 weeks. The final LDL-C, total-C, HDL-C, and TG levels were 72 mg/dL, 147 mg/dL, 48 mg/dL, and 139 mg/dL, respectively in the atorvastatin group, and 135 mg/dL, 217 mg/dL, 46 mg/dL, and 187 mg/dL, respectively, in the placebo group. Atorvastatin significantly reduced the risk of ischemic events and death by 16%. The risk of experiencing rehospitalization for angina pectoris with documented evidence of myocardial ischemia was significantly reduced by 26%. Atorvastatin reduced the risk of ischemic events and death to a similar extent across the range of baseline LDL-C. In addition, atorvastatin reduced the risk of ischemic events and death to similar extents in patients with non-Q wave MI and unstable angina, as well as in males and females and in patients ≤ 65 years of age and > 65 years of age.

Prevention of Cardiovascular Complications

In the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), the effect of atorvastatin on fatal and non-fatal CHD was assessed in 10,305 hypertensive patients 40 to 80 years of age (mean age 63 years), without a previous MI and with total-C levels < 6.5 mmol/L (251 mg/dL). Additionally, all patients had at least three of the following cardiovascular (CV) risk factors: male gender, age > 55 years, smoking, diabetes, history of CHD in a first-degree relative, total-C:HDL > 6 , peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, prior cerebrovascular event, specific electrocardiogram (ECG) abnormality, proteinuria/albuminuria. In this double-blind, placebo-controlled study, patients were treated with antihypertensive therapy (goal BP $< 140/90$ mmHg for non-diabetic patients, $< 130/80$ mmHg for diabetic patients) and allocated to either atorvastatin 10 mg daily (n=5168) or placebo (n=5137). As the effect of atorvastatin treatment compared to placebo exceeded the significance threshold during an interim analysis, the ASCOT-

LLA was terminated early at 3.3 years instead of 5 years. Additionally, blood pressure was well controlled and similar in patients assigned atorvastatin and placebo. These changes persisted throughout the treatment period.

Atorvastatin reduced the rate of the following events:

Event	Risk Decrease (%)	No. of Events (Atorvastatin vs. Placebo)	p-value
Coronary events (fatal CHD ^a plus non-fatal MI ^b)	36%	100 vs. 154	0.0005
Total cardiovascular events and revascularization procedures	20%	389 vs. 483	0.0008
Total coronary events	29%	178 vs. 247	0.0006
Fatal and non-fatal stroke*	26%	89 vs. 119	0.0332
^a Coronary Heart Disease. ^b Myocardial infarction. * Although the reduction of fatal and non-fatal strokes did not reach a pre-defined significance level (p=0.01), a favorable trend was observed with a 26% relative risk reduction.			

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

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

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

The absolute and relative risk reduction effects of atorvastatin are 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
Stroke (fatal and non-fatal)	48%	21 vs. 39	0.0163
AMI=acute myocardial infarction; CABG=coronary artery bypass graft; CHD=coronary heart disease; MI=myocardial infarction; PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty.			

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

A relative risk reduction in death of 27% (82 deaths in the placebo group compared to 61 deaths in the treatment arm) has been observed with a borderline statistical significance ($p=0.0592$). The overall incidence of adverse events or serious adverse events was similar between the treatment groups.

Atherosclerosis

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

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

(150 mg/dL \pm 26) ($p < 0.0001$). Atorvastatin also significantly reduced mean total-C by 34.1% (pravastatin: -18.4%, $p < 0.0001$), mean TG levels by 20% (pravastatin: -6.8%, $p < 0.0009$), and mean apo B by 39.1% (pravastatin: -22.0%, $p < 0.0001$). Atorvastatin increased mean HDL-C by 2.9% (pravastatin: +5.6%, $p = \text{NS}$). There was a 36.4% mean reduction in C-reactive protein (CRP) in the atorvastatin group compared to a 5.2% reduction in the pravastatin group ($p < 0.0001$).

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

Recurrent Stroke

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

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

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

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

Secondary Prevention of Cardiovascular Events

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

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

Atorvastatin 80 mg significantly reduced the risk of the following:

Significant Endpoint	Atorvastatin 10 mg (N=5006)		Atorvastatin 80 mg (N=4995)		HR ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
PRIMARY ENDPOINT*					
First major cardiovascular endpoint	548	10.9	434	8.7	0.78 (0.69-0.89)
Components of the Primary Endpoint					
Non-fatal, non-procedure related MI	308	6.2	243	4.9	0.78 (0.66-0.93)
Stroke (fatal and non-fatal)	155	3.1	117	2.3	0.75 (0.59-0.96)
SECONDARY ENDPOINTS**					
First CHF with hospitalization	164	3.3	122	2.4	0.74 (0.59-0.94)
First CABG or other coronary revascularization procedure ^b	904	18.1	667	13.4	0.72 (0.65-0.80)
First documented angina endpoint ^b	615	12.3	545	10.9	0.88 (0.79-0.99)
^a Atorvastatin 80 mg: atorvastatin 10 mg. ^b Component of other secondary endpoints. * MCVE=death due to CHD, non-fatal MI, resuscitated cardiac arrest, and fatal and non-fatal stroke.					

Significant Endpoint	Atorvastatin 10 mg (N=5006)	Atorvastatin 80 mg (N=4995)	HR^a (95% CI)
<p>** Secondary endpoints not included in primary endpoint.</p> <p>HR=hazard ratio; CI=confidence interval; MI=myocardial infarction; CHF=congestive heart failure; CABG=coronary artery bypass graft.</p> <p>Confidence intervals for the secondary endpoints were not adjusted for multiple comparisons.</p>			

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

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

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

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

were similar for the atorvastatin 80 mg group and the simvastatin 20 mg to 40 mg group.

Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Pediatric Patients

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

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

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

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

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

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

TC=total cholesterol; LDL-C=low density lipoprotein cholesterol; HDL-C=high density lipoprotein cholesterol; TG=triglycerides; Apo B=apolipoprotein B; SD=Standard Deviation; "Month 36/ET" included final visit data for subjects who ended participation prior to the scheduled 36 month timepoint as well as full 36 month data for

Timepoint	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.) [#]
subjects completing the 36 month participation; “*”=Month 30 N for this parameter was 207; “***”=Baseline N for this parameter was 270; “****”=Month 36/ET N for this parameter was 243; “#”=g/L for Apo B.						

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

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

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

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

DOSAGE	N	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG	Apolipoprotein B
Placebo	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
Atorvastatin	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

Total-C=total cholesterol; LDL-C=low density lipoprotein cholesterol; HDL-C=high density lipoprotein cholesterol; TG=triglycerides.

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

An 8-week, open-label study to evaluate pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety and

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

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

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

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

5.2 Pharmacokinetic Properties

Pharmacokinetics and Metabolism

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

Distribution: Mean volume of distribution of atorvastatin is approximately 381 Liters. Atorvastatin

is $\geq 98\%$ bound to plasma proteins. A red blood cell/plasma ratio of approximately 0.25 indicates poor drug penetration into red blood cells.

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

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

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

Special Populations

Elderly: Plasma concentrations of atorvastatin are higher (approximately 40% for C_{max} and 30% for AUC) in healthy, elderly subjects (aged ≥ 65 years) than in young adults. The ACCESS study specifically evaluated elderly patients with respect to reaching their National Cholesterol Education Program (NCEP) treatment goals. The study included 1087 patients under 65 years of age, 815 patients over 65 years of age, and 185 patients over 75 years of age. No differences in safety,

efficacy or lipid treatment goal attainment were observed between elderly patients and the overall population.

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

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

Renal Insufficiency: Renal disease has no influence on the plasma concentrations or lipid effects of atorvastatin. Thus, dose adjustment in patients with renal dysfunction is not necessary (see section **4.2 Posology and Method of Administration**).

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 drug is extensively bound to plasma proteins.

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

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

Effect of Co-administered Drugs on the Pharmacokinetics of Atorvastatin

Co-administered Drug and Dosing Regimen	Atorvastatin		
	Dose (mg)	Ratio of AUC ^{&}	Ratio of C _{max} ^{&}
#Cyclosporine 5.2 mg/kg/day, stable dose	10 mg QD ^a for 28 days	8.7	10.7
#Tipranavir 500 mg BID ^b /ritonavir 200 mg BID, 7 days	10 mg SD ^c	9.4	8.6
#Glecaprevir 400 mg QD/Pibrentasvir 120 mg QD, 7 days	10 mg QD for 7 days	8.3	22.0
#Telaprevir 750 mg q8h ^d , 10 days	20 mg SD	7.9	10.6
#Elbasvir 50 mg QD/grazoprevir 200 mg QD, 13 days	10 mg SD	1.95	4.3
#Boceprevir 800 mg TID ^e , 7 days	40 mg SD	2.3	2.7
#Simeprevir 150 mg QD, 10 days	40 mg SD	2.12	1.7
#Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 days	20 mg QD for 4 days	5.9	4.7
#, †Saquinavir 400 mg BID/ritonavir 400 mg BID, 15 days	40 mg QD for 4 days	3.9	4.3
#Clarithromycin 500 mg BID, 9 days	80 mg QD for 8 days	4.5	5.4
#Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 days	10 mg QD for 4 days	3.4	2.2
#Itraconazole 200 mg QD, 4 days	40 mg SD	3.3	1.20
#Letermovir 480 mg QD, 10 days	20 mg SD	3.29	2.17
#Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 days	10 mg QD for 4 days	2.5	2.8
#Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 days	10 mg QD for 4 days	2.3	4.0
#Nelfinavir 1250 mg BID, 14 days	10 mg QD for 28 days	1.74	2.2
#Grapefruit juice, 240 mL QD*	40 mg SD	1.37	1.16
Diltiazem 240 mg QD, 28 days	40 mg SD	1.51	1.00
Erythromycin 500 mg QID ^f , 7 days	10 mg SD	1.33	1.38
Amlodipine 10 mg, single dose	80 mg SD	1.18	0.91
Cimetidine 300 mg QID, 2 weeks	10 mg QD for 2 weeks	1.00	0.89
Colestipol 10 g BID, 24 weeks	40 mg QD for 8 weeks	NA	0.74
Maalox TC [®] 30 mL QID, 17 days	10 mg QD for 15 days	0.66	0.67
Efavirenz 600 mg QD, 14 days	10 mg for 3 days	0.59	1.01
#Rifampin 600 mg QD, 7 days	40 mg SD	1.12	2.9

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

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

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

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

^{**} Ratio based on a single sample taken 8-16 h post-dose.

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

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

^a Once daily.

^b Twice daily.

^c Single dose.

^d Every 8 hours

^e Three times daily.

^f Four times daily.

Effect of Atorvastatin on the Pharmacokinetics of Co-administered Drugs

Atorvastatin	Co-administered Drug and Dosing Regimen		
	Drug/Dose (mg)	Ratio of AUC ^{&}	Ratio of C _{max} ^{&}
80 mg QD ^a for 15 days	Antipyrine 600 mg SD ^b	1.03	0.89
80 mg QD for 10 days	Digoxin 0.25 mg QD, 20 days [#]	1.15	1.20
40 mg QD for 22 days	Oral contraceptive QD, 2 months		
	- Norethindrone 1 mg	1.28	1.23
	- Ethinyl estradiol 35 µg	1.19	1.30

Atorvastatin	Co-administered Drug and Dosing Regimen		
	Drug/Dose (mg)	Ratio of AUC ^{&}	Ratio of C _{max} ^{&}
10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID ^c /ritonavir 200 mg BID, 7 days	1.08	0.96
10 mg QD for 4 days	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 days	0.73	0.82
10 mg QD for 4 days	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 days	0.99	0.94

[&] Represents ratio treatments (co-administered drug plus atorvastatin vs. atorvastatin alone).
[#] See section **4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction** for clinical significance.
^a Once daily.
^b Single dose.
^c Twice daily.

5.3 Preclinical Safety Data

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

All other chemically similar drugs in this class have induced tumors in both mice and rats at multiples of 12 to 125 times their highest recommended clinical doses, on a mg/kg body-weight basis.

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of Excipients

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

6.2 Incompatibilities

Not relevant.

6.3 Shelf Life

Please see details on carton.

6.4 Special Precautions for Storage

Store below 30°C.

6.5 Nature and Contents of Container

PA/Al/PVC-Al blister containing 10 tablets in a carton of 3 and 10 blisters

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

Viatrix Healthcare (Thailand) Limited

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER

Xarator (Tablets 10 mg) Reg. No. 1C 21/63 (N)

Xarator (Tablets 20 mg) Reg. No. 1C 22/63 (N)

Xarator (Tablets 40 mg) Reg. No. 1C 23/63 (N)

9. DATE OF AUTHORIZATION

30 March 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

01 March 2022

Warnings (based on Thai Ministry of Public Health Announcement)

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