

**โซคอร์**  
**ZOCOR**  
(simvastatin)

**โซคอร์** (simvastatin) เป็นยาลดไขมันที่สังเคราะห์จากสารหมัก *Aspergillus terreus*

ภายหลังรับประทาน **โซคอร์** ซึ่งเป็นสารจำพวก Lactone ที่ปราศจากฤทธิ์ จะถูกสลายตัวไปอยู่ในรูป  $\beta$ -hydroxyacid ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์หลักและเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เร่งขั้นแรกและขั้นจำกัดอัตราในชีวสังเคราะห์ของโคเลสเตอรอล จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า **โซคอร์** มีประสิทธิภาพสูงในการลดระดับความเข้มข้นของโคเลสเตอรอลรวมในพลาสมา, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), ไตรกลีเซอไรด์ (TG), และ very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) และมีผลเพิ่มระดับ high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ในผู้ป่วย heterozygous familial/non-familial hypercholesterolemia และผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงแบบผสม (mixed hyperlipidemia) เมื่อระดับ cholesterol ที่สูงขึ้นไม่สามารถรักษาได้ด้วยการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียว การรักษาจะเห็นผลชัดเจนภายใน 2 สัปดาห์ และได้ผลการรักษาสูงสุดภายใน 4-6 สัปดาห์ ผลดีจะคงอยู่ตลอดระยะใช้ยารักษาอย่างต่อเนื่อง เมื่อหยุดการรักษาด้วย **โซคอร์** ระดับโคเลสเตอรอลและไขมันจะกลับสู่ระดับเดิมก่อนใช้ยา

ซิมวาสเททินในรูปแบบที่ออกฤทธิ์ เป็นสารยับยั้งจำเพาะต่อเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์เร่งการเปลี่ยนของ HMG-CoA เป็น mevalonate และเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงนี้เป็นชีวสังเคราะห์ขั้นต้นของโคเลสเตอรอล การรักษาด้วย **โซคอร์** จึงไม่ทำให้เกิดการสะสมของ sterol ที่อาจเป็นพิษ นอกจากนี้ สาร HMG-CoA ยังถูกเมตาบอลิท์กลับไปเป็นสาร acetyl-CoA ซึ่งเป็นสารสำคัญในกระบวนการชีวสังเคราะห์ที่สำคัญหลายอย่างในร่างกาย

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ภายหลังจากการรับประทาน ซิมวาสเททินมีวิสัยเลือกจับกับเซลล์ตับได้มาก ทำให้ที่ตับมีความเข้มข้นของยาสูงกว่าเนื้อเยื่อส่วนอื่น ซิมวาสเททินจะเกิดปฏิกิริยาขั้นแรกที่ตับและขับออกทางน้ำดี จะพบซิมวาสเททินในรูปแบบที่มีฤทธิ์ในกระแสเลือดของคนได้น้อยกว่า 5% ซึ่งในจำนวนนี้ 95% จะจับกับโปรตีนในพลาสมา

จากการศึกษาในโครงการ Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ใช้ยาซิมวาสเททิน ผลต่ออัตราการตาย (total mortality) เมื่อรักษาด้วย **โซคอร์** ในช่วงเวลา median 5.4 ปี ในผู้ป่วย 4,444 ราย ที่เป็นโรคหลอดเลือดโคโรนารี (Coronary heart disease (CHD)) ที่มีระดับค่ารวมโคเลสเตอรอล 212-309 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (5.5-8.0 มิลลิโมล/ลิตร) พบว่า **โซคอร์** สามารถลดความเสี่ยงต่อการตายได้ 30% ต่อการตายจาก CHD 42% และต่อการที่ผู้ป่วย nonfatal myocardial infarction จำเป็นจะต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลลดลงได้ 37% **โซคอร์** ลดความจำเป็นที่จะต้องทำ myocardial revascularization procedures (coronary artery bypass grafting หรือ percutaneous transluminal coronary angioplasty) ได้ถึง 37% ในผู้ป่วยโรคเบาหวานพบว่า **โซคอร์** สามารถลดความเสี่ยงที่

เกี่ยวกับหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจได้ถึง 55% นอกจากนี้**โซคอร์**ยังลดความเสี่ยงต่อการเกิด fatal/non-fatal cerebrovascular event (อัมพาตจากโรคหลอดเลือดสมองพิการและภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว) ได้ถึง 28%

ในการศึกษา Heart Protection Study ผลการรักษาด้วย**โซคอร์**เป็นระยะเวลานานโดยเฉลี่ย 5 ปีนั้น ได้รับการประเมินในผู้ป่วย 20,536 ราย ทั้งที่มีและไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ผู้ซึ่งมีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารีอันเนื่องมาจากเบาหวาน มีประวัติอัมพาตจากหลอดเลือดสมองพิการ (stroke) หรือโรคอื่นๆ ที่เกี่ยวกับหลอดเลือดในสมอง โรคที่เกี่ยวกับหลอดเลือดส่วนปลาย หรือโรคหลอดเลือดโคโรนารี ขณะเริ่มต้นผู้ป่วย 33% มีระดับ LDL 116 มิลลิกรัม/เดซิลิตร; 25% มีระดับอยู่ระหว่าง 116-135 มิลลิกรัม/เดซิลิตร; และ 42% มีระดับมากกว่า 135 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

ในการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled นี้ **โซคอร์** 40 มิลลิกรัม/วัน ลดความเสี่ยงของอัตราการตายโดยรวมลงได้ 13% เมื่อเทียบกับยาหลอกโดยเนื่องมาจากการลดการตายจาก CHD (18%) **โซคอร์**ลดความเสี่ยงที่เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ (โดยดูผลจากกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงกับเสียชีวิต (non-fatal myocardial infarction) หรือการตายจาก CHD) ลง 27% **โซคอร์**ลดความจำเป็นที่จะต้องทำ coronary revascularization procedures (รวมถึง coronary artery bypass grafting หรือ percutaneous transluminal coronary angioplasty) และ peripheral และ non-coronary revascularization procedures อื่นๆ ลง 30% และ 16% ตามลำดับ **โซคอร์**ลดความเสี่ยงของการเกิดอัมพาตจากหลอดเลือดสมองพิการ (stroke) 25% นอกจากนี้**โซคอร์**ยังลดความเสี่ยงของการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลอันเนื่องมาจากการเจ็บ แน่น หน้าอก (angina pectoris) ลง 17% ความเสี่ยงที่เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจและหลอดเลือด (โดยดูผลจาก major coronary events, stroke, หรือ revascularization procedures) ลดลงประมาณ 25% ในผู้ป่วยที่เป็นหรือไม่เป็น CHD รวมถึงผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดส่วนปลายหรือหลอดเลือดในสมอง นอกจากนี้ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน **โซคอร์**ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดใหญ่ รวมถึง peripheral revascularization procedures (การผ่าตัดหรือศัลยกรรมหลอดเลือด) การตัดแขน ขา ส่วนล่าง หรือแผลที่ขา ลง 21% มีหลักฐานและความสม่ำเสมอของข้อมูลในการที่**โซคอร์**ลดความเสี่ยงทั้งที่เกี่ยวกับหลอดเลือดและหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจในเรื่องของอายุผู้ป่วย, เพศ, ระดับ baseline ของ LDL-C, HDL-C, TG, apolipoprotein A-I หรือ apolipoprotein B, ภาวะการมีหรือไม่มีไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย, ระดับครีเอตินินขณะเข้ารับการศึกษาที่จำกัดไม่เกิน 2.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, การได้รับหรือไม่ได้รับยาที่รักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย (เช่น aspirin, beta blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors หรือ calcium channel blockers), สถานะการสูบบุหรี่, การบริโภคแอลกอฮอล์, หรือโรคอ้วน ในระยะเวลา 5 ปี มีผู้ป่วย 32% ในกลุ่มยาหลอกได้รับสเตติน (นอกเหนือจากแบบแผนการศึกษา) ดังนั้น การลดความเสี่ยงที่แผ่รังสีจะถูกประเมินต่ำกว่าผลที่แท้จริงของซิมวาสแตติน

ในการศึกษาทางคลินิกแบบ multicenter, placebo-controlled ในผู้ป่วย 404 ราย โดยการเอ็กซ์เรย์หลอดเลือดโคโรนารี พบว่า**โซคอร์**สามารถชะลอความคืบหน้าของหลอดเลือดโคโรนารีซึ่งจากการมีไขมันจับพอก และลดการเกิดรอยโรคใหม่และเกิดการอุดตันแห่งใหม่ ในขณะที่อาการหลอดเลือดโคโรนารีซึ่งจากไขมันจับพอกจะเสื่อมลงเรื่อยๆ ตลอดระยะเวลา 4 ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีมาตรฐานอื่น

ผลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของ 2 การศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 147 ราย ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (Fredrickson type IV hyperlipidemia) แสดงให้เห็นว่า **โซคอร์**ขนาดยา 20-80 มิลลิกรัมต่อวัน ลดไตรกลีเซอไรด์

ลงได้ 21 ถึง 39% (ยาหลอก: 11 ถึง 13%), LDL-C 23 ถึง 35% (ยาหลอก: +1 ถึง +3%), non-HDL-C 26 ถึง 43% (ยาหลอก: 1 ถึง 3%), และเพิ่ม HDL-C 9 ถึง 14% (ยาหลอก: 3%)

ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของอีกการศึกษาหนึ่งในผู้ป่วย 7 ราย ที่เป็น dysbetalipoproteinemia (Fredrickson type III hyperlipidemia), **ไขมัน** 80 มิลลิกรัมต่อวัน ลด LDL-C รวมทั้ง IDL ลงได้ 51% (ยาหลอก: 8%) และ VLDL-C + IDL ได้ 60% (ยาหลอก: 4%)

### ข้อบ่งชี้

#### **ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารี (CHD) หรือมีภาวะ CHD ร่วมด้วย**

ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการเกิดโรคหลอดเลือดชนิดโคโรนารี (มีหรือไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูงร่วมด้วย) เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวาน, มีประวัติการเกิดอัมพาตจากหลอดเลือดสมองพิการ (stroke) หรือโรคอื่นๆ ที่เกี่ยวกับหลอดเลือดในสมอง, โรคหลอดเลือดส่วนปลาย, หรือมีภาวะโรคหลอดเลือดโคโรนารี (CHD) ร่วมด้วย ใช้**ไขมัน**เพื่อ:

- ลดความเสี่ยงต่อการตายโดยรวมโดยลดการตายจากโรคหลอดเลือดโคโรนารี (CHD)
- ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคของหลอดเลือด [ประกอบด้วยกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงกับเสียชีวิต (non-fatal myocardial infarction), การตายจากโรคหลอดเลือดโคโรนารี (CHD), อัมพาตจากหลอดเลือดสมองพิการ (stroke) หรือ revascularization procedures]
- ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดชนิดโคโรนารี [ประกอบด้วยกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ถึงกับเสียชีวิต (non-fatal myocardial infarction) หรือ การตายจากโรคหลอดเลือดโคโรนารี (CHD)]
- ลดความเสี่ยงต่อการเกิดอัมพาตจากหลอดเลือดสมองพิการ (stroke)
- ลดความจำเป็นในการทำ coronary revascularization procedures (รวมถึง coronary artery bypass grafting และ percutaneous transluminal coronary angioplasty)
- ลดความจำเป็นในการทำ peripheral และ non-coronary revascularization procedures อื่นๆ
- ลดความเสี่ยงของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของอาการเจ็บ แน่น หน้าอก (angina pectoris)

ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน **ไขมัน**ลดความเสี่ยงของการเกิดอาการแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดใหญ่ (ประกอบด้วย peripheral revascularization procedures, การตัดแขน ขา ส่วนล่าง, หรือแผลที่ขา)

ในผู้ป่วยที่มีภาวะโคเลสเตอรอลสูงร่วมกับโรคหลอดเลือดโคโรนารี **ไขมัน**ชะลอความคืบหน้าที่ไขมันจะไปเกาะหลอดเลือดโคโรนารี รวมทั้งลดการเกิดรอยโรคใหม่ๆ และบริเวณอุดตันแห่งใหม่

#### **ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง (HYPERLIPIDEMIA)**

- **ไขมัน**มีข้อบ่งชี้ควบคู่ไปกับมาตรการควบคุมอาหาร เพื่อลดระดับโคเลสเตอรอลรวม, LDL-C, ไตรกลีเซอไรด์ และ apolipoprotein B (apo B) และเพิ่มระดับ HDL-C ในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงปฐมภูมิ, heterozygous familial hypercholesterolemia (Fredrickson type IIa), หรือในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงแบบผสม (Fredrickson type IIb hyperlipidemia) ซึ่งการควบคุมอาหารและการรักษาโดยไม่ใช้ยา

เพียงอย่างเดียวไม่ได้ผล ดังนั้น **ไซคอร์**จึงทำให้อัตราส่วนของ LDL-C/HDL-C และ โคลเลสเตอรอลรวม/HDL-C ลดลง

- **ไซคอร์**มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (Fredrickson type IV hyperlipidemia)
- **ไซคอร์**มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็น primary dysbetalipoproteinemia (Fredrickson type III hyperlipidemia)
- **ไซคอร์**ยังมีข้อบ่งใช้ควบคู่ไปกับมาตรการควบคุมอาหารและมาตรการอื่นๆ ในการรักษาผู้ป่วย homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) เพื่อลดโคเลสเตอรอลรวม, LDL-C และ apo B

### **ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA**

**ไซคอร์**ใช้ร่วมกับการควบคุมอาหารในการลดระดับโคเลสเตอรอลรวม, LDL-C, ไตรกลีเซอไรด์ และ apo B ในวัยรุ่นชายและหญิงภายหลังที่ประจำเดือนมาแล้วอย่างน้อย 1 ปี, อายุ 10-17 ปี, ที่มีภาวะ heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)

#### **ขนาดและการบริหารยา**

ขนาดยาของ **ไซคอร์** คือ 5-80 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานครั้งเดียวในตอนเย็น ถ้าจำเป็นต้องปรับขนาดยา ควรกระทำในช่วงเวลาไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์ ขนาดยาสูงสุดคือ 80 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานครั้งเดียวในตอนเย็น แนะนำให้ใช้ขนาดยา 80 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยเฉพาะรายที่มีความเสี่ยงสูงของการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจที่ยังไม่สามารถควบคุมผลการรักษาได้ตามเป้าหมายที่วางไว้ด้วยขนาดยาที่ต่ำกว่า และเมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

### **ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารี (CHD) หรือมีภาวะ CHD ร่วมด้วย**

ขนาดยาเริ่มต้น คือ 40 มิลลิกรัมต่อวัน โดยรับประทานครั้งเดียวในตอนเย็นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการเกิด CHD (มีหรือไม่มีภาวะไขมันในเลือดสูง) เช่น ผู้ป่วยโรคเบาหวาน, มีประวัติเป็นอัมพาตจากหลอดเลือดสมองพิการ (stroke) หรือ โรคอื่นๆ ที่เกี่ยวกับหลอดเลือดในสมอง โรคหลอดเลือดส่วนปลาย หรือ มีภาวะโรคหลอดเลือดโคโรนารี (CHD) ร่วมด้วย การรักษาด้วยยาสามารถเริ่มได้พร้อมกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย

### **ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง (ไม่มีความเสี่ยงดังที่กล่าวข้างต้น)**

ผู้ป่วยควรได้รับการควบคุมอาหารเพื่อลดระดับโคเลสเตอรอลก่อนที่จะใช้ **ไซคอร์** และควรควบคุมอาหารต่อเนื่องกันตลอดเวลาที่รักษาด้วย **ไซคอร์**

ขนาดยาเริ่มต้น คือ 20 มิลลิกรัมต่อวัน โดยรับประทานครั้งเดียวในตอนเย็น ผู้ป่วยที่ต้องการลดระดับ LDL-C ลงมาก (มากกว่า 45%) อาจเริ่มด้วย 40 มิลลิกรัมต่อวัน โดยรับประทานครั้งเดียวในตอนเย็น ผู้ป่วยที่มีภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูงเล็กน้อยหรือปานกลาง สามารถเริ่มด้วย **ไซคอร์** ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ถ้าจำเป็นต้องปรับขนาดยา ควรปฏิบัติดังที่กล่าวข้างต้น

### **ผู้ป่วยที่มีภาวะ HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA**

จากผลการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยประเภทนี้ คือ 40 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานครั้งเดียวในตอนเย็น แนะนำให้ใช้ขนาดยา 80 มิลลิกรัม เฉพาะเมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับสูงกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้น (ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้, ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**) ควรใช้ **ไซคอร์** ร่วมกับการรักษา

วิธีอื่นเพื่อลดไขมัน (เช่น LDL apheresis (สกัด LDL ออกจากเลือด)) ในผู้ป่วยประเภทนี้ หรือเมื่อไม่มีการรักษาวิธีอื่นดังกล่าวให้ใช้

ในผู้ป่วยที่ได้รับยา lomitapide ร่วมกับ **โซคอร์** ขนาดยาของ **โซคอร์** ไม่ควรเกิน 40 มิลลิกรัม/วัน (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย** และ **ปฏิกิริยาต่อกันของยา**)

### การรักษาพร้อมกัน

**โซคอร์** มีประสิทธิภาพเมื่อใช้เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาพวก bile acid sequestrants

ในผู้ป่วยที่ได้รับ **โซคอร์** ร่วมกับยากลุ่มไฟเบรท ยกเว้นเจมไฟโบรซิล (ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้**) หรือ ฟิโนไฟเบรท ขนาดยาของ **โซคอร์** ไม่ควรเกิน 10 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยา amiodarone, verapamil, diltiazem หรือยาที่มี elbasvir หรือ grazoprevir เป็นส่วนประกอบ ร่วมกับ **โซคอร์** ขนาดยาของ **โซคอร์** ไม่ควรเกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยา amlodipine ร่วมกับ **โซคอร์** ขนาดยาของ **โซคอร์** ไม่ควรเกิน 40 มิลลิกรัม/วัน (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย** และ **ปฏิกิริยาต่อกันของยา**)

### ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยไตเสื่อม

เนื่องจาก **โซคอร์** ไม่ถูกขับออกทางไต ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตเสื่อมปานกลาง

ในผู้ป่วยที่ไตเสื่อมรุนแรง (ค่าการขจัด creatinine ออกทางไต <30 มิลลิตร/นาที่) ขนาดการให้ยาที่สูงกว่า 10 มิลลิกรัม/วัน ควรพิจารณาอย่างรอบคอบ แต่ถ้าจำเป็นต้องใช้ ก็ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเป็นอย่างยิ่ง

### ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยเด็ก (อายุระหว่าง 10-17 ปี) ที่มีภาวะ HETEROZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

ขนาดยาปกติเริ่มต้นที่ 10 มิลลิกรัม/วัน โดยรับประทานวันละครั้งในตอนเย็น ขนาดยาที่แนะนำอยู่ระหว่าง 10-40 มิลลิกรัม/วัน โดยขนาดยาที่แนะนำสูงสุดคือ 40 มิลลิกรัม/วัน ควรใช้ขนาดยาให้เหมาะสมตามจุดมุ่งหมายการรักษาของแต่ละบุคคล

#### **ข้อห้ามใช้**

- ผู้ที่แพ้ต่อส่วนประกอบใดๆ ของยานี้
- ผู้ป่วยโรคตับ หรือผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ transaminase ในเลือดสูงโดยไม่ทราบสาเหตุ
- สตรีมีครรภ์และหญิงให้นมบุตร (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, หญิงมีครรภ์ และ หญิงให้นมบุตร**)
- การบริหารร่วมกับยาที่ยับยั้งรุนแรงต่อ CYP3A4 (เช่น itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, HIV protease inhibitors, boceprevir, telaprevir, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, nefazodone และ ยาที่มี cobicistat เป็นส่วนประกอบ) (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย** และ **ปฏิกิริยาต่อกันของยา**)
- การบริหารร่วมกับยา gemfibrozil, cyclosporine หรือ danazol (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย** และ **ปฏิกิริยาต่อกันของยา**)

#### **ข้อควรระวัง**

#### **ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**

ซิมาวาสเททินเช่นเดียวกับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase บางครั้งอาจทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติโดยเกิดอาการ เช่น ปวดกล้ามเนื้อ, กัดเจ็บหรือกล้ามเนื้ออ่อนแรง อันเกี่ยวเนื่องมาจากระดับ creatine

kinase (CK) เพิ่มขึ้น >10 เท่าของระดับปกติขั้นสูง ภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกติในบางครั้งเป็นลักษณะภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (Rhabdomyolysis) เกิดร่วมหรือไม่เกิดร่วมกับอาการภาวะไตวายเฉียบพลันอันเนื่องมาจากมี myoglobin ในปัสสาวะ และพบได้ยากที่จะเป็นอันตรายถึงชีวิต ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกติจะสูงขึ้นเมื่อระดับฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ในเลือดสูงขึ้น (ตัวอย่างเช่น การเพิ่มระดับของซิมวาสแตตินและกรดซิมวาสแตตินในพลาสมา) ซึ่งส่วนหนึ่ง อาจเกิดจากการใช้ร่วมกับยาที่เกิดปฏิกิริยาต่อกัน โดยรบกวนการเมแทบอลิซึมและ/หรือกระบวนการขนส่งของซิมวาสแตติน (ดูหัวข้อ **ปฏิกิริยาระหว่างยา**) ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกตินั้นรวมถึงการมีอายุมาก ( $\geq 65$  ปี), เพศหญิง, ภาวะ hypothyroidism ที่ไม่สามารถควบคุมได้และภาวะไตทำงานบกพร่อง

**เช่นเดียวกับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ตัวอื่นๆ ความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย มีความสัมพันธ์กับขนาดยา** ในฐานข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย 41,413 คน ที่ได้รับยา **ไซคอร์** ซึ่งผู้ป่วยจำนวน 24,747 คน (ประมาณ 60%) ได้เข้าการศึกษาและติดตามผลอย่างน้อย 4 ปี อุบัติการณ์ของการเกิดพยาธิสภาพต่อกล้ามเนื้ออยู่ประมาณที่ 0.03%, 0.08% และ 0.61% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 20, 40 และ 80 มิลลิกรัม/วัน ตามลำดับ ในการศึกษาผู้ป่วยได้รับการติดตามอย่างระมัดระวังและได้คัดเอายาที่มีปฏิกิริยาต่อกันของยาออกไป

ในการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดโดยได้รับการรักษาด้วยยา **ไซคอร์** ขนาด 80 มิลลิกรัม/วัน (ระยะติดตามโดยเฉลี่ย 6.7 ปี) อุบัติการณ์ในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกติพบประมาณ 1% เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 20 มิลลิกรัม/วัน ซึ่งพบ 0.02% ประมาณครึ่งหนึ่งของรายงานการเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกติเกิดขึ้นในช่วงหนึ่งปีแรกของการรักษา อุบัติการณ์ในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกติในปีต่อๆ ไปพบประมาณ 0.1%

ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับซิมวาสเททิน 80 มิลลิกรัม สูงกว่าการรักษาด้วยยาสเตตินอื่นๆ โดยประเมินจากประสิทธิภาพในการลด LDL-C ที่เท่าเทียมกัน ดังนั้น ควรใช้ **ไซคอร์** 80 มิลลิกรัม เฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจที่ยังไม่บรรลุเป้าหมายของการรักษาที่วางไว้ด้วยขนาดยาที่ต่ำกว่า และเมื่อคาดว่าประโยชน์ที่ได้รับมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ผู้ป่วยที่ได้รับยาซิมวาสเททิน 80 มิลลิกรัม และมีความจำเป็นต้องใช้ยาที่เกิดปฏิกิริยาต่อกันของยา ควรพิจารณาลดขนาดยาซิมวาสเททินหรือเลือกใช้ยาสเตตินอื่นๆ ที่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยาน้อยกว่า (ดูข้างล่าง; **ขนาดและการบริหารยา; ข้อห้ามใช้**)

**ผู้ป่วยทุกรายที่เริ่มต้นการรักษาด้วยยาซิมวาสเททิน หรือ กำลังได้รับขนาดยาซิมวาสเททินเพิ่มขึ้น ควรได้รับทราบถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกติ และควรแจ้งทันทีเมื่อเกิดปวดกล้ามเนื้อ กัดเจ็บ หรือกล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยหาเหตุผลอธิบายไม่ได้ ควรหยุดการใช้ซิมวาสเททินทันทีเมื่อตรวจพบหรือสงสัยว่าเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกติ** การพบอาการเหล่านี้และมีระดับของ CK ที่สูงกว่า 10 เท่าของระดับปกติขั้นสูง บ่งบอกถึงการเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เมื่อหยุดยาทันที อาการของกล้ามเนื้อและค่าระดับ CK จะกลับเป็นปกติ (ดูหัวข้อ **อาการข้างเคียง**) ควรพิจารณาตรวจระดับ CK เป็นระยะ ในผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยซิมวาสเททินหรือกำลังได้รับขนาดยาเพิ่มขึ้น แนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาเพิ่มขึ้นจนถึงขนาด 80 มิลลิกรัม เข้ารับการตรวจระดับ CK เป็นระยะ อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถรับประกันได้ว่ามาตรการนี้จะป้องกันการเกิดภาวะกล้ามเนื้อฝืดปกติ

ผู้ป่วยที่ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) จากการรักษาด้วยซิมวาสเททิน มักจะมีประวัติการรักษาที่ซับซ้อน ซึ่งรวมถึงโรคไตเสื่อมที่มักเป็นผลมาจากการเป็นโรคเบาหวานมานาน ผู้ป่วยดังกล่าวต้องเฝ้าสังเกตอย่าง

ใกล้ขีด ควรหยุดยาซิมีวาสเททินชั่วคราว 2-3 วัน ก่อนการผ่าตัดใหญ่ที่มีการวางแผนไว้ล่วงหน้า และเมื่อเกิดโรคทางอายุรกรรมหรือศัลยกรรมที่รุนแรง

ในการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของการเกิดโรคของหลอดเลือดและหัวใจ ซึ่งได้รับซิมีวาสเททินขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน (ค่าเฉลี่ยมัธยฐานในการติดตามคือ 3.9 ปี) อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติคือ ประมาณ 0.05% ในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ชาวจีน (n=7367) เปรียบเทียบกับ 0.24% ในผู้ป่วยชาวจีน (n=5468) ขณะที่การทดลองทางคลินิกได้มีการประเมินในประชากรเอเชียที่เป็นชาวจีนเท่านั้น จึงควรระมัดระวังการใช้ซิมีวาสเททินในผู้ป่วยชาวเอเชียและให้ขนาดยาต่ำที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

### ปฏิกิริยาต่อกันของยา

- ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยาซิมีวาสเททินร่วมกับยาดังต่อไปนี้:

#### *ยาที่ห้ามใช้*

**ยาที่ยับยั้งรุนแรงต่อ CYP3A4:** ห้ามใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้งรุนแรงต่อ CYP3A4 ในขนาดที่ใช้ในการรักษา (เช่น itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, ยาต้านเชื้อ HIV กลุ่มยับยั้งเอนไซม์ protease, boceprevir, telaprevir, nefazodone หรือ ยาที่มี cobicistat เป็นส่วนประกอบ) หากในระยะสั้นไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ยับยั้งรุนแรงต่อ CYP3A4 ควรหยุดการใช้ซิมีวาสเททินในระหว่างการรักษา (ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้; ปฏิกิริยาต่อกันของยา**)

**เจมไฟโบรซิล, ซัยโคลสปอริน หรือ ดานาซอล:** ห้ามใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับซิมีวาสเททิน (ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้, ปฏิกิริยาต่อกันของยา**)

#### *ยาอื่นๆ*

- **Fusidic acid:** ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา fusidic acid ร่วมกับซิมีวาสเททิน อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อละลาย (ดูหัวข้อ **ปฏิกิริยาต่อกันของยา, ปฏิกิริยาต่อกันของยากับยาอื่น**) จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยา fusidic acid ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยา fusidic acid ทาง systemic ควรหยุดใช้ซิมีวาสเททินตลอดระยะเวลาที่ให้การรักษาด้วยยา fusidic acid ยกเว้นในบางสถานการณ์ที่จำเป็นต้องใช้ยา fusidic acid ทาง systemic เป็นเวลานาน เช่น รักษาการติดเชื้อรุนแรง ความจำเป็นของการใช้ซิมีวาสเททินร่วมกับ fusidic acid ควรได้รับการพิจารณาเป็นรายๆ เท่านั้น โดยอยู่ภายใต้การแนะนำของแพทย์อย่างใกล้ชิด
- **ยากลุ่มไฟเบรทอื่นๆ:** ขนาดยาของซิมีวาสเททินไม่ควรเกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่ใช้ร่วมกับยากลุ่มไฟเบรท ยกเว้นเจมไฟโบรซิล (ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้**) หรือฟิโนไฟเบรท เมื่อใช้ซิมีวาสเททินร่วมกับฟิโนไฟเบรท ยังไม่พบหลักฐานที่ชี้ชัดว่าความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติจะมากกว่าผลรวมของความเสี่ยงของแต่ละตัวรวมกัน ควรระมัดระวังเมื่อใช้ยาฟิโนไฟเบรทร่วมกับซิมีวาสเททิน เนื่องจากยาแต่ละตัวสามารถทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติได้เมื่อให้ยาเดี่ยวๆ การเสริมยากลุ่มไฟเบรทร่วมกับซิมีวาสเททิน พบว่าให้ผลลดระดับ LDL-C ลงอีกเพียงเล็กน้อย แต่ไปลดระดับไตรกลีเซอไรด์และเพิ่ม HDL-C ได้ดีขึ้น การใช้ยาร่วมกันระหว่างกลุ่มไฟเบรทกับซิมีวาสเททินและ ไม่เกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกตินั้น พบในการศึกษาทางคลินิกที่มีการติดตามอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยกลุ่มเล็กๆ และใช้ระยะเวลาสั้นๆ (ดูหัวข้อ **ปฏิกิริยาต่อกันของยา**)
- **Amiodarone:** ในการทดลองทางคลินิก พบรายงานการเกิดพยาธิสภาพต่อกล้ามเนื้อ 6% ของผู้ป่วยที่ได้รับซิมีวาสเททิน 80 มิลลิกรัม และ amiodarone ขนาดยาของซิมีวาสเททินไม่ควรเกิน

20 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมกับ amiodarone (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาต่อกันของยา, ปฏิกริยาต่อกันของยากับยาอื่น)

- **Calcium channel blockers**
  - **Verapamil หรือ diltiazem:** ในการทดลองทางคลินิกผู้ป่วยที่ได้รับรักษาด้วยยา diltiazem ร่วมกับซิมวาสเททินขนาด 80 มิลลิกรัม มีความเสี่ยงในการเกิดพยาธิสภาพต่อกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น ขนาดยาของซิมวาสเททินไม่ควรเกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมกับ verapamil หรือ diltiazem (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาต่อกันของยา, ปฏิกริยาต่อกันของยากับยาอื่น)
  - **Amlodipine:** ในการทดลองทางคลินิกผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา amlodipine ร่วมกับซิมวาสเททิน ขนาด 80 มิลลิกรัม มีความเสี่ยงในการเกิดพยาธิสภาพต่อกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาต่อกันของยา, ปฏิกริยาต่อกันของยากับยาอื่น) ขนาดยาของซิมวาสเททินไม่ควรเกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาพร้อมกับ amlodipine
- **Lomitapide:** ขนาดยาของซิมวาสเททินไม่ควรเกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วย HoFH ที่ได้รับยาพร้อมกับ lomitapide (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาต่อกันของยา, ปฏิกริยาต่อกันของยากับยาอื่น)
- **ยาที่ยับยั้งปานกลางต่อ CYP3A4:** ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งปานกลางต่อ CYP3A4 ร่วมกับซิมวาสเททิน โดยเฉพาะซิมวาสเททินขนาดสูง อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ หากพิจารณาใช้ยาซิมวาสเททินร่วมกับยาที่ยับยั้งปานกลางต่อ CYP3A4 อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาซิมวาสเททิน
- **ยาที่ยับยั้ง Breast Cancer Resistant Protein (BCRP):** การบริหารร่วมกับยาที่ยับยั้ง BCRP (เช่น elbasvir และ grazoprevir) อาจทำให้ความเข้มข้นของซิมวาสเททินในพลาสมาเพิ่มขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ ดังนั้น อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาซิมวาสเททิน ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ยา elbasvir และ grazoprevir ร่วมกับซิมวาสเททิน อย่างไรก็ตาม ขนาดยาของซิมวาสเททินไม่ควรเกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มี elbasvir หรือ grazoprevir เป็นส่วนประกอบร่วมด้วย (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาต่อกันของยา, ปฏิกริยาต่อกันของยากับยาอื่น)
- **Niacin ( $\geq 1$  กรัมต่อวัน):** พบการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อละลายสลาย ในผู้ป่วยที่ใช้ซิมวาสเททินร่วมกับ niacin ในขนาดที่ใช้รักษาระดับไขมันที่ผิดปกติในเลือด ( $\geq 1$  กรัมต่อวัน) ในการทดลองทางคลินิก (ค่าเฉลี่ยมัธยฐานในการติดตาม คือ 3.9 ปี) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงของโรคของหลอดเลือดและหัวใจและมีการควบคุมระดับ LDL-C ที่ดี โดยซิมวาสเททินขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน ให้ร่วมหรือไม่ร่วมกับ ezetimibe 10 มิลลิกรัม ไม่พบว่าการเสริมยาลดไขมัน niacin ( $\geq 1$  กรัมต่อวัน) มีประโยชน์เพิ่มขึ้นต่อผลของหลอดเลือดและหัวใจ ดังนั้น ควรพิจารณาอย่างรอบคอบถึงประโยชน์ที่จะได้รับจากการใช้ซิมวาสเททินร่วมกับ niacin เปรียบเทียบกับความเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดจากการใช้ยาพร้อมกัน นอกจากนี้ ในการทดลองทางคลินิกนี้ อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติพบประมาณ 0.24% ในผู้ป่วยชาวจีนที่ได้รับซิมวาสเททิน 40 มิลลิกรัม หรือ ezetimibe/simvastatin 10/40 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับ 1.24% ในผู้ป่วยชาวจีนที่ได้รับซิมวาสเททิน 40 มิลลิกรัม หรือ ezetimibe/simvastatin 10/40 มิลลิกรัม ร่วมกับ extended niacin/laropiprant 2 กรัม/40 มิลลิกรัม ขณะที่การทดลองทางคลินิกได้มีการประเมินในประชากรเอเชียที่เป็นชาวจีนเท่านั้น และเนื่องจากอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติในผู้ป่วยชาวจีนสูงกว่าที่



**ไม่ใช้ผู้ป่วยชาวจีน จึงไม่แนะนำให้ใช้ซิมวาสเททินร่วมกับยาลดไขมัน niacin ( $\geq 1$  กรัมต่อวัน) ในผู้ป่วยชาวเอเชีย (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาต่อกันของยา, ปฏิกริยาต่อกันของยากับยาอื่น)**

- **Daptomycin:** พบรายงานการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติและ/หรือภาวะกล้ามเนื้อละลายสลายในผู้ป่วยที่ใช้ HMG-CoA reductase inhibitors ร่วมกับ daptomycin จึงควรระวังเมื่อมีการสั่งใช้ HMG-CoA reductase inhibitors ร่วมกับ daptomycin เนื่องจากยาแต่ละตัวสามารถทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติและ/หรือภาวะกล้ามเนื้อละลายสลายแม้ให้เพียงตัวเดียว ควรพิจารณาให้หยุดการใช้ **ไซคอร์**ชั่วคราวในระหว่างที่ผู้ป่วยรับประทาน daptomycin (ดูหัวข้อ ปฏิกริยาต่อกันของยา, ปฏิกริยาต่อกันของยากับยาอื่น)

**โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง/โรคกล้ามเนื้อตาอ่อนแรง**

พบได้น้อยที่มีรายงานว่ายาในกลุ่มสเตตินกระตุ้นให้เริ่มเกิดอาการใหม่หรือทำให้อาการโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง/โรคกล้ามเนื้อตาอ่อนแรงที่มีอยู่เดิมรุนแรงขึ้น [ดูหัวข้อ **อาการข้างเคียง**] ควรหยุดใช้ยา **ไซคอร์** ในกรณีที่เกิดภาวะเหล่านี้ มีรายงานการเกิดซ้ำของสภาวะเหล่านี้เมื่อกลับมารับประทานตัวเดิมหรือยาตัวอื่นในกลุ่มสเตตินอีกครั้ง

**ผลต่อดับ**

ในการศึกษาทางคลินิกพบว่า ผู้ป่วยบางรายจะมีเอนไซม์ transaminase ในเลือดสูงขึ้น (มากกว่า 3 เท่าของระดับปกติขั้นสูง) ภายหลังได้รับซิมวาสเททิน และเมื่อหยุดยา ระดับของเอนไซม์จะลดลงอย่างช้าๆ จนถึงระดับก่อนให้ยา การเพิ่มขึ้นนี้ไม่เกี่ยวกับการเกิดตื้อหรืออาการทางคลินิกอื่นๆ และไม่มีหลักฐานว่าเป็นปฏิกริยาการแพ้ยา ผู้ป่วยเหล่านี้บางรายมีผลการทดสอบการทำหน้าที่ของตับ (LFTs) ว่าผิดปกติก่อนที่จะรักษาด้วยซิมวาสเททิน และ/หรือ ตุ่มแอลกอฮอล์มากเป็นประจำ

จาก 4S จำนวนผู้ป่วยที่มี transaminase มากกว่า 1 ตัว มีค่าเพิ่มมากขึ้นกว่า 3 เท่าของระดับปกติขั้นสูงตลอดระยะเวลาของการศึกษาครั้งนี้ ไม่แตกต่างกันเป็นนัยสำคัญระหว่างกลุ่มซิมวาสเททินกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [14 ราย (0.7%) กับ 12 ราย (0.6%)] ระดับเอนไซม์ SGPT (ALT) ที่เพิ่มสูงขึ้นเพียงตัวเดียวมากกว่า 3 เท่าของระดับปกติขั้นสูงเกิดขึ้นน้อยกว่าและเป็นนัยสำคัญในกลุ่มซิมวาสเททินในปีแรกของการศึกษา (20 ราย : 8 ราย,  $p=0.023$ ) แต่หลังจากนั้นไม่พบความแตกต่าง เอนไซม์ transaminase ที่เพิ่มสูงขึ้น ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ยาซิมวาสเททิน 8 ราย ( $n=2,221$  ราย) ต้องเลิกใช้ยา และ 5 ราย ( $n=2,223$  ราย) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาด้วยยาซิมวาสเททินในการศึกษา 4S จำนวน 1986 ราย ที่มีผลการทดสอบหน้าที่ของตับเป็นปกติเมื่อแรกเริ่มเข้าการศึกษา มีผู้ป่วยเพียง 8 ราย (0.4%) เท่านั้นที่มีค่าเอนไซม์ (LFTs) จากการทำให้ LFT เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของระดับปกติขั้นสูง และ/หรือ ต้องหยุดใช้ยาเนื่องจากระดับเอนไซม์ transaminase เพิ่มสูงขึ้นในช่วง 5.4 ปี (ค่ามัธยฐาน (median) ติดตามผล) ของการศึกษา ผู้ป่วยทุกคนในการศึกษานี้เมื่อเริ่มต้นได้รับยาซิมวาสเททินขนาด 20 มิลลิกรัม 37% ของผู้ป่วยปรับขนาดยาไปเป็น 40 มิลลิกรัม ในภายหลัง

ในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุม 2 การศึกษา ในผู้ป่วย 1,105 ราย อุบัติการณ์ที่ระดับเอนไซม์ transaminase ของตับสูงขึ้นตลอดระยะ 6 เดือน และเห็นว่าเกิดจากการใช้ยามืออยู่ 0.7% และ 1.8% เมื่อใช้ยา 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม ตามลำดับ

ในการศึกษา HPS ผู้ป่วย 20,536 คน ได้รับการสุ่มให้ได้รับยา **ไซคอร์** 40 มิลลิกรัม/วัน หรือยาหลอก อุบัติการณ์ของการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ transaminase (มากกว่า 3 เท่าของระดับปกติขั้นสูงซึ่งได้รับการยืนยันโดย

ทดสอบซ้ำ) คือ 0.21% (จำนวน 21 คน) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา**ไซคอร์** และ 0.09% (จำนวน 9 คน) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

ควรทดสอบการทำหน้าที่ของตับก่อนการรักษาและหลังการรักษาเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับขนาดยาถึง 80 มิลลิกรัม ควรได้รับการทดสอบเพิ่มเติมก่อนที่จะทำการปรับขนาดยา และ 3 เดือน หลังจากปรับขนาดยาจนถึง 80 มิลลิกรัมแล้ว และทดสอบเป็นระยะๆ (เช่น ทุกครึ่งปี) ในช่วงปีแรกของการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีการเพิ่มระดับของเอนไซม์ transaminase ในเลือดสูงขึ้น ต้องทำการทดสอบซ้ำบ่อยๆ ถ้าปรากฏว่าระดับของเอนไซม์ transaminase สูงขึ้นเรื่อยๆ หรือถึงระดับสามเท่าของระดับปกติขั้นสูง ควรหยุดยาเสีย หมายเหตุ ALT อาจสลายออกมาจากกล้ามเนื้อ ดังนั้น เมื่อ ALT เพิ่มขึ้นพร้อมกับ CK อาจบ่งบอกถึงการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อสลาย**)

ภายหลังยาออกสู่ตลาด พบรายงานน้อยมากของภาวะตับวายทั้งเสียชีวิตและไม่เสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับสเตติน รวมทั้งซิมวาสเทติน หากพบการบาดเจ็บที่ตับอย่างรุนแรงร่วมกับอาการทางคลินิก และ/หรือ การมีบิลิรูบินสูงในกระแสเลือดหรือดีซ่านเกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วย**ไซคอร์** ต้องหยุดการรักษาทันที ห้ามให้**ไซคอร์**หากยังหาสาเหตุอื่นไม่พบ

ควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์มากเป็นประจำ และ/หรือ มีประวัติเป็นโรคตับ ห้ามใช้ซิมวาสเทตินในผู้ป่วยโรคตับหรือผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ transaminase ในเลือดสูงโดยไม่ทราบสาเหตุ

เช่นเดียวกับยาลดไขมันอื่นๆ หลังจากใช้ยาซิมวาสเทตินอาจพบการเพิ่มระดับของเอนไซม์ transaminase ในเลือดได้ปานกลาง (น้อยกว่าสามเท่าของระดับปกติขั้นสูง) มักพบตั้งแต่เริ่มใช้ยาได้ไม่นาน แต่มักเป็นชั่วคราวและมักไม่มีอาการอื่นใดเกิดขึ้น ไม่จำเป็นต้องหยุดใช้ยานี้

#### **ผลต่อตา**

ในกรณีที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาใดๆ ความขุ่นของเลนส์ตาจะเพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น จากผลการศึกษาทางคลินิกเป็นระยะเวลานาน ไม่พบอาการข้างเคียงของซิมวาสเทตินต่อเลนส์ตาของมนุษย์

#### **สตรีมีครรภ์**

ห้ามใช้**ไซคอร์**ในระหว่างการตั้งครรภ์

ยังไม่ทราบแน่ชัดเกี่ยวกับความปลอดภัยในสตรีมีครรภ์ ไม่มีการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมของการใช้ซิมวาสเทตินในสตรีมีครรภ์ มีรายงานน้อยมากถึงความผิดปกติแต่กำเนิดจากการดาที่ได้รับยา HMG-CoA reductase inhibitors โดยผ่านทางสายสะดือ อย่างไรก็ตาม จากการวิเคราะห์สตรีตั้งครรภ์ประมาณ 200 คน ที่ได้รับยา**ไซคอร์** หรือ HMG-CoA reductase inhibitors ตัวอื่นในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ พบอุบัติการณ์ที่ทารกมีความผิดปกติแต่กำเนิดเทียบเท่ากับที่เกิดขึ้นในประชากรทั่วไป จำนวนของสตรีมีครรภ์นี้มีนัยสำคัญเพียงพอที่จะคัดความผิดปกติแต่กำเนิดที่เพิ่มขึ้น 2.5 เท่าหรือมากกว่าออกไปเทียบกับอุบัติการณ์ของภูมิภาค

ถึงแม้ว่าไม่มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์ของความผิดปกติแต่กำเนิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา**ไซคอร์** หรือ HMG-CoA reductase inhibitors ตัวอื่น แตกต่างจากอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นในประชากรทั่วไป การรักษามารดาด้วยซิมวาสเทตินอาจจะลดระดับ mevalonate ของทารกในครรภ์ ซึ่งเป็นสารเริ่มต้นกระบวนการชีวสังเคราะห์ของโคเลสเตอรอล ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งจากไขมันจับพอกเป็นกระบวนการที่ต้องใช้เวลานาน การหยุดใช้ยาลดไขมันในเลือดแก่หญิงมีครรภ์ จึงอาจกระทบเพียงเล็กน้อยต่อความเสี่ยงในระยะยาว อันเนื่องมาจากภาวะไขมันในเลือดสูงชนิดปฐมภูมิ ด้วยเหตุผลเหล่านี้ จึงไม่ควรใช้**ไซคอร์**ในสตรีมีครรภ์ สตรีที่ต้องการตั้งครรภ์หรือสงสัยว่าจะ

ตั้งครรภัก์ ควรจะเลื่อนการรักษาด้วย**ไซคอร์**ระหว่างตั้งครรภัก์หรือจนกระทั่งแน่ใจว่าไม่ได้ตั้งครรภัก์ (ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้**)

### **หญิงให้นมบุตร**

ยังไม่ทราบว่าซิมวาสเททิน หรือ metabolites หลังออกทางน้ำนมหรือไม่ แต่เนื่องจากยาหลายชนิดหลังออกทางน้ำนมได้และอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงได้ ดังนั้น เมื่อใช้**ไซคอร์**จึงควรหยุดการให้นมบุตร (ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้**)

### **การใช้ยาในเด็ก**

ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของซิมวาสเททินได้ทำการประเมินในผู้ป่วยอายุ 10-17 ปี ที่เป็น heterozygous familial hypercholesterolemia ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมในเด็กชายและเด็กหญิงที่มีประจำเดือนแล้วอย่างน้อย 1 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับยาซิมวาสเททิน พบอาการอื่นไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปเหมือนกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก **ขนาดยาที่สูงกว่า 40 มิลลิกรัม ยังไม่เคยทำการศึกษาในคนไข้กุ่มนี้** ในการศึกษาแบบควบคุมที่จำกัดนี้ ไม่พบว่ามีผลต่อการเจริญเติบโตหรือการเจริญวัยเต็มที่ในเด็กชายและเด็กหญิง หรือผลอื่นๆ ที่เกี่ยวกับระยะเวลาของรอบประจำเดือน (ดูหัวข้อ **ขนาดและการบริหารยา; อาการข้างเคียง**) ในวัยรุ่นผู้หญิงควรได้รับการแนะนำวิธีคุมกำเนิดที่เหมาะสมขณะได้รับการรักษาด้วยซิมวาสเททิน (ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้; ข้อควรระวัง; สตรีมีครรภ์**) ยังไม่มีการศึกษาการใช้ซิมวาสเททินในเด็กที่อายุน้อยกว่า 10 ปี หรือเด็กหญิงก่อนมีประจำเดือน

### **ผู้สูงอายุ**

ในการศึกษาประสิทธิภาพของยาทางคลินิกในผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี ซึ่งได้รับซิมวาสเททินอยู่ พบว่ามีการลดลงของระดับโคเลสเตอรอลรวม และ LDL-C เช่นเดียวกับผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก็ไม่พบความผิดปกติเพิ่มขึ้นแต่ประการใด อย่างไรก็ตาม ในการทดลองทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับยาซิมวาสเททินขนาด 80 มิลลิกรัม/วัน ผู้ป่วยที่มีอายุ  $\geq 65$  ปี มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติมากขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอายุ  $< 65$  ปี

### **ปฏิกิริยาต่อกันของยา**

การปฏิกริยาระหว่างยากับยาในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ HMG Co-A reductase อาจเกิดได้จากหลายกลไก ยาหรือผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ยับยั้งเอนไซม์ (เช่น CYP3A4) และ/หรือ กระบวนการขนส่ง (เช่น OATP1B) อาจจะทำให้ระดับความเข้มข้นของซิมวาสแตตินและกรดซิมวาสแตตินในพลาสมา และอาจนำไปสู่ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคของกล้ามเนื้อ/เรบโดไมโอไลซิส

**ศึกษาข้อมูลของผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดที่ใช้ร่วมกัน เพื่อจะได้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดปฏิกริยาระหว่างยาที่อาจเกิดขึ้นได้กับซิมวาสแตติน และ/หรือ การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์หรือโปรตีนขนส่ง และการปรับขนาดยาและสูตรการรักษาที่เป็นไปได้**

### **ยาที่ห้ามใช้**

ห้ามใช้ร่วมกับยาดังต่อไปนี้:

ยาที่ยับยั้งรุนแรงต่อ CYP3A4: ซิมวาสเททินถูก metabolized โดย CYP3A4 แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ดังนั้นจึงไม่คิดว่าซิมวาสเททินจะมีผลกระทบต่อระดับยาในกระแสเลือดของกลุ่มยาที่ถูก metabolized โดย CYP3A4 ยาที่ยับยั้งรุนแรงต่อ CYP3A4 เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติโดยไปลดการกำจัดซิมวาสเททิน ห้ามใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้งรุนแรงต่อ CYP3A4 (เช่น itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole,

erythromycin, clarithromycin, telithromycin, ยาด้านเชื้อ HIV กลุ่มยับยั้งเอนไซม์ protease, boceprevir, telaprevir, nefazodone, ยาที่มี cobicistat เป็นส่วนประกอบ) ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้; ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**

เจมไฟโบรซิล, ซัยโคลสปอรินหรือดานาซอล: ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้; ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**

#### ปฏิกิริยาต่อกันของยากับยาอื่น

Other Fibrates: เจมไฟโบรซิลและยาไฟเบรทอื่นๆ (ยกเว้น ฟิโนไฟเบรท) เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ (ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้**) ยาลดไขมันเหล่านี้สามารถทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติได้เมื่อใช้ยาเดี่ยวๆ เมื่อใช้ซิมวาสเททินร่วมกับฟิโนไฟเบรท ยังไม่พบหลักฐานที่แน่ชัดว่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติจะเพิ่มมากกว่าความเสี่ยงของแต่ละตัวรวมกัน ดูหัวข้อ **ข้อห้ามใช้; ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**

Fusidic acid: ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย อาจเพิ่มขึ้นเมื่อให้ fusidic acid ร่วมกับ (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

Amiodarone: ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย เพิ่มขึ้นเมื่อให้ amiodarone ร่วมกับซิมวาสเททิน (ดูหัวข้อ **ขนาดและการบริหารยา; ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

Calcium Channel Blockers: ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย เพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ verapamil, diltiazem หรือ amlodipine (ดูหัวข้อ **ขนาดและการบริหารยา; ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

Lomitapide: ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย อาจเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ lomitapide (ดูหัวข้อ **ขนาดและการบริหารยา; ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

ยาที่ยับยั้งปานกลางต่อ CYP3A4: ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งปานกลางต่อ CYP3A4 ร่วมกับซิมวาสเททิน โดยเฉพาะซิมวาสเททินขนาดสูง อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

การยับยั้งโปรตีนขนส่ง OATP1B1: กรดซิมวาสเททินเป็นซับสเตรตของโปรตีนขนส่ง OATP1B1 การใช้ร่วมกับยาที่ยับยั้งโปรตีนขนส่ง OATP1B1 อาจทำให้ความเข้มข้นของกรดซิมวาสเททินในพลาสมาเพิ่มขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ (ดู **ข้อห้ามใช้ ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ / ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

ยาที่ยับยั้ง Breast Cancer Resistant Protein (BCRP): ซิมวาสเททินเป็น substrate ของ efflux transporter BCRP การบริหารร่วมกับยาที่ยับยั้ง BCRP (เช่น elbasvir และ grazoprevir) อาจทำให้ความเข้มข้นของซิมวาสเททินในพลาสมาเพิ่มขึ้นและเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ เมื่อให้ยาซิมวาสเททินร่วมกับยาที่

ยับยั้ง BCRP อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาซิมวาสเททิน (ดูหัวข้อ **ขนาดและการบริหารยา; ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

Niacin (nicotinic acid) ( $\geq 1$  กรัมต่อวัน): พบการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย ในผู้ป่วยที่ใช้ซิมวาสเททินร่วมกับ niacin ในขนาดที่ใช้รักษาระดับไขมันที่ผิดปกติในเลือด ( $\geq 1$  กรัมต่อวัน) (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

Colchicine: มีรายงานการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติและภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย เมื่อใช้ซิมวาสเททินร่วมกับ colchicine ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำหน้าที่บกพร่อง แนะนำให้เฝ้าระมัดระวังอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าวร่วมกัน

Daptomycin: ความเสี่ยงในการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติและ/หรือภาวะกล้ามเนื้อลายสลายอาจเพิ่มสูงขึ้นเมื่อใช้ HMG-CoA reductase inhibitors ร่วมกับ daptomycin (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

#### ปฏิกิริยาต่อกันอื่นๆ

น้ำเกรพฟรุท (ผลไม้จำพวกส้มชนิดหนึ่ง) ประกอบด้วยสารหนึ่งตัวหรือมากกว่าที่มีผลยับยั้ง CYP3A4 จึงสามารถเพิ่มระดับยาในเลือดของกลุ่มยาที่ถูก metabolized โดย CYP3A4 ให้สูงขึ้น ปริมาณที่มักดื่มกันเป็นประจำ (วันละ 1 แก้ว 250 มิลลิลิตร) มีผลดังกล่าวน้อยมาก (เพิ่มฤทธิ์ยับยั้งของ HMG-CoA reductase สูงขึ้น 13% จากการวัดพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นต่อเวลา) และไม่มีผลทางคลินิก อย่างไรก็ตาม เนื่องจากปริมาณที่มากขึ้น มีผลเพิ่มระดับฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase เป็นนัยสำคัญ จึงควรที่จะหลีกเลี่ยงน้ำเกรพฟรุทระหว่างการรักษาด้วยซิมวาสเททิน (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

#### อนพัตินของคูมาริน

จากการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย 2 กลุ่ม, กลุ่มแรกทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี และกลุ่มที่สองทำการศึกษาในผู้ป่วยภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง พบว่าซิมวาสเททินขนาด 20-40 มิลลิกรัม/วัน มีผลพอประมาณในการเพิ่มค่าอัตราส่วนของยาคูมารินต้านการจับตัวเป็นก้อนของเลือด : Prothrombin time รายงานเป็น International Normalized Ratio (INR) เพิ่มขึ้นจาก 1.7 เป็น 1.8 และ จาก 2.6 เป็น 3.4 ในผู้ป่วยกลุ่มแรก และกลุ่มที่สองตามลำดับ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาคูมารินต้านการจับตัวเป็นก้อนของเลือด ควรตรวจ Prothrombin time ก่อนและระหว่างการใช้ซิมวาสเททิน เพื่อให้แน่ใจว่าค่า Prothrombin time ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเป็นนัยสำคัญ เมื่อได้ค่า Prothrombin time ที่คงที่แล้ว ควรตรวจสอบค่า Prothrombin time เป็นระยะๆ ตามกำหนดของผู้ที่ได้รับยาคูมารินต้านการจับตัวเป็นก้อนของเลือด ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงขนาดของยาซิมวาสเททินหรือหยุดยา การตรวจสอบนี้ก็ควร

จะกระทำซ้ำ การรักษาด้วยซิมวาสเททินจะไม่มีผลต่อ bleeding หรือ Prothrombin time แต่อย่างใดในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านการจับตัวเป็นก้อนของเลือด

### อาการข้างเคียง

โดยทั่วไปผู้ป่วยทนยาได้ดี เนื่องจากอาการข้างเคียงส่วนใหญ่จะเกิดเพียงเบาบางในเวลาสั้นๆ เท่านั้น จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยน้อยกว่า 2 เปอร์เซ็นต์เท่านั้นที่ต้องหยุดยาเนื่องจากอาการข้างเคียงของ **โซคอร์**

ในการทดลองทางคลินิกแบบควบคุมก่อนออกจำหน่ายยาในท้องตลาด อาการข้างเคียงที่เกิดได้บ่อย 1% หรือมากกว่า ได้แก่ ปวดช่องท้อง ท้องผูก และท้องอืด อาการข้างเคียงอื่นๆ ซึ่งเกิด 0.5-0.9% ได้แก่ อ่อนเพลีย และปวดศีรษะ

โรคของกล้ามเนื้อเนื้อมีการงานเกิดขึ้นน้อยมาก ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**

ในการศึกษา HPS ผู้ป่วย 20,536 คน ได้รับการรักษาด้วย **โซคอร์** 40 มิลลิกรัม/วัน (จำนวน 10,269 คน) หรือยาหลอก (จำนวน 10,267 คน) ความปลอดภัยระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ **โซคอร์** เทียบเท่ากับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก โดยระยะเวลาการศึกษาเฉลี่ย 5 ปี ในการศึกษาโครงการใหญ่จะบันทึกอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและการหยุดยาเนื่องจากอาการข้างเคียงเท่านั้น อัตราการหยุดยาเนื่องจากอาการข้างเคียงพบที่เทียบเท่ากัน (4.8% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ **โซคอร์** เปรียบเทียบกับ 5.1% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก) อัตราการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติพบ <0.1% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ **โซคอร์** ระดับเอนไซม์ transaminase ที่สูงขึ้น (มากกว่า 3 เท่าของระดับปกติขั้นสูงสุดโดยยืนยันจากการทดสอบซ้ำ) พบ 0.21% (จำนวน 21 คน) ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ **โซคอร์** เปรียบเทียบกับ 0.09% (จำนวน 9 คน) ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

จากการศึกษาในโครงการ 4S ในผู้ป่วย 4,444 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย **โซคอร์** 20 - 40 มิลลิกรัม/วัน (จำนวน 2,221 ราย) หรือกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (จำนวน 2,223 ราย) ได้ผลว่าความปลอดภัยและความทนต่อยาระหว่างทั้งสองกลุ่มพอกันจากค่ามัธยฐาน (median) ระยะเวลาของการศึกษา 5.4 ปี

อาการข้างเคียงเพิ่มเติมต่อไปนี้ พบได้ในการรักษาทางคลินิกแบบไม่ควบคุมและผลจากการจำหน่ายแล้วในท้องตลาด ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องร่วง เป็นผื่น อาการอักเสบชนิดเรื้อรังที่พบได้ตามบริเวณผิวหนัง เส้นผม เล็บ และ เนื้อเยื่อเมือกหรือเยื่อเมือกบนผิวหนัง (Lichen Planus) อาหารไม่ย่อย คัน ผม่ว มึนงง ตะคริว ปวดกล้ามเนื้อ ตับอ่อนอักเสบ ฆ่า ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนปลาย นอนไม่หลับ ซึมเศร้า อาเจียน โลหิตจาง หย่อนสมรรถภาพทางเพศ และ interstitial lung disease ที่พบน้อยมากได้แก่ rhabdomyolysis และตับอักเสบ โรคไตซ่าน และพบตับวายทั้งเสียชีวิตและไม่เสียชีวิตได้น้อยมาก

พบรายงานการเกิด immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM), autoimmune myopathy ที่สัมพันธ์กับการใช้สเททินน้อยมาก การเกิด IMNM พิจารณาได้จากกล้ามเนื้อส่วน proximal อ่อนแรง และการเพิ่มระดับ serum creatine kinase ที่ยังเกิดขึ้นทั้งที่หยุดการรักษาด้วยสเททินแล้ว; ผลของ muscle biopsy ที่แสดงให้เห็นถึง

การเกิด necrotizing myopathy โดยไม่พบการอักเสบที่มีนัยสำคัญ; อาการดีขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ immunosuppressive agents (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, ภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ/ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย**)

กลุ่มอาการแพ้จะพบน้อยมาก ซึ่งได้แก่ anaphylaxis, angioedema, lupus-like syndrome, polymyalgia rheumatica, dermatomyositis, vasculitis, thrombocytopenia, eosinophilia, ระดับ ESR เพิ่มขึ้น, ข้ออักเสบ, ปวดข้อ, ลมพิษ, ไวต่อแสง, มีไข้, หน้าแดง (flushing), หอบ (dyspnea) และรู้สึกไม่สบาย (malaise)

ภายหลังยาจำหน่ายออกสู่ตลาด พบรายงานน้อยมากของการเกิดความบกพร่องทางการรับรู้ (เช่น สูญเสียความจำ, การหลงลืม, ความจำเสื่อม, ความจำบกพร่อง, สับสน) ที่เกี่ยวข้องกับการใช้สเตติน ประเด็นเรื่องการรับรู้นี้ได้ถูกรายงานจากสเทตินทั้งหมด โดยทั่วไปจะเป็นรายงานที่ไม่ร้ายแรง และหายได้หลังหยุดใช้ยาสเตติน มีระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ (1 วันถึงเป็นปี) และการแก้ไขอาการ (ค่ามัธยฐาน 3 สัปดาห์) ที่แตกต่างกัน

มีรายงานความเกี่ยวข้องของการใช้ยากลุ่มสเตตินกับโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือโรคกล้ามเนื้อตาอ่อนแรง (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง/โรคกล้ามเนื้อตาอ่อนแรง**)

### **การทดสอบทางห้องปฏิบัติการ**

การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ transaminase ในเลือดพบได้ไม่บ่อยนัก มีรายงานพบการเพิ่มระดับของ alkaline phosphatase และ  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ผลการทดสอบการทำหน้าที่ผิดปกติของตับ พบเพียงเล็กน้อยและเพียงชั่วคราวเท่านั้น เคยมีรายงานว่าเอนไซม์ creatine kinase (CK) เพิ่มขึ้นในเลือดเกิดจากกล้ามเนื้อลายด้วย (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง**)

มีรายงานจากสเทตินรวมทั้ง **ไซคอร์** พบการเพิ่มขึ้นของ HbA1c และระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด

### **ผู้ป่วยเด็ก (อายุ 10-17 ปี)**

การศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 10-17 ปี ที่เป็น heterozygous familial hypercholesterolemia (จำนวน 175 ราย) ความปลอดภัยและความทนต่อยาของกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย **ไซคอร์** โดยทั่วไปเหมือนกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ดูหัวข้อ **ข้อควรระวัง, การใช้ในเด็ก**)

### **การใช้ยาเกินขนาด**

มีรายงานน้อยมากเกี่ยวกับการใช้ยาเกินขนาด ขนาดยาสูงสุดคือ 3.6 กรัม ผู้ป่วยทั้งหมดสามารถกลับสู่สภาวะปกติได้โดยปราศจากภาวะโรคอื่นๆ ตามมา การดูแลรักษาผู้ที่ได้รับยาเกินขนาด ใช้หลักเช่นเดียวกับการรักษาผู้ได้รับยาชนิดอื่นๆ เกินขนาด

### **ขนาดบรรจุ**

ยาเม็ด **ไซคอร์** 5 มิลลิกรัม, 10 มิลลิกรัม, 20 มิลลิกรัม, 40 มิลลิกรัม และ 80 มิลลิกรัม บรรจุในแผงบลิสเตอร์ กล่องละ 30 เม็ด

### **คำเตือน:**

1. ห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร
2. ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับ
3. หากใช้ยานี้แล้วมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ หลังหรือตามตัว ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์
4. ควรตรวจการทำงานของตับก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา 6 และ 12 สัปดาห์ ผู้ที่ได้รับยานี้เป็นประจำควรตรวจทุก 6 เดือน หรือตามคำแนะนำของแพทย์ หากระดับ transaminase สูงกว่า upper normal limit 3 เท่า ให้หยุดยาและปรึกษาแพทย์

5. ระวังเมื่อใช้ร่วมกับยา digoxin, warfarin เนื่องจากระดับยาเหล่านี้ในเลือดอาจสูงจนเกิดอันตรายได้
6. ความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ (myopathy) หรือภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) จะเพิ่มมากขึ้นเมื่อให้ยากลุ่มนี้กับยาอื่นต่อไปนี้ เช่น ยากลุ่ม azole antifungals เช่น ketoconazole, itraconazole เป็นต้น ยากลุ่ม macrolides เช่น erythromycin, clarithromycin เป็นต้น ยากลุ่ม HIV protease inhibitors เช่น indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir เป็นต้น ยา verapamil, ยา diltiazem, ยา gemfibrozil, ยา nicotinic acid, ยา cyclosporine, ยา amiodarone เป็นต้น
7. ความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) จะเพิ่มขึ้นในภาวะเหล่านี้ เช่น การใช้ยาขนาดสูง ผู้สูงอายุ ผู้ที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ผู้ที่ติดเชื้อเรื้อรัง ภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism) เป็นต้น
8. ระวังการใช้ยานี้ร่วมกับ colchicine โดยเฉพาะผู้สูงอายุ หรือผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากมีความเสี่ยงเกิดภาวะกล้ามเนื้อผิดปกติ (myopathy) หรือภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)
9. การใช้ยานี้อาจเพิ่มความเสี่ยงทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้

นำส่งโดย **บริษัท ออร์แกนอน (ประเทศไทย) จำกัด**  
กรุงเทพฯ ประเทศไทย