

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату

ТОРВАКАРД 10
(TORVACARD® 10)

ТОРВАКАРД 20
(TORVACARD® 20)

ТОРВАКАРД 40
(TORVACARD® 40)

Склад:

діюча речовина: аторвастатин;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить аторвастатину 10 мг, 20 мг або 40 мг (у формі аторвастатину кальцієвої солі);

допоміжні речовини: магнію оксид важкий; целюлоза мікрокристалічна; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; гідроксипропілцелюлоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; гіпромелоза; макрогол 6 000; титану діоксид (Е 171); тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Код АТС. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А05.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гіперхолестеринемія.

Торвакард застосовують у якості доповнення до дієти для зниження підвищених рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), аполіпопротеїну Б та тригліцеридів у пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією, у тому числі сімейною гіперхолестеринемією (гетерозиготна форма) або комбінованою (змішаною) гіперліпідемією (відповідає типу Іа та Іб за класифікацією Фредриксона), у випадках, коли дієта та інші немедикаментозні заходи не дають належного ефекту.

Торвакард також застосовують для зниження рівнів загального холестерину та ХС-ЛПНЩ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією у якості доповнення до інших ліпідознижуючих терапевтичних заходів (наприклад, аферез ЛПНЩ) або у випадку, коли ці методи лікування неможливі.

Вторинна профілактика серцево-судинних подій у пацієнтів, які мають високий ризик виникнення першої серцево-судинної події на фоні корекції інших факторів ризику.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату.

Захворювання печінки в активній фазі або тривале підвищення рівнів трансаміназ у сироватці крові (більш ніж у 3 рази порівняно з верхньою межею норми) нез'ясованого генезу.

Міопатія.

Вагітність і годування груддю.

Жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні методи контрацепції.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком терапії препаратом Торвакард слід визначити рівень гіперхолестеринемії на фоні відповідної дієти, призначити фізичні вправи та заходи, спрямовані на зменшення ваги у пацієнтів з ожирінням, і провести лікування інших захворювань. Під час лікування пацієнтам слід дотримуватися стандартної антихолестеринової дієти.

Дозування коригують індивідуально у залежності від вихідних показників рівня ХС-ЛПНЦ, мети лікування та досягнутого терапевтичного ефекту у пацієнта.

Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Стартова та підтримуюча доза може бути індивідуалізована відповідно до вихідного рівня Х-ЛПНЦ, завдань терапії і її ефективності. Через 2-4 тижні від початку лікування та/або корекції дози Торвакарду слід визначити ліпідограну і відповідно до неї скорегувати дозу.

Мета лікування пацієнтів із діагностованою ішемічною хворобою серця або інших пацієнтів, які мають підвищений ризик виникнення ішемічних подій, полягає у досягненні рівнів ХС-ЛПНЦ < 3 ммоль/л (або < 115 мг/дл) та загального холестерину < 5 ммоль/л (або < 190 мг/дл)).

Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) гіперліпідемія.

У більшості випадків достатньо призначити 10 мг 1 раз на добу. Результат лікування стає помітним через 2 тижні, максимальний ефект спостерігається через 4 тижні. Позитивні зміни підтримуються шляхом тривалого застосування.

Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія.

Лікування пацієнтів розпочинають із дози 10 мг аторвастатину 1 раз на добу. Дозу підбирають індивідуально та коригують кожні 4 тижні до досягнення добової дози 40 мг. Після цього дозу можна збільшити до максимальної добової дози 80 мг або призначити секвестрант жовчних кислот у комбінації з аторвастатином у дозі 40 мг 1 раз на добу.

Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.

Доза аторвастатину у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 мг до 80 мг 1 раз на добу. Таким пацієнтам аторвастатин застосовують у якості доповнення до інших ліпідознижуючих терапевтичних заходів (наприклад, аферез ЛПНЦ) або у випадку, коли ці методи лікування неможливі. .

Профілактика серцево-судинних захворювань.

У випробуваннях із вивчення можливості проведення первинної профілактики доза становила 10 мг на добу. Для досягнення цільових рівнів Х-ЛПНЦ, визначених у існуючих настановах, може виникнути потреба застосовувати вищі дози препарату.

Застосування для лікування пацієнтів із нирковою недостатністю.

Захворювання нирок не впливають на концентрацію аторвастатину чи зменшення рівня Х-ЛПНЦ у плазмі крові. Тому немає потреби у корекції дози.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Різниця у безпеці, ефективності чи досягненні мети у лікуванні гіперхолестеринемії у пацієнтів літнього віку та пацієнтів інших вікових груп немає.

Побічні реакції. Очікуваними побічними явищами, які спостерігаються найчастіше, є переважно шлунково-кишкові розлади, у тому числі запор, метеоризм, диспепсія, біль у животі. Вони, як правило, зменшуються при продовженні лікування. Через виникнення побічних явищ, викликаних аторвастатином, участь у клінічних випробуваннях припинили менш ніж 2 % пацієнтів.

Нижче у таблиці наведений профіль побічних реакцій аторвастатину.

Частота виникнення побічних реакцій класифікується наступним чином: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); дуже рідко ($\leq 1/10\ 000$).

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту та обміну речовин

Часто: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, біль у животі.

Нечасто: анорексія, блювання, панкреатит.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи

Нечасто: тромбоцитопенія.

Розлади з боку імунної системи

Часто: алергічні реакції.

Дуже рідко: анафілаксія.

Ендокринні розлади

Нечасто: гіперглікемія, гіпоглікемія.

Розлади з боку психіки

Часто: безсоння.

Нечасто: амнезія.

Розлади з боку нервової системи

Часто: головний біль, запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія.

Нечасто: периферична нейропатія.

Гепатобіліарні розлади

Рідко: гепатит, холестаза, холестатична жовтяниця.

Шкіра та підшкірна клітковина

Часто: алопеція, висипання, свербіж.

Нечасто: кропив'янка.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк, бульозні висипання (у тому числі багатоформна ексудативна еритема, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз).

Розлади з боку органа слуху та рівноваги

Нечасто: дзвін у вухах, шум у вухах.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Часто: міалгія, артралгія.

Нечасто: міопатія, м'язові судоми, розрив сухожилля.

Рідко: міозит, рабдоміоліз.

Розлади з боку репродуктивної системи

Нечасто: імпотенція.

Загальні розлади

Часто: астенія, біль у грудях, біль у спині, периферичний набряк.

Нечасто: нездужання, збільшення маси тіла, підвищена втомлюваність.

Лабораторні дослідження

Як і при застосуванні інших інгібіторів ГМК-КоА редуктази, у пацієнтів які отримували аторвастатин, спостерігалось підвищення активності трансаміназ у сироватці крові. Ці явища, як правило, є легкими та минулими та не вимагають відміни лікування. Клінічно значущі (більш ніж у 3 рази порівняно з верхньою межею норми) підвищення рівнів трансаміназ у сироватці крові спостерігалися у 0,8 % пацієнтів, які отримували аторвастатин. В усіх пацієнтів ці підвищення були дозозалежними та мали зворотний розвиток.

У клінічних випробуваннях підвищення рівнів креатинфосфокінази (КФК), які у понад 3 рази перевищували верхню межу норми, спостерігалися у 2,5 % пацієнтів, які отримували аторвастатин, так само, як і при застосуванні інших інгібіторів ГМК-КоА редуктази. Рівні, що понад 10 разів перевищували верхню межу норми, спостерігалися у 0,4 % пацієнтів, які отримували аторвастатин.

Передозування.

Специфічного лікування при передозуванні аторвастатином не існує. У випадках передозування проводять симптоматичну та підтримуючу терапію (промивання шлунка, призначення активованого вугілля або проносних засобів).

Якщо спостерігається міопатія з подальшим розвитком рабдоміолізу та гострої ниркової

Сторінка 4 з 9. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України недостатності (яка є рідким, але серйозним небажаним ефектом), слід негайно відмінити препарат і призначити діуретики та натрію бікарбонат. Рабдоміоліз може призвести до гіперкаліємії, яку лікують внутрішньовенним введенням кальцію хлориду або кальцію глюконату, інфузією глюкози з інсуліном, іонообмінними засобами для обміну калію. Оскільки аторвастатин зв'язується з білками плазми крові, гемодіаліз не дає суттєвого зниження концентрації препарату у плазмі крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Торвакард не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю. Жінки репродуктивного віку мають застосовувати відповідні засоби контрацепції. Безпечність застосування аторвастатину у період вагітності або годування груддю поки що не доведена. Чи відбувається екскреція цього лікарського засобу або його метаболітів у грудне молоко, невідомо.

Діти.

Досвід лікування дітей обмежений застосуванням препарату невеликій кількості пацієнтів з тяжкими дисліпідеміями, такими як гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія.

Особливості застосування.

Вплив на печінку

Перед початком лікування та періодично протягом усього курсу лікування необхідно проводити функціональні печінкові проби. Функціональні печінкові проби необхідно проводити пацієнтам, у яких спостерігаються ознаки або симптоми, які можуть вказувати на ураження печінки. Пацієнти, у яких спостерігається підвищення рівнів трансаміназ, мають перебувати під ретельним спостереженням до повної нормалізації показників. Якщо підвищення рівнів трансаміназ, яке втричі перевищує верхню межу норми, зберігається, тоді рекомендується зменшити дозу препарату Торвакард або відмінити препарат (див. розділ «Побічні реакції»).

Торвакард слід з обережністю призначати пацієнтам, які вживають алкоголь та/або мають захворювання печінки в анамнезі.

Хвороби печінки в активній фазі чи підвищення активності трансаміназ із незрозумілих причин є протипоказанням для призначення Торвакарду.

Вплив на скелетні м'язи

Як і інші інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, аторвастатин у поодиноких випадках може впливати на скелетні м'язи та спричиняти міалгію, міозит і міопатію, які можуть прогресувати до виникнення рабдоміолізу – стану, що потенційно загрожує життю і який характеризується значним збільшенням рівнів КФК (понад 10 разів порівняно з верхньою межею норми), міоглобінемією та міоглобінурією, що може призвести до ниркової недостатності.

Перед початком лікування

Аторвастатин слід з обережністю призначати пацієнтам, які мають фактори, що сприяють виникненню рабдоміолізу. Вимірювати рівні креатинфосфокінази (КФК) перед початком лікування статинами необхідно у наступних випадках:

- при нирковій недостатності;
- при гіпотиреозі;
- при наявності спадкових м'язових захворювань в індивідуальному або сімейному анамнезі;
- якщо раніше при лікуванні статинами або фібратами спостерігалася м'язова токсичність;
- якщо пацієнт раніше переніс захворювання печінки та/або якщо він вживає алкоголь;
- у пацієнтів літнього віку (старше 70 років) необхідність проведення цього вимірювання визначається з урахуванням наявності інших факторів, що сприяють виникненню

рабдоміолізу.

У подібних ситуаціях необхідно ретельно зважити співвідношення користь/ризик лікування. Рекомендується проводити ретельний клінічний моніторинг. При значному підвищенні вихідних рівнів КФК (більш ніж у 5 разів порівняно з верхньою межею норми) лікування цим препаратом не розпочинають.

Вимірювання рівнів креатинфосфокінази

Вимірювання рівнів креатинфосфокінази (КФК) не слід проводити після інтенсивних фізичних навантажень або у разі наявності будь-яких інших факторів, що можуть підвищувати рівень КФК, оскільки це може призводити до хибних результатів. При значному підвищенні вихідних рівнів КФК (більше ніж у 5 разів порівняно з верхньою межею норми) їх слід знову перевірити через 5-7 днів, щоб підтвердити отримані результати.

Під час лікування

- Пацієнтам слід негайно повідомляти лікаря про всі випадки виникнення болю у м'язах, судом або слабкості, особливо якщо вони супроводжуються нездужанням та підвищенням температури тіла;
- Якщо подібні симптоми виникають у пацієнта під час лікування аторвастатином, тоді необхідно визначити рівень КФК. У випадку значного підвищення цього показника (більш ніж у 5 разів порівняно з верхньою межею норми) препарат слід відмінити;
- У випадку, якщо м'язові симптоми є дуже важкими та викликають значний дискомфорт, навіть якщо рівні КФК менш ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми, лікування слід припинити;
- Якщо симптоми повністю зникають і рівні КФК повертаються до норми, тоді можна знову призначити аторвастатин або інший препарат із групи статинів, знизивши його дозування та запровадивши ретельний нагляд за пацієнтом;
- Лікування аторвастатином слід припинити при клінічно значущому підвищенні рівнів КФК (понад 10 разів порівняно з верхньою межею норми) або якщо діагностований рабдоміоліз чи існує підозра на його виникнення.

Ризик розвитку рабдоміолізу збільшується при одночасному застосуванні аторвастатину із деякими лікарськими засобами, такими як: циклоспорин, еритроміцин, кларитроміцин, ітраконазол, кетаконазол, нефазодон, ніацин, гемфіброзил, інші похідні фібринової кислоти або інгібітори протеази ВІЛ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції»).

Препарат містить лактозу. Його не слід приймати пацієнтам, які мають досить рідкісну спадкову непереносимість галактози, дефіцит Larr лактази або порушення абсорбції глюкози-галактози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Торвакард має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ризик виникнення міопатії при лікуванні інгібіторами ГМК-КоА редуктази збільшується при одночасному призначенні циклоспорину, похідних фібринової кислоти, макролідних антибіотиків, у тому числі еритроміцину, противірусних препаратів групи азолів або ніацину. У поодиноких випадках виникає рабдоміоліз із нирковою дисфункцією, пов'язаною з міоглобінурією. Тому необхідно ретельно зважити співвідношення користь/ ризик комбінованого застосування таких препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Антипірин. Оскільки аторвастатин не змінює фармакокінетику антипірину, взаємодія між іншими препаратами, що метаболізуються за допомогою цього ж цитохрому (такими як терфенадин, толбутамід, тріазолам, пероральні контрацептиви), є малоімовірною.

Сторінка 6 з 9. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
Азитроміцин. Одночасне застосування аторвастатину (10 мг щоденно) і азитроміцину (500 мг щоденно) не змінювало концентрацію аторвастатину у плазмі крові.

Інгібітори цитохрому Р450 3А4

Аторвастатин метаболізується під дією цитохрому Р450 3А4. Взаємодії можуть виникати тоді, коли аторвастатин застосовується одночасно із інгібіторами цитохрому Р450 3А4 (наприклад, циклоспорином, макролідними антибіотиками, у тому числі еритроміцином та кларитроміцином, нефазодоном, протигрибковими препаратами групи азолів, у тому числі ітраконазолом та інгібіторами протеази ВІЛ). Їх одночасне застосування може призводити до збільшення плазматичних концентрацій аторвастатину. Тому слід виявляти особливу обережність при застосуванні аторвастатину у комбінації з цими лікарськими засобами (див. розділ «Особливості застосування»).

Інгібітори Р-глікопротеїну

Аторвастатин та метаболіти аторвастатину є субстратами для Р-глікопротеїну. Інгібітори Р-глікопротеїну (наприклад, циклоспорин) можуть збільшувати біодоступність аторвастатину.

Інгібітори перенесення

Аторвастатин та метаболіти аторвастатину є субстратами транспортера ОАТР1В1. Інгібітори ОАТР1В1 (наприклад, циклоспорин) можуть підвищувати біодоступність аторвастатину. Одночасне застосування 10 мг аторвастатину та циклоспору (5,2 мг/кг на добу) призводить до підвищення експозиції до аторвастатину у 7,7 раза.

Еритроміцин/кларитроміцин

При одночасному застосуванні аторвастатину та еритроміцину (500 мг 4 рази на добу) або кларитроміцину (500 мг 2 рази на добу), які є інгібіторами цитохрому Р450 3А4, підвищується концентрація аторвастатину у плазмі крові.

Дилтіазему гідрохлорид

Одночасний прийом аторвастатину (40 мг) та дилтіазему (240 мг) супроводжується підвищенням концентрації аторвастатину у плазмі крові.

Ітраконазол

Одночасне застосування аторвастатину 40 мг та ітраконазолу 200 мг на добу призвело до зростання утричі показника АUC аторвастатину.

Інгібітори протеази

Одночасне застосування аторвастатину та інгібіторів протеази, які є відомими інгібіторами цитохрому Р450 3А4, призвело до зростання плазматичних концентрацій аторвастатину.

Грейпфрутовий сік

Містить один або більше компонентів, які пригнічують активність СYP3A4, а отже, може збільшувати плазматичні концентрації речовин, що метаболізуються під дією СYP3A4. Вживання 240 мл (1 склянка) грейпфрутового соку призводить до зростання показника АUC аторвастатину на 37 % та зниження на 20,4 % показника АUC активного ортогідроксиметаболіту. Велика кількість грейпфрутового соку (понад 1,2 л на день протягом 5 днів) збільшує показник АUC аторвастатину у 2,5 рази та показник АUC активних (аторвастатину та метаболітів) інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази у 1,3 рази. Тому не рекомендується вживати великі кількості грейпфрутового соку при лікуванні аторвастатином.

Індуктори цитохрому Р450 3А4

Яким чином індуктори цитохрому Р450 3А4 (наприклад, рифампіцин або фенітоїн) впливають на фармакокінетику аторвастатину, невідомо. Даних про можливу взаємодію з іншими субстратами цього ізоферменту немає, однак її слід враховувати при застосуванні інших лікарських засобів з низьким терапевтичним індексом, наприклад, антиаритмічних препаратів III класу, у тому числі аміодарону.

Інша супутня терапія

Гемфіброзил/похідні фібринової кислоти

Ризик виникнення міопатії, викликаній застосуванням аторвастатину, збільшується при

одночасному призначенні похідних фібринової кислоти. Згідно з результатами досліджень *in vitro* гемфіброзил пригнічує глюкуронідацію, яка є одним із шляхів біотрансформації аторвастатину. Це може призводити до збільшення плазматичних концентрацій аторвастатину (див. розділ «Особливості застосування»).

Дигоксин

При багаторазовому одночасному прийомі дигоксину та 10 мг аторвастатину рівноважні концентрації дигоксину у плазмі крові залишалися незмінними. Проте після прийому дигоксину одночасно з аторвастатином у дозі 80 мг на добу концентрація дигоксину у плазмі крові збільшилася приблизно на 20 %. Цю взаємодію можна пояснити пригніченням активності мембранного транспортного білка Р-глікопротеїну. Пацієнти, які приймають дигоксин, мають знаходитися під ретельним контролем.

Пероральні контрацептиви

Одночасне застосування аторвастатину і пероральних контрацептивів призводить до підвищення показників AUC приблизно на 30 % для норетиндрону та на 20 % для етинілестрадіолу. Можливість підвищення концентрації цих речовин необхідно враховувати при підборі доз пероральних контрацептивів.

Холестипол

При одночасному застосуванні аторвастатину та холестиполу плазматична концентрація аторвастатину та його активних метаболітів знизилася приблизно на 25 %. У той же час гіполіпідемічний ефект при застосуванні цих препаратів у комбінації був більш виражений, ніж при прийомі кожного із засобів окремо.

Антациди

При одночасному пероральному застосуванні аторвастатину та суспензій антацидних препаратів, що містять гідроксид магнію та алюмінію, концентрація аторвастатину та його активних метаболітів у плазмі крові знизилася приблизно на 35 %, при цьому вплив на рівень ХС-ЛПНЩ залишався незмінним.

Варфарин

Одночасне застосування аторвастатину та варфарину призводить до незначного зниження протромбінового часу в перші дні такого лікування, однак через 15 діб застосування аторвастатину цей показник нормалізується. Тим не менше, необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів, які отримують варфарин, якщо до схеми їхнього лікування додають аторвастатин.

Феназон

Багаторазове одночасне застосування аторвастатину та феназону не впливало на кліренс феназону або ж цей вплив був досить незначним.

Циметидин

Було проведено дослідження із вивчення взаємодій між циметидином та аторвастатином, однак жодної взаємодії не спостерігалось.

Амлодипін

При одночасному застосуванні аторвастатину 80 мг та амлодипіну 10 мг фармакокінетичні показники аторвастатину у рівноважному стані не змінювалися.

Інші

Під час клінічних досліджень, у яких аторвастатин застосовувався одночасно із антигіпертензивними або цукрознижувачими препаратами, будь-які клінічно значущі взаємодії не спостерігалися.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА редуктази – ензиму, який регулює швидкість перетворення 3-гідрокси-метилглутарил-коензиму А в мевалонат – попередник стеролів (у тому числі холестерину). У печінці тригліцериди та холестерин

Сторінка 8 з 9. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України
включаються у ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), потрапляють у плазму крові та транспортуються до периферичних тканин. Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) утворюються з ЛПДНЩ та катаболізуються переважно шляхом взаємодії з рецепторами, які мають високу афінність до ЛПНЩ (рецептори ЛПНЩ).

Аторвастатин знижує концентрації холестерину та ліпопротеїнів у плазмі крові за рахунок пригнічення ГМГ-КоА редуктази, синтезу холестерину в печінці та збільшення кількості рецепторів ЛПНЩ на поверхні печінкових клітин, що посилює захоплення і катаболізм ЛПНЩ.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Аторвастатин швидко всмоктується після перорального застосування. Максимальна плазматична концентрація (С_{max}) досягається через 1-2 години. Ступінь всмоктування зростає пропорційно до дози аторвастатину. При прийомі таблеток аторвастатину, вкритих плівковою оболонкою, їх біодоступність порівняно з розчином для перорального застосування становить 95-99 %. Абсолютна біодоступність аторвастатину становить приблизно 12 %, а системна доступність інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА-редуктази – приблизно 30 %. Низька системна доступність пояснюється пресистемним кліренсом у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та/або біотрансформацією при першому проходженні через печінку.

Розподіл

Середній об'єм розподілу аторвастатину становить приблизно 381 л. Аторвастатин більш ніж на 98 % зв'язується з білками плазми крові.

Метаболізм

Аторвастатин метаболізується під дією цитохрому Р450 3А4 до орто- та парагідроксильованих похідних та інших продуктів β-окислення. Окрім інших шляхів біотрансформації, ці продукти у подальшому підлягають глюкуронідації. В умовах *in vitro* орто- та пара-гідроксильовані метаболіти викликають пригнічення ГМГ-КоА редуктази, еквівалентне її пригніченню аторвастатином. Інгібіторний вплив препарату на ГМГ-КоА редуктазу майже на 70 % визначається активністю циркулюючих метаболітів.

Виведення

Аторвастатин виводиться переважно з жовчю після печінкової та позапечінкової біотрансформації. Проте препарат, вірогідно, не підлягає ентерогапатичній рециркуляції. Середній період напіввиведення аторвастатину з плазми крові людини становить

приблизно 14 годин. Напівперіод інгібіторної активності щодо ГМГ-КоА редуктази становить приблизно 20-30 годин завдяки наявності активних метаболітів.

Особливі категорії пацієнтів

- Пацієнти літнього віку: плазматичні концентрації аторвастатину та його метаболітів у здорових осіб літнього віку вищі, ніж у молодих пацієнтів, у той же час гіполіпідемічні ефекти є цілком порівнюваними з цими ефектами у пацієнтів молодших вікових груп.
- Пацієнти дитячого віку: даних про фармакокінетику препарату у дітей немає.
- Стать: плазматичні концентрації аторвастатину та його активних метаболітів у чоловіків і жінок відрізняються (у жінок максимальна концентрація аторвастатину у плазмі крові С_{max} приблизно на 20 % вища, а значення АUC на 10 % нижче, ніж у чоловіків). Ця різниця не мала клінічного значення, а гіполіпідемічний ефект у чоловіків та жінок суттєво не відрізнявся.
- Ниркова недостатність: захворювання нирок не впливає на плазматичні концентрації або гіполіпідемічні ефекти аторвастатину та його активних метаболітів.
- Печінкова недостатність: плазматичні концентрації аторвастатину та його активних метаболітів суттєво підвищуються (С_{max} майже у 16 разів, а АUC – в 11 разів) у пацієнтів з

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

- Торвакард 10: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору розміром приблизно 9,0 × 4,5 мм;
- Торвакард 20: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору розміром приблизно 12,0 × 6,0 мм;
- Торвакард 40: овальні двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору розміром приблизно 13,9 × 6,9 мм.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.
Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Зентіва», Чеська Республіка.
АТ «Зентіва», Словацька Республіка.

Місцезнаходження.

У кабеловни 130, 102 37 Прага 10, Долні Мехолупи, Чеська республіка.
Нітрянська, 100, 920 27 Глоговець, Словацька Республіка.