

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ του φαρμακευτικού προϊόντος:

TORVASTIN 10mg - 20mg - 40mg - 80mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ και ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει:

10mg ατορβαστατίνης [ως atorvastatin – calcium (trihydrate)] ή

20mg ατορβαστατίνης [ως atorvastatin – calcium (trihydrate)] ή

40mg ατορβαστατίνης [ως atorvastatin – calcium (trihydrate)] ή

80mg ατορβαστατίνης [ως atorvastatin – calcium (trihydrate)]

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

4.1. Θεραπευτικές Ενδείξεις:

Η ατορβαστατίνη ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της δίαιτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, συμπεριλαμβανομένης της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και της συνδυασμένης (μεικτής) υπερλιπιδαιμίας (τύπος ΙΙα και ΙΙβ κατά Fredrickson), όταν η δίαιτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν. Η ατορβαστατίνη ενδείκνυται επίσης για τη μείωση της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή, όταν, οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:

Ο ασθενής πριν από τη λήψη της ατορβαστατίνης θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική δίαιτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με ατορβαστατίνη.

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τους στόχους της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Η συνήθης αρχική δόση είναι 10mg μία φορά την ημέρα. Τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80mg μία φορά την ημέρα.

Κάθε ημερήσια δόση ατορβαστατίνης πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, μετά ή άνευ γεύματος.

Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη στεφανιαία νόσο ή άλλους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών επεισοδίων, ο στόχος της θεραπείας είναι η επίτευξη επιπέδων LDL-χοληστερόλης <3mmol/L (ή <115mg/dL) και ολικής χοληστερόλης <5mmol/L (ή <190mg/dL).

[Προσαρμογή από το άρθρο: "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" του περιοδικού Atherosclerosis 140 (1998) 199–270].

Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία:

Η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται με χορήγηση 10mg ατορβαστατίνης άπαξ ημερησίως. Τα αποτελέσματα της θεραπείας φαίνονται σε 2 εβδομάδες ενώ η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση συνήθως επιτυγχάνεται σε 4 εβδομάδες, διαρκεί δε όσο ο ασθενής παίρνει το φάρμακο.

Ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία:

Η θεραπεία αρχίζει με 10mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Οι δόσεις να εξατομικεύονται και να τροποποιούνται κάθε 4 εβδομάδες έως 40mg ημερησίως. Στη συνέχεια, ή η δοσολογία αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80mg ημερησίως ή χορηγούνται 40mg ατορβαστατίνης μία φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με κάποια ρητίνη ανταλλαγής ιόντων.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία:

Σε μία μελέτη παρηγορητικής χορήγησης (Compassionate use study) σε 64 ασθενείς υπήρξαν διαθέσιμες πληροφορίες για 46 ασθενείς για τους οποίους είχε επιβεβαιωθεί η ύπαρξη LDL υποδοχέων. Σ' αυτούς τους 46 ασθενείς, η μέση μείωση της LDL-χοληστερόλης ήταν περίπου 21%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις μέχρι και 80mg ημερησίως.

Η δοσολογία της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10 έως 80mg ημερησίως. Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται σ' αυτούς ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφαίρεση) ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:

Η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα ή την επίδρασή της στα λιπίδια, επομένως δεν χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας.

Χορήγηση σε ηλικιωμένους:

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών, όταν χρησιμοποιούνται οι συνιστώμενες δόσεις, είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στο γενικό πληθυσμό.

Χορήγηση σε παιδιά:

Η παιδιατρική χρήση πρέπει να συνιστάται μόνο από τους ειδικούς. Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (ηλικίας 4–17 ετών) με σοβαρές δυσλιπιδαιμίες, όπως η ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα είναι 10mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 80mg ημερησίως, σύμφωνα με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενούς. Τα δεδομένα ασφαλείας ως προς την ανάπτυξη σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών δεν έχουν αξιολογηθεί.

4.3. Αντενδείξεις:

Η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιαδήποτε από τα συστατικά του, με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του πλάσματος μεγαλύτερη από το 3πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων, με μυοπάθεια, κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέσα.

4.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

Επίδραση στο ήπαρ:

Οι ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οποιοδήποτε κλινικό σημείο ή σύμπτωμα ενδεικτικό ηπατικής βλάβης θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρις ότου οι διαταραχές αποκατασταθούν. Αν μία αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης της ατορβαστατίνης (Βλέπε το 4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

Η ατορβαστατίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνεύματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

Επίδραση στους σκελετικούς μυς:

Η ατορβαστατίνη όπως και άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις, να επιδράσει στους σκελετικούς μυς και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια, που μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδομύωση, μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της φωσφοκινάσης κρεατινίνης (CPK) (>10 φορές των ανωτάτων φυσιολογικών ορίων), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

Πριν την έναρξη της θεραπείας:

Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για εμφάνιση ραβδομύωσης. Στις καταστάσεις που ακολουθούν πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης (CPK) πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες:

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής.
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιβράτη.
- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος.
- Σε ηλικιωμένους (ηλικίας >70 ετών) η χρησιμότητα μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομύωση.

Σε αυτές τις καταστάσεις θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σε σχέση με το πιθανό όφελος της θεραπείας και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας, δεν πρέπει να γίνει έναρξη αυτής.

Προσδιορισμός της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης:

Η φωσφοκινάση της κρεατινίνης (CPK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CPK, γιατί αυτό δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CPK, πριν την έναρξη θεραπείας, είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5 έως 7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Κατά την διάρκεια της θεραπείας:

- Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκούς πόνους, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.

- Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, ενώ ένας ασθενής βρίσκεται υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CPK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα της CPK είναι αυξημένα σε $\leq 5 \times \text{ULN}$, πρέπει να εκτιμάται η ανάγκη διακοπής της θεραπείας.
- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CPK επανέλθουν στο φυσιολογικό, τότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ατορβαστατίνης ή η χορήγηση μιας άλλης στατίνης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο.
- Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CPK (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή εάν διαγνωσθεί ή υπάρχει υπόνοια ραβδομυόλυσης.

Ο κίνδυνος εμφάνισης ραβδομυόλυσης αυξάνεται όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται ταυτόχρονα με κάποια φαρμακευτικά προϊόντα όπως: κυκλοσπορίνη, ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, νεφαζοδόνη, νιασίνη, γεμφβροζίλη, άλλες φιμπράτες ή αναστολείς της HIV πρωτεάσης (βλέπε το 4.5.-Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και το 4.8.-Ανεπιθύμητες ενέργειες).

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Ο κίνδυνος της μυοπάθειας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, αυξάνεται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη, φιμπράτες, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, νιασίνη και σε σπάνιες περιπτώσεις, οδήγησε σε ραβδομυόλυση με δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της μυοσφαιρινουρίας. Επομένως, πρέπει να σταθμίζονται προσεκτικά τα οφέλη σε σχέση με τους κινδύνους της ταυτόχρονης χορήγησης (βλέπε το 4.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση).

Αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4:

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4.

Αλληλεπίδραση μπορεί να συμβεί όταν η ατορβαστατίνη χορηγείται μαζί με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης και κλαριθρομυκίνης, νεφαζοδόνη, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, συμπεριλαμβανομένης της ιτρακοναζόλης και αναστολείς της HIV πρωτεάσης). Η ταυτόχρονη χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

Επομένως, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η ατορβαστατίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τέτοιους φαρμακευτικούς παράγοντες (βλέπε επίσης το 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση).

Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P:

Η ατορβαστατίνη και οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα της γλυκοπρωτεΐνης P. Αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P (π.χ. η κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης.

Ερυθρομυκίνη, Κλαριθρομυκίνη:

Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 10mg άπαξ ημερησίως με ερυθρομυκίνη (500mg τέσσερις φορές ημερησίως) ή ατορβαστατίνης 10mg άπαξ ημερησίως με κλαριθρομυκίνη (500mg δύο φορές ημερησίως), που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίσθηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η κλαριθρομυκίνη προκάλεσε αύξηση στη C_{max} και AUC της ατορβαστατίνης κατά 56% και 80% αντίστοιχα.

Ιτρακοναζόλη:

Η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης 40mg και ιτρακοναζόλης 200mg ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 3 φορές.

Αναστολείς πρωτεάσης:

Ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης και αναστολέων πρωτεάσης, που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συσχετίσθηκε με αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

Χυμός grapefruit:

Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να προκαλέσουν αύξηση στα επίπεδα φαρμάκων που μεταβολίζονται από το CYP3A4 στο πλάσμα. Η λήψη ενός ποτηριού χυμού grapefruit 240ml, είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 37% και μείωση της AUC του ενεργού όρθου – υδρόξυ – μεταβολίτη κατά 20,4%. Ωστόσο, μεγάλες ποσότητες χυμού grapefruit (περισσότερο από 1,2L ημερησίως για 5 ημέρες) προκάλεσαν αύξηση της AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και της AUC των δραστικών (ατορβαστατίνης και μεταβολίτες) αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής κατά 1,3 φορές. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού grapefruit και ατορβαστατίνης.

Επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4:

Η επίδραση στην ατορβαστατίνη των επαγωγικών ουσιών του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. ριφαμπικίνης ή φαινοϋϊνης) είναι άγνωστη. Πιθανές αλληλεπιδράσεις με άλλα υποστρώματα αυτού του ισοενζύμου δεν έχουν γίνει γνωστές, αλλά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για άλλα φάρμακα με στενό θεραπευτικό εύρος, όπως για παράδειγμα με αντιαρρυθμικούς παράγοντες Τάξης III, συμπεριλαμβανομένης, της αμιωδαρόνης.

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες:

Γεμφιβροζίλη/φιμπράτες:

Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας, λόγω της ατροβαστατίνης, μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιβρατών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες in vitro η γεμφιβροζίλη αναστέλλει το μεταβολισμό της ατροβαστατίνης μέσω γλυκουρονιδίωσης. Αυτό πιθανότατα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ατροβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε επίσης το 4.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση).

Διοξίνη:

Όταν συγχρηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διοξίνης με 10mg ατροβαστατίνης, οι συγκεντρώσεις της διοξίνης στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση παρέμειναν αμετάβλητες. Ωστόσο οι συγκεντρώσεις της διοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 20% μετά από χορήγηση διοξίνης με 80mg ατροβαστατίνης ημερησίως. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην αναστολή της μεταφορικής πρωτεΐνης που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, της γλυποπρωτεΐνης P. Ασθενείς που λαμβάνουν διοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως.

Από του στόματος αντισυλληπτικά:

Η συγχρηγήση ατροβαστατίνης με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοραιθυδρόνης και της αιθυνύλ – οιστραδιόλης στο πλάσμα. Οι αυξήσεις αυτές των συγκεντρώσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή του δοσολογικού σχήματος των από του στόματος αντισυλληπτικών.

Κολεστιπόλη:

Όταν μαζί με ατροβαστατίνη χορηγήθηκε και κολεστιπόλη, οι συγκεντρώσεις της ατροβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%). Ωστόσο, όταν η ατροβαστατίνη και η κολεστιπόλη συγχρηγούνταν, η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φάρμακο δινόταν ξεχωριστά.

Αντιόξινα:

Η συγχρηγήση ενός αντιόξινου εναιωρήματος, που περιέχει υδροξείδιο του μαγνησίου και του αργιλίου με ατροβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα της ατροβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα περίπου κατά 35%. Ωστόσο η ελάττωση της LDL-C δεν επηρεάστηκε.

Βαρφαρίνη:

Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών συγχρηγήσης βαρφαρίνης και ατροβαστατίνης παρατηρήθηκε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με ατροβαστατίνη. Πάντως, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρφαρίνη, όταν προστεθεί ατροβαστατίνη, χρειάζονται στενή παρακολούθηση.

Φεναζόνη:

Η συγχρηγήση πολλαπλών δόσεων ατροβαστατίνης και φεναζόνης, επέδρασε ελάχιστα ή καθόλου στην κάθαρση της φεναζόνης.

Σιμετιδίνη:

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ ατροβαστατίνης και σιμετιδίνης δεν διαπιστώθηκαν αλληλεπιδράσεις.

Αμλοδιπίνη:

Η συγχρηγήση 80mg ατροβαστατίνης με 10mg αμλοδιπίνης δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της ατροβαστατίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Άλλες:

Σε κλινικές μελέτες στις οποίες συγχρηγήθηκε ατροβαστατίνη με αντιυπερτασικά ή αντιδιαβητικά φάρμακα δε διαπιστώθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

4.6. Κύηση και Γαλουχία:

Η ατροβαστατίνη αντενδείκνυται στην κύηση και το θηλασμό. Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης. Η ασφάλεια της ατροβαστατίνης κατά την κύηση και τον θηλασμό δεν έχει αποδειχθεί.

Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου. Σε αρουραίους παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των νεογνών, ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε ατροβαστατίνη, σε δόσεις μεγαλύτερες των 20mg/kg ημερησίως η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε.

Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατροβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι ίδιες με αυτές στο γάλα. Κατά πόσον η ατροβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα είναι άγνωστο.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Δεν έχει αναφερθεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που να συνηγορεί ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν ατροβαστατίνη θα παρουσιάσουν ελάττωση της ικανότητάς τους να οδηγούν ή να χειρίζονται επικίνδυνα μηχανήματα.

4.8. Ανεπιθύμητες Ενέργειες:

Οι συχνότερα αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες προέρχονται κυρίως από το γαστρεντερικό και περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, μετεωρισμό, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος και συνήθως υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Ποσοστό μικρότερο του 2% των ασθενών διέκοψε τη συμμετοχή του στις κλινικές μελέτες του φαρμάκου εξαιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών που αποδόθηκαν στην ατορβαστατίνη.

Με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και την σημαντική εμπειρία που αποκτήθηκε μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με την ατορβαστατίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους σε:

Συχνές (>1/100, <1/10), μη συχνές (>1/1.000, <1/100), σπάνιες (>1/10.000, < 1/1.000), πολύ σπάνιες (<1/1.000).

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Συχνές: δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια.

Μη συχνές: ανορεξία, έμετος.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος:

Μη συχνές: θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Συχνές: αλλεργικές αντιδράσεις.

Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Ενδοκρινικές διαταραχές:

Μη συχνές: αλωπεκία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα.

Ψυχιατρικές:

Συχνές: αϋπνία.

Μη συχνές: αμνησία.

Διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος:

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησίες, υπαισθησία.

Μη συχνές: περιφερική νευροπάθεια.

Διαταραχές ήπατος – χολής:

Σπάνιες: ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος.

Δέρμα/Εξαρτήματα δέρματος:

Συχνές: δερματικό εξάνθημα, κνησμός.

Μη συχνές: κνίδωση.

Πολύ σπάνιες: αγγειοίδημα, φυσαλιδώδη εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens–Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης).

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Μη συχνές: εμβοές

Μυοσκελετικές διαταραχές:

Συχνές: μυαλγία, αρθραλγία.

Μη συχνές: μυοπάθεια.

Σπάνιες: μυοσίτιδα, ραβδομύωση.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος:

Μη συχνές: ανικανότητα.

Διαταραχές γενικά:

Συχνές: εξασθένηση, θωρακικό άλγος, οσφυαλγία, περιφερικό οίδημα.

Μη συχνές: κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους.

Έρευνες:

Σε ασθενείς που έπαιρναν ατορβαστατίνη παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG–CoA αναγωγής. Η αύξηση αυτή ήταν συνήθως μικρή, παροδική, και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν ατορβαστατίνη κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0,8%. Η αύξηση αυτή, ήταν δόσοεξαρτώμενη, σε όλους δε τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη.

Επίπεδα της CPK μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που ελάμβαναν ατορβαστατίνη, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG–CoA αναγωγής. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών υπό θεραπεία με ατορβαστατίνη (βλέπε 4.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση, επίδραση στους σκελετικούς μύς).

4.9. Υπερδοσολογία:

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από την ατορβαστατίνη δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Αν αυτό συμβεί, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται κατά περίπτωση. Θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CPK στο πλάσμα. Λόγω της εκτεταμένης δέσμησης του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

5.1. Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες:

Η ατορβαστατίνη ανήκει στην κατηγορία των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής (Κωδικός ATC: C10AA05).

Η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγής, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανομένης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και απελευθερώνονται στο πλάσμα, ώστε να μεταφερθούν στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), σχηματίζεται από την VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχών υψηλής χημικής συγγένειας προς την LDL (LDL υποδοχείς).

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχών στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL.

Η ατορβαστατίνη ελαττώνει την παραγωγή LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη προκαλεί έκδηλη και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχών, σε συνδυασμό με μία ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη ελαττώνει αποτελεσματικά την LDL-C σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστεριναιμία, μια ομάδα ασθενών που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα υπολιπιδαιμικά φάρμακα.

Η ατορβαστατίνη, σε μία μελέτη δόσης – αποτελέσματος, αποδείχθηκε ότι ελαττώνει τη συγκέντρωση της ολικής-C (30%-46%), της LDL-C (41%-61%), της απολιποπρωτεΐνης Β (34%-50%) και των τριγλυκεριδίων (14%-33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Α1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Β μειώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών επεισοδίων και τη θνησιμότητα εξ αυτών. Μελέτες με την ατορβαστατίνη για τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί.

Αθηροσκλήρυνση:

Στη μελέτη “Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering” (REVERSAL), αξιολογήθηκε με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά την διάρκεια στεφανιογραφίας, η επίδραση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη 80mg και συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40mg στην στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, το IVUS, πραγματοποιήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18 μήνες, σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (n=253), δεν εξελίχθηκε η αθηροσκλήρυνση. Η μέση επί τοις εκατό μεταβολή, από την αρχική επίσκεψη, στο συνολικό αθηρωματικό όγκο (το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης) ήταν -0,4% (p=0,98) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη και +2,7% (p=0,001) για την ομάδα που λάμβαναν πραβαστατίνη (n=249). Συγκρινόμενη με την πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα της ατορβαστατίνης ήταν στατιστικώς σημαντικά (p=0,02). Το αποτέλεσμα της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε καρδιαγγειακά τελικά σημεία (π.χ. ανάγκη για επαναγγείωση, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος στεφανιαίας αιτιολογίας) δεν εξετάστηκε σε αυτή την μελέτη.

Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,04mmol/L ± 0,8 (78,9mg/dL ± 30) από την αρχική τιμή των 3,89mmol/L ± 0,7 (150mg/dL ± 28) και στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,85mmol/L ± 0,7 (110mg/dL ± 26) από την αρχική τιμή των 3,89mmol/L ± 0,7 (150mg/dL ± 26) (p<0,0001). Η ατορβαστατίνη επίσης ελάττωσε σημαντικά τη μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης κατά 34,1% (πραβαστατίνη: -18,4%, p<0,0001), τη μέση τιμή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά 20% (πραβαστατίνη: -6,8%, p<0,0009) και τη μέση τιμή της απολιποπρωτεΐνης Β κατά 39,1% (πραβαστατίνη: -22,0%, p<0,0001). Η ατορβαστατίνη αύξησε τη μέση τιμή της HDL-C κατά 2,9% (πραβαστατίνη: +5,6%, p=μη σημαντικό). Υπήρξε μία μέση μείωση της C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (CRP), κατά 36,4% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, σε σύγκριση με τη μείωση κατά 5,2% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (p<0,0001).

Τα αποτελέσματα της μελέτης επιτεύχθηκαν με την δοσολογία των 80mg. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να επεκταθούν σε χαμηλότερες δόσεις. Τα προφίλ ασφαλείας και ανεκτικότητας των δύο θεραπευτικών ομάδων ήταν συγκρίσιμα.

5.2. Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες:

Απορρόφηση: Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνεται ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95% έως 99% των πόσιμων διαλυμάτων της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12%, ενώ στη συστηματική κυκλοφορία η διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 30%. Η χαμηλή διαθεσιμότητά της στην κυκλοφορία

αποδίδεται στην κάθαρσή της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σ' αυτήν ή/και στο ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή: Ο μέσος όγκος κατανομής της ατορβαστατίνης είναι περίπου 381l. Η ατορβαστατίνη συνδέεται σε ποσοστό $\geq 98\%$ με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μεταβολισμός: Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε όρθο- και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξειδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. In vitro, η αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης από τους όρθο- και παραϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της ανασταλτικής επίδρασης επί της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγάσης αποδίδεται στους ενεργούς μεταβολίτες της ατορβαστατίνης.

Απέκκριση: Η ατορβαστατίνη, μετά τον ηπατικό ή/και τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, απομακρύνεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, το φάρμακο δεν υπόκειται σε σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής της δράσης στην HMG-CoA αναγωγάση είναι περίπου 20 έως 30 ώρες.

Ειδικές Πληθυσμιακές Ομάδες:

Ηλικιωμένοι: Η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερη σε υγιή ηλικιωμένα άτομα απ' ό,τι σε άτομα μικρότερης ηλικίας, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών.

Παιδιά: Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά στοιχεία σε παιδιά.

Φύλο: Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών της μεταβολιτών σε γυναίκες διαφέρουν (περίπου 20% υψηλότερη C_{max} και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία, και κατά συνέπεια, μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στην επίδραση του φαρμάκου στα λιπίδια.

Νεφρική ανεπάρκεια: Η παρουσία νεφρικής νόσου δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος ή την αντιλιπιδαιμική δράση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (Childs-Pugh B) οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά (περίπου 16 φορές η C_{max} και 11 φορές η AUC).

5.3. Προκλινικά Στοιχεία Ασφάλειας:

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε αρουραίους. Η μέγιστη δόση που χρησιμοποιήθηκε ήταν 63 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους (80mg/ημέρα) με βάση τα χορηγούμενα mg/kg σωματικού βάρους και 8 έως 16 φορές μεγαλύτερη, με βάση τις τιμές AUC (0-24), όπως αυτές υπολογίζονται από τη συνολική ανασταλτική δράση του φαρμάκου. Σε μία μελέτη διάρκειας 2 ετών σε ποντίκια, η συχνότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικού αδενώματος στα άρρενα και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στα θήλεα ζώα ήταν αυξημένη στις μέγιστες δόσεις του φαρμάκου που χρησιμοποιήθηκαν, ενώ η μέγιστη δόση ήταν 250 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση σε ανθρώπους, με βάση τα χορηγούμενα mg ανά kg σωματικού βάρους. Με βάση την AUC (0-24), η έκθεση στο φάρμακο ήταν 6 έως 11 φορές μεγαλύτερη. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο ή μιτωτικό δυναμικό σε 4 in vitro δοκιμασίες με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση και σε in vivo μελέτη. Σε πειραματόζωα η χορήγηση μέχρι 175mg/kg/ημέρα στα άρρενα και μέχρι 225mg/kg/ημέρα στα θήλεα, δεν επηρέασε τη γονιμότητά τους, ενώ δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:

6.1. Κατάλογος των εκδόχων:

Κάθε δισκίο περιέχει 10mg ή 20mg ή 40mg ή 80mg ατορβαστατίνης (ως atorvastatin calcium trihydrate).

Έκδοχα: Sodium Carbonate Anhydrous, Cellulose Microcrystalline, Lactose Anhydrous, Crosscarmellose Sodium, Sodium Lauryl Sulphate, Hydroxypropyl Cellulose-L, Magnesium Stearate, Silicon Dioxide Colloidal, Butylated Hydroxy Anisole, Butylated Hydroxy Toluene.

Σύνθεση Επικάλυψης: Opadry II White (Polyvinyl Alcohol, Macrogol 3350, Titanium Dioxide E171, Talc).

6.2. Ασυμβατότητες: Καμία γνωστή.

6.3. Διάρκεια ζωής:

Η διάρκεια ζωής του TORVASTIN είναι 36 μήνες. Η ημερομηνία λήξης αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος:

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις για την φύλαξη του προϊόντος. Το προϊόν πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία TORVASTIN έχουν λευκό χρώμα και περιέχονται σε blisters Alu/Alu. Κάθε κουτί των 10mg, 20mg και 40mg, περιέχει 28 δισκία, μαζί με οδηγία χρήσης.

6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού: Δεν είναι απαραίτητες.

7. Κάτοχος άδειας Κυκλοφορίας:

VITA LONGA IKE

Ευριπίδου 18

105 59, Αθήνα, ΕΛΛΑΔΑ

Τηλέφωνα: 210 3240020, 22 Fax: 210 3240022

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

TORVASTIN 10mg/tab: 66449/29-10-2014

TORVASTIN 20mg/tab: 70046/29-10-2014

TORVASTIN 40mg/tab: 66780/29-10-2014

TORVASTIN 80mg/tab: 70907/29-10-2014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 28/02/2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 10/2016