

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ATORVASTATINA MEDIS 10 mg compresse rivestite con film
ATORVASTATINA MEDIS 20 mg compresse rivestite con film
ATORVASTATINA MEDIS 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg, 20 mg o 40 mg di atorvastatina come atorvastatina magnesio triidrato.

Eccipiente:

Ogni compressa rivestita con film da 10 mg contiene 0,68 mg di glucosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film da 20 mg contiene 1,37 mg di glucosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film da 40 mg contiene 2,74 mg di glucosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

10 mg: Compressa rivestita con film bianca, ovale, biconvessa, con impresso "10 su un lato e A sull'altro"

20 mg: Compressa rivestita con film bianca, ovale, biconvessa, con impresso con "20 su un lato e A sull'altro"

40 mg: Compressa rivestita con film bianca, ovale, biconvessa, con impresso con "40 su un lato e A sull'altro"

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipercolesterolemia

ATORVASTATINA MEDIS è utilizzato in aggiunta ad un cambiamento nella dieta per ridurre i livelli elevati di colesterolo totale e, colesterolo LDL, apolipoproteina B, o trigliceridi in pazienti con ipercolesterolemia primaria, inclusa l'ipercolesterolemia familiare eterozigote o l'iperlipidemia combinata (mista) (corrispondente ai tipi IIa e IIb secondo Frederickson), quando non vengono raggiunti risultati soddisfacenti con una dieta particolare o con altri provvedimenti diversi dai medicinali.

ATORVASTATINA MEDIS è anche indicata per ridurre il colesterolo totale e il colesterolo LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

Prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti che si stima siano ad alto rischio per un primo evento cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1), in aggiunta alla correzione di altri fattori di rischio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale

Il paziente deve essere sottoposto ad una dieta standard per la riduzione del colesterolo prima di ricevere ATORVASTATINA MEDIS e deve continuare la dieta durante il trattamento con ATORVASTATINA

MEDIS. Le dosi devono essere determinate individualmente tenendo conto dei livelli basali di colesterolo LDL, dell'obiettivo della terapia e della risposta del paziente.

La dose abituale iniziale è 10 mg una volta al giorno. Aggiustamenti della dose devono essere fatti ad intervalli di 4 settimane o più. La dose massima è 80 mg una volta al giorno. Dosi maggiori di 20 mg/die non sono state studiate in pazienti al di sotto dei 18 anni di età. La dose giornaliera deve essere somministrata in dose unica e può essere assunta in qualsiasi momento della giornata, indipendentemente dai pasti.

Le linee guida attuali per il consenso devono essere consultate per stabilire degli obiettivi di trattamento per i singoli pazienti.

Ipercolesterolemia primaria e Iperlipemia combinata (mista):

La dose appropriata per la maggior parte dei pazienti è 10 mg di ATORVASTATINA MEDIS una volta al giorno. Entro due settimane si osserva una risposta terapeutica e la risposta terapeutica massima è raggiunta solitamente entro 4 settimane. La risposta si mantiene durante il trattamento a lungo termine.

Ipercolesterolemia familiare eterozigote

La dose iniziale è 10 mg di ATORVASTATINA MEDIS al giorno. La posologia deve essere personalizzata e aggiustata ogni 4 settimane fino a 40 mg al giorno. Successivamente, la dose può essere aumentata fino a un massimo di 80 mg al giorno oppure può essere somministrato un sequestrante degli acidi biliari insieme a 40 mg di atorvastatina una volta al giorno.

Ipercolesterolemia familiare omozigote

In uno studio sull'uso compassionevole su 64 pazienti, ci sono stati 46 pazienti per i quali erano disponibili informazioni sul recettore LDL. Da questi 46 pazienti, la riduzione percentuale media del colesterolo LDL era di circa 21%. Atorvastatina è stata somministrata a dosi fino a 80 mg/die.

La dose per pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote è tra 10 e 80 mg/die in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono disponibili.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

Negli studi di prevenzione primaria è stata impiegata la dose di 10 mg/die. Per ottenere i livelli di colesterolo -LDL previsti dalle attuali linee guida, possono essere necessarie dosi più elevate.

Pazienti con insufficienza renale

Le patologie renali non influenzano le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina né gli effetti sui lipidi e pertanto non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Pazienti con insufficienza epatica

ATORVASTATINA MEDIS deve essere utilizzata con cautela in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). ATORVASTATINA MEDIS è controindicata in pazienti con malattia epatica in fase attiva (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

L'efficacia e la sicurezza nei pazienti di oltre 70 anni trattati con le dosi raccomandate sono simili a quelle degli adulti.

Uso pediatrico

L'uso pediatrico deve essere supervisionato da uno specialista. L'esperienza in pediatria è limitata ad un piccolo numero di pazienti (età 4-17 anni) con dislipidemie gravi, come l'ipercolesterolemia familiare omozigote (vedere paragrafo 5.1). In questa popolazione, non sono stati valutati i dati di sicurezza sullo sviluppo. La dose iniziale raccomandata per questo gruppo è di 10 mg di atorvastatina al giorno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

- Pazienti con malattia epatica in fase attiva o con inspiegabili persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi, oltre 3 volte il limite normale superiore
- Pazienti con miopatia.
- Donne in gravidanza e allattamento e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Effetti sul fegato

Si raccomanda di effettuare test di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento, a 12 settimane dall'inizio della terapia o dall'aumento della dose e periodicamente (per es. 6 mesi) in tempi successivi. I test di funzionalità epatica devono essere eseguiti se si osservano segni o sintomi di possibile danno al fegato. I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli di transaminasi devono essere monitorati fino alla normalizzazione dei valori. Qualora persista un aumento dei livelli delle transaminasi oltre 3 volte il limite normale superiore, si raccomanda la riduzione della dose o l'interruzione di ATORVASTATINA MEDIS (vedere paragrafo 4.8).

ATORVASTATINA MEDIS deve essere impiegato con cautela in pazienti che consumano abbondanti quantità di alcool e/o che hanno una anamnesi di malattia epatica.

Precedente ictus

Una analisi post-hoc dei sottotipi di ictus nei pazienti senza cardiomiopatia che avevano avuto un ictus o un attacco ischemico transitorio recente (TIA), ha evidenziato una incidenza più elevata di ictus emorragico nei pazienti trattati con atorvastatina 80 mg rispetto al placebo. L'aumento del rischio è stato osservato in particolare nei pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare al momento dell'inizio dello studio. Per i pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare, il rapporto rischio/beneficio derivante dall'impiego di atorvastatina 80 mg non è stato stabilito. Deve essere preso attentamente in considerazione il rischio potenziale di ictus emorragico prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Effetti sulla muscolatura scheletrica

L'atorvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, può raramente avere effetti sulla muscolatura scheletrica e può causare mialgia, miosite e miopatia che possono progredire fino a rhabdomiolisi, una condizione potenzialmente fatale e caratterizzata da marcati aumenti di creatinfosfochinasi (CPK) (più di 10 volte il limite normale superiore), mioglobinemia e mioglobinuria che possono portare alla insufficienza renale.

Prima del trattamento

L'atorvastatina deve essere utilizzata con cautela in pazienti predisposti alla rhabdomiolisi. Il livello della creatinfosfochinasi (CPK) deve essere misurato prima di iniziare il trattamento con statine in caso di:

- Insufficienza renale
- Ipotiroidismo
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Precedenti di tossicità muscolare associata all'impiego di una statina o di un fibrato
- Precedenti di malattia epatica e/o quando vengono assunte considerevoli quantità di bevande alcoliche.
- Negli anziani (età > 70 anni) la necessità tali misurazioni deve essere valutata in base alla presenza di altri fattori predisponenti alla rhabdomiolisi.

In tali situazioni, il rischio del trattamento deve essere valutato in relazione ai possibili benefici e se ne raccomanda il monitoraggio clinico. Se i livelli di CPK sono significativamente elevati, e superano 5 volte il limite normale superiore, il trattamento non deve essere iniziato.

Misurazione della creatinfosfochinasi (CPK):

La CPK non deve essere misurata dopo un intenso esercizio fisico o in presenza di eventuali possibili cause di incremento della CPK, poiché questo rende difficile l'interpretazione del valore ottenuto. Se i livelli di CPK sono significativamente alti rispetto ai valori basali (> 5 volte il limite normale superiore), la misurazione deve essere ripetuta entro i 5-7 giorni successivi per confermare i risultati.

Durante il trattamento

- I pazienti devono essere avvertiti di comunicare prontamente episodi di mialgia, crampi o affaticamento, in particolare se associati a malessere o febbre.
- Se questi sintomi si verificano quando un paziente è in trattamento con atorvastatina, devono essere misurati i livelli di CPK e nel caso in cui questi livelli risultino aumentati di 5 volte il limite normale superiore, il trattamento deve essere interrotto.
- Se i sintomi muscolari sono gravi o causano disturbi quotidiani, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento, anche se i livelli di CPK non sono maggiori di 5 volte il limite normale superiore.
- Se i sintomi si risolvono e i livelli di CPK si normalizzano, può essere presa in considerazione il trattamento con atorvastatina o con un'altra statina al dosaggio più basso con un accurato monitoraggio.
- Se si osserva o si sospetta un aumento dei livelli di CPK (> 10 volte il limite normale superiore) o rhabdomiolisi, il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto.

Il rischio di rhabdomiolisi è aumentato dall'uso concomitante di atorvastatina insieme ad alcuni medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina come: ciclosporina, eritromicina, claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, niacina, gemfibrozil, altri fibrati o inibitori delle proteasi dell'HIV. Il rischio di miopatia può aumentare anche con l'uso concomitante di ezetimibe. Se possibile, devono essere prese in considerazione terapie alternative (che non interagiscono). Quando il trattamento concomitante di questi medicinali e atorvastatina è necessario, devono essere attentamente valutati i rischi e i benefici del trattamento. Se i pazienti stanno assumendo medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda l'impiego di una dose iniziale più bassa di atorvastatina. In caso di trattamento concomitante di ciclosporina, claritromicina e itraconazolo si raccomanda una dose massima più bassa di atorvastatina e un attento monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Bambini e adolescenti

In pazienti al di sotto dei 18 anni di età non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza per trattamenti della durata > 52 settimane e gli effetti sulle conseguenze cardiovascolari a lungo termine non sono note.

Gli effetti di atorvastatina nei bambini al di sopra dei 10 anni e nelle ragazze in fase premenarca non sono stati studiati.

Gli effetti a lungo termine sullo sviluppo cognitivo, sulla crescita e sulla maturazione puberale non sono noti.

Glucosio

ATORVASTATINA MEDIS contiene glucosio monoidrato. I pazienti affetti da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il rischio di miopatia durante trattamento con gli inibitori della HMG-CoA riduttasi è aumentato dalla contemporanea somministrazione di ciclosporina, fibrati, antibiotici macrolidi, inclusa eritromicina, antimicotici di tipo azolico, inibitori delle proteasi dell'HIV o niacina e in rare occasioni si è verificata rhabdomiolisi con disfunzione renale secondaria a mioglobinuria. Pertanto, i rischi e i benefici possibili del trattamento concomitante devono essere considerati con attenzione. Nei casi in cui è necessaria la

somministrazione contemporanea di questi medicinali con atorvastatina, devono essere attentamente valutati i rischi e i benefici del trattamento concomitante. Durante l'uso concomitante di medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda l'impiego di una dose iniziale più bassa di atorvastatina. In caso di somministrazione di ciclosporina, claritromicina e itraconazolo si raccomanda una dose massima più bassa di atorvastatina e un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del citocromo P450 3A4

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4. Alcune interazioni possono verificarsi quando l'atorvastatina viene somministrata insieme agli inibitori del citocromo P450 3A4 (ad es. ciclosporina, antibiotici macrolidi, incluse eritromicina e claritromicina, nefazodone, antimicotici di tipo azolico, incluso itraconazolo, e inibitori delle proteasi dell'HIV). Si richiede particolare attenzione quando l'atorvastatina viene usata in associazione a questi medicinali poiché ciò può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori di trasporto

L'atorvastatina e i metaboliti dell'atorvastatina sono substrati dei trasportatori OATP1B1. L'uso concomitante di atorvastatina 10 mg e ciclosporina 5,2 mg/kg/die ha determinato un aumento dell'esposizione a atorvastatina di 7,7 volte. Quando è necessaria la somministrazione concomitante di atorvastatina e ciclosporina, la dose di atorvastatina non deve superare 10 mg.

Eritromicina, claritromicina

Eritromicina e claritromicina sono noti inibitori del citocromo P450 3A4. La somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg una volta al giorno ed eritromicina (500 mg quattro volte al giorno) ha determinato un aumento del 33% dell'esposizione all'attività totale di atorvastatina. La somministrazione concomitante di atorvastatina 10 mg una volta al giorno e claritromicina (500 mg due volte al giorno), ha determinato un aumento di 3,4 volte dell'esposizione a atorvastatina. Quando è necessaria la somministrazione concomitante di atorvastatina e claritromicina, si raccomanda l'impiego di dosi di mantenimento di atorvastatina più basse. Se la dose supera 40 mg, si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.

Itraconazolo

La somministrazione concomitante di atorvastatina 40 mg e itraconazolo 200 mg/die ha determinato un aumento pari a 2,5-3,3 volte dell'esposizione a atorvastatina. Quando è necessaria la somministrazione concomitante di itraconazolo e atorvastatina, la dose di mantenimento di atorvastatina non deve superare 40 mg/die. I pazienti che normalmente necessitano di dosi di 80 mg di atorvastatina devono ridurre la dose durante il trattamento concomitante con itraconazolo o, in alternativa (per brevi cicli di questo medicinale antimicotico) qualora ciò non fosse fattibile, può essere presa in considerazione una temporanea sospensione del trattamento con atorvastatina.

Inibitori delle proteasi

La somministrazione contemporanea di atorvastatina e inibitori delle proteasi, noti inibitori del citocromo P450 3A4, è stata associata ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina di circa 2 volte. Per assicurarsi che venga utilizzata la dose minima necessaria di atorvastatina devono essere monitorati i livelli dei lipidi.

Diltiazem cloridrato

La somministrazione concomitante di atorvastatina 40 mg e diltiazem 240 mg ha determinato un incremento del 51% dell'esposizione all' atorvastatina. Dopo aver iniziato il trattamento con diltiazem e a seguito di aggiustamenti della dose, si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.

Ezetimibe

L'uso di ezetimibe in monoterapia è associato a miopatia. Il rischio di miopatia può pertanto aumentare con l'uso concomitante di ezetimibe e atorvastatina.

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo contiene uno o più inibitori del citocromo CYP 3A4 e può causare un incremento dei livelli plasmatici dei medicinali metabolizzati dal citocromo CYP 3A4. L'assunzione di un bicchiere di succo di pompelmo (pari a 240 ml) ha determinato un aumento della AUC dell'atorvastatina pari al 37% e una riduzione della AUC del metabolita attivo orto-idrossilato del 20,4%. Tuttavia, grosse quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l/die per 5 giorni) hanno comportato un incremento della AUC dell'atorvastatina pari a 2,5 volte e un incremento della AUC delle sostanze attive (atorvastatina e metaboliti) pari a 1,3 volte. Pertanto, l'assunzione di notevoli quantità di succo di pompelmo è sconsigliata durante il trattamento con atorvastatina.

Induttori del citocromo P450 3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 3A4 (ad es. efavirenz, rifampicina o erba di S. Giovanni) può determinare riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del duplice meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e blocco del trasportatore OATP1B1 a livello dell'epatocita), si raccomanda la somministrazione contemporanea di atorvastatina e rifampicina, in quanto una somministrazione di atorvastatina dopo somministrazione di rifampicina è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina.

Verapamil e Amiodarone:

Non sono stati condotti studi di interazione con verapamil e amiodarone. Sia il verapamil che l' amiodarone sono noti inibitori dell'attività del CYP3A4 e la somministrazione concomitante di atorvastatina può causare un aumento dell'esposizione a atorvastatina. I livelli dei lipidi devono essere monitorati per assicurarsi che venga utilizzata la dose minima di atorvastatina.

Altre terapie concomitanti

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico:

L'uso di fibrati in monoterapia è associato a miopatia. Il rischio di miopatia indotta dall'atorvastatina può aumentare in caso di somministrazione contemporanea di fibrati (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione concomitante di gemfibrozil 600 mg due volte al giorno ha determinato un aumento del 24% dell'esposizione a atorvastatina.

Digossina

La somministrazione contemporanea di dosi ripetute di digossina e atorvastatina 10 mg non ha alterato le concentrazioni plasmatiche della digossina allo stato stazionario. Tuttavia, le concentrazioni di digossina sono aumentate di circa il 20% in seguito alla somministrazione di digossina con atorvastatina 80 mg/die. Questa interazione può essere spiegata in base ad un'inibizione della glicoproteina-P (proteina di trasporto transmembrana). I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali

La somministrazione contemporanea di atorvastatina e di un contraccettivo orale ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretisterone e di etinilestradiolo. L'aumento di tali concentrazioni deve essere tenuto in considerazione quando si stabiliscono le dosi dei contraccettivi orali.

Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono risultate ridotte (circa 25%) quando è stato somministrato colestipolo insieme a atorvastatina. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando atorvastatina e colestipolo sono stati somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

Antiacidi

La somministrazione contemporanea di atorvastatina e di sospensioni orali antiacide contenenti idrossidi di magnesio e alluminio ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi di circa il 35%; tuttavia la riduzione del colesterolo LDL non è apparsa alterata.

Warfarin

La somministrazione contemporanea di atorvastatina e warfarin ha dato luogo a una piccola diminuzione del tempo di protrombina durante i primi giorni di terapia che si è normalizzata entro 15 giorni. Tuttavia, i pazienti che ricevono warfarin devono essere monitorati attentamente se viene aggiunta atorvastatina alla loro terapia.

Fenazone

La somministrazione contemporanea di dosi ripetute di atorvastatina e di fenazone ha determinato piccoli o non rilevabili effetti sulla clearance del fenazone.

Cimetidina

L'unico studio disponibile di interazione tra cimetidina e atorvastatina non ha mostrato interazioni.

Amlodipina

In un studio di interazione condotto su volontari sani la somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg e amlodipina 10 mg ha determinato un aumento del 18% dell'esposizione a atorvastatina.

Altri trattamenti

Non sono state osservate interazioni clinicamente significative in studi clinici in cui atorvastatina è stato somministrato con antiipertensivi o ipoglicemizzanti.

4.6 Gravidanza e allattamento

Atorvastatina Medis è controindicata in gravidanza e durante l'allattamento. Le donne in età fertile devono impiegare idonee misure contraccettive durante il trattamento. La sicurezza dell'atorvastatina in gravidanza e durante l'allattamento non è stata provata (vedere paragrafo 4.3).

Studi nell'animale indicano che gli inibitori della HMG-CoA riduttasi possono influenzare lo sviluppo degli embrioni o dei feti. I ratti nati da madri esposte ad atorvastatina in dosi superiori a 20 mg/kg/die (dose clinica sistemica) hanno presentato ritardo di sviluppo e riduzione della sopravvivenza post-natale.

Nel ratto, le concentrazioni di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili nel plasma e nel latte materno. Non è noto se, nell'uomo, atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Atorvastatina non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati che possono verificarsi con maggiore frequenza sono principalmente di tipo gastrointestinale e includono: stipsi, flatulenza, dispepsia e dolore addominale. Tali eventi di solito migliorano con il proseguimento del trattamento. Meno del 2% dei pazienti ha abbandonato gli studi clinici per effetti collaterali attribuiti a atorvastatina.

Il seguente elenco di effetti indesiderati è basato sui dati provenienti dagli studi clinici e dalle segnalazioni post-marketing.

Le frequenze stimate degli eventi si basano sulla seguente convenzione: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($\leq 1/10.000$).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comune: trombocitopenia.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: cefalea, capogiri, parestesia, ipoestesia.

Non comune: neuropatia periferica.

Molto raro: disturbi del gusto.

Patologie dell'occhio:

Molto raro: disturbi della vista.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comune: tinnito.

Molto raro: danni all'udito.

Patologie gastrointestinali:

Comune: dolore addominale, stipsi, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea.

Non comune: anoressia, vomito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: eruzioni cutanee, prurito.

Non comune: orticaria.

Molto raro: angioedema, eruzioni bollose (inclusi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: mialgia, artralgia, mal di schiena.

Non comune: miopatia, crampi muscolari

Raro: miosite, rabdomiolisi.

Molto raro: rottura dei tendini.

Patologie endocrine:

Non comune: alopecia, iperglicemia, ipoglicemia, pancreatite.

Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione:

Comune: astenia, dolore toracico, dolore alla schiena, edema periferico, affaticamento.

Non comune: malessere, aumento di peso.

Disturbi del sistema immunitario:

Comune: reazioni allergiche.

Molto raro: anafilassi.

Patologie epatobiliari:

Raro: epatite, ittero colestatico.

Molto raro: insufficienza epatica.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: impotenza.

Molto raro: ginecomastia.

Disturbi psichiatrici:

Comune: insonnia.

Non comune: amnesia.

Esami diagnostici:

Come con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, in pazienti trattati con atorvastatina sono stati segnalati aumenti delle transaminasi sieriche. Queste alterazioni sono stati di solito lievi e transitorie e non hanno richiesto la sospensione del trattamento. Aumenti clinicamente importanti (> 3 volte il limite normale superiore) delle transaminasi sieriche sono stati osservati nello 0,8% dei pazienti trattati con atorvastatina. Questi aumenti sono risultati dose-dipendenti e reversibili in tutti i pazienti.

Negli studi clinici sono stati osservati aumenti nei livelli di creatinfosfochinasi (CPK) (oltre 3 volte il limite normale superiore) nel 2,5% dei pazienti trattati con atorvastatina, in modo simile ad altri inibitori della HMGCoA riduttasi. Nello 0,4% dei pazienti trattati con atorvastatina sono stati osservati valori oltre 10 volte il limite superiore della norma (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio di ATORVASTATINA MEDIS. In caso di sovradosaggio, effettuare un trattamento sintomatico e istituire misure di supporto secondo necessità. Si devono eseguire test di funzionalità epatica e devono essere monitorati i livelli sierici di CPK. A causa dell'elevato legame dell'atorvastatina con le proteine plasmatiche, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance dell'atorvastatina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG-CoA riduttasi, codice ATC: C10AA05.

L'atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA riduttasi, l'enzima limitante la velocità di conversione del 3-idrossi-3-metil-glutaril Coenzima A ad acido mevalonico, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo.

I trigliceridi e il colesterolo sintetizzati nel fegato sono incorporati in lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e immessi nel plasma per essere distribuiti ai tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono formate a partire dalle VLDL e sono catabolizzate principalmente dal recettore ad alta affinità per le LDL (recettore LDL).

L'atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni sieriche delle lipoproteine, inibendo la HMG-CoA riduttasi, e di conseguenza la sintesi del colesterolo epatico, ed aumenta il numero di recettori LDL presenti sulla superficie cellulare del fegato, con conseguente aumentata captazione e catabolismo delle LDL.

L'atorvastatina riduce la produzione di LDL e il numero di particelle di LDL. L'atorvastatina determina un cospicuo e prolungato aumento di attività recettoriale di LDL, unitamente a una utile modificazione della qualità delle particelle di LDL circolanti.

L'atorvastatina riduce in maniera significativa il colesterolo LDL in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, una popolazione che solitamente non risponde a farmaci ipolipemizzanti.

In uno studio dose-risposta, l'atorvastatina ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di colesterolo totale (30% - 46%), colesterolo LDL (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%) e trigliceridi (14% - 33%) provocando contemporaneamente variabili aumenti di colesterolo HDL e apolipoproteina A1. Questi risultati sono stati evidenziati in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, forme di ipercolesterolemia non familiare e iperlipemia mista, inclusi pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

È stato dimostrato che la riduzione del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dell'apolipoproteina B riduce i rischi di eventi cardiovascolari e di mortalità cardiovascolare. Non sono ancora stati completati studi di mortalità e morbilità con atorvastatina.

Aterosclerosi

Nello studio Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL) è stato valutato l'effetto di un trattamento ipolipemizzante aggressivo con atorvastatina 80 mg e di un trattamento standard con pravastatina 40 mg sull'aterosclerosi coronarica mediante metodica ecografica intravascolare (IVUS), in corso di angiografia, in pazienti con coronaropatia.

In questo studio clinico randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato, la IVUS è stata eseguita in 502 pazienti al basale e a 18 mesi. Nel gruppo in trattamento con atorvastatina (n=253) non è stata osservata alcuna progressione dell'aterosclerosi.

Le variazioni percentuali mediane del volume totale dell'ateroma (obiettivo principale dello studio) rispetto al basale sono state -0,4% (p=0,98) per il gruppo atorvastatina e +2,7% (p=0,001) per il gruppo pravastatina (n=249). Il confronto degli effetti dell'atorvastatina rispetto alla pravastatina è risultato statisticamente significativo (p=0,02). L'effetto ipolipemizzante aggressivo sugli endpoint cardiovascolari (per es. necessità di rivascolarizzazione, infarto del miocardio non fatale, morte coronarica) non è stato valutato in questo studio.

Nel gruppo atorvastatina, il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di 2,04 mmol ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) rispetto a un valore basale pari a 3,98 mmol/L ± 0,7 e nel gruppo pravastatina il colesterolo LDL si è ridotto a un valore medio di 2,85 mmol/L ± 0,7 (110 mg/dL ± 26) rispetto a un valore basale di 3,89 mmol/L ± 0,7). L'atorvastatina ha anche ridotto significativamente il CT medio del 34,1% (pravastatina: -18,4% p<0,0001), i livelli medi di TG del 20% (pravastatina: -6,8%, p<0,0009), e i livelli medi di apolipoproteina B del 39,1% (pravastatina: -22,0%, p<0,0001).

L'atorvastatina ha determinato un incremento medio del colesterolo HDL del 2,9% (pravastatina: +5,6%, p=NS).

È stata osservata una riduzione media della PCR pari al 36,4% nel gruppo atorvastatina rispetto alla riduzione del 5,2% osservata nel gruppo pravastatina (p<0,0001).

I risultati dello studio sono stati ottenuti con la dose di 80 mg di atorvastatina e non possono quindi essere estrapolati ai dosaggi più bassi.

I profili di sicurezza e tollerabilità sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi di trattamento.

In questo studio, l'effetto ipolipemizzante aggressivo dell'atorvastatina sulla mortalità e morbilità cardiovascolare non è stata investigato. Pertanto, non è noto il significato clinico di questi risultati per immagini per la prevenzione primaria e secondaria di eventi cardiovascolari.

Pazienti pediatrici affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, seguito da una fase open-label, 187 ragazzi e ragazze post-menarca di età compresa tra i 10 e i 17 anni (età media 14,1 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH) o ipercolesterolemia grave, sono stati randomizzati in un gruppo con atorvastatina (n=140) o in un gruppo placebo (n=47) per 26 settimane; poi sono stati tutti trattati con atorvastatina per altre 26 settimane. I criteri di inclusione nello studio sono stati 1) un livello di colesterolo LDL basale $\geq 4,91$ mmol/l oppure 2) un colesterolo LDL basale $\geq 4,14$ mmol/l e un'anamnesi familiare positiva di ipercolesterolemia familiare o malattia cardiovascolare prematura documentata in un parente di primo o secondo grado. Il valore del colesterolo LDL medio basale era di 5,65 mmol/l (intervallo: 3,58-9,96 mmol/l) nel gruppo con atorvastatina rispetto a 5,95 mmol/l (intervallo: 4,14-8,39 mmol/l) del gruppo placebo. La dose di atorvastatina (una volta al giorno) era di 10 mg per le prime 4 settimane con un aumento di titolazione a 20 mg se il livello di colesterolo LDL era >3.36 mmol/l. Il numero di pazienti trattati con atorvastatina che hanno necessitato di un aumento di titolazione a 20 mg dopo la settimana 4 durante la fase in doppio cieco era di 80 pazienti (57,1%).

Durante la fase in doppio cieco di 26 settimane l'atorvastatina ha ridotto in maniera significativa i livelli plasmatici del colesterolo totale, del colesterolo LDL, dei trigliceridi e dell'apolipoproteina B (vedere tabella 1).

DOSAGGIO	N	Colesterolo totale	Colesterolo LDL	Colesterolo HDL	TG	apolipoproteina B
Placebo	47	-1,5	-0,4	-1,9	1,0	0,7
Atorvastatina	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0

Il valore medio raggiunto di colesterolo LDL è stato di 3,38 mmol/l (intervallo: 1,81-6,26 mmol/l) nel gruppo trattato con atorvastatina rispetto al 5,91 mmol/l (intervallo: 3,93-9,96 mmol/l) del gruppo placebo durante la fase in doppio cieco di 26 settimane.

In questo studio limitato e controllato, non si sono riscontrati effetti rilevabili sulla crescita o la maturazione sessuale nei ragazzi o sulla durata delle mestruazioni nelle ragazze. L'atorvastatina non è stata valutata in studi clinici controllati in pazienti in età pre-puberale o in pazienti al di sotto dei 10 anni di età. La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 20 mg non è stata valutata in studi controllati nei bambini. Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con atorvastatina nei bambini per la riduzione della morbilità e mortalità in età adulta.

Prevenzione della malattia cardiovascolare

L'effetto di atorvastatina sulla coronaropatia fatale e non fatale è stato valutato in uno studio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm), studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo. I pazienti erano ipertesi, di età compresa tra 40 e 79 anni, senza pregresso infarto del miocardio o trattamento per angina e con livelli di colesterolo totale (CT) $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 3 dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare: sesso maschile, età ≥ 55 anni, tabagismo, diabete, storia di coronaropatia in parente di primo grado, CT:HDL > 6 , vasculopatia periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, precedenti eventi cerebrovascolari, alterazioni specifiche all'ECG, proteinuria/albuminuria. Non tutti i pazienti inclusi presentavano un rischio elevato per un primo evento cardiovascolare.

I pazienti sono stati trattati con terapia antiipertensiva (regime a base di amlodipina o atenololo) ed atorvastatina 10 mg/die (n = 5.168) o placebo (n = 5.137).

L'effetto di atorvastatina sulla riduzione del rischio assoluto e relativo è il seguente:

Evento	Riduzione Rischio Relativo (%)	N. di Eventi (Atorvastatina vs. placebo)	Riduzione Rischio Assoluto ¹ (%)	p
CHD fatale e IM non fatale	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Eventi cardiovascolari totali e procedure di rivascularizzazione	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Eventi coronarici totali	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3,3 anni.

CHD = coronaropatia; IM = infarto del miocardio

La mortalità totale e la mortalità cardiovascolare non si sono ridotte significativamente (185 vs. 212 eventi, $p=0,17$ e 74 vs. 82 eventi, $p=0,51$). Nelle analisi di sottogruppo effettuate in base al sesso di appartenenza (81% uomini, 19% donne), è stato riscontrato un effetto positivo di atorvastatina negli uomini, ma non è stato possibile stabilirlo nelle donne, forse a causa delle basse percentuali di eventi nel sottogruppo delle donne. La mortalità totale e cardiovascolare sono state numericamente più elevate nelle donne (38 vs. 30 e 17 vs. 12), ma questo dato non era statisticamente significativo. Vi è stata una significativa interazione del trattamento a causa della terapia antiipertensiva al basale. L'endpoint primario (CHD fatale e IM non fatale) è stato ridotto significativamente dall'atorvastatina in pazienti trattati con amlodipina (HR 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), ma non in quelli trattati con atenololo (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

L'effetto dell'atorvastatina sulla cardiopatia fatale e non fatale è stato valutato anche in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, lo studio CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) condotto in pazienti con diabete di tipo 2 di età 40 - 75 anni, senza storia pregressa di patologia cardiovascolare e con colesterolo LDL $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) e trigliceridi $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano almeno 1 dei seguenti fattori di rischio: ipertensione, tabagismo in atto, retinopatia, microalbuminuria o macroalbuminuria.

I pazienti sono stati trattati con atorvastatina 10 mg/die ($n=1.428$) o con placebo ($n=1.410$) per un periodo di follow-up mediano di 3,9 anni.

L'effetto dell'atorvastatina sulla riduzione del rischio assoluto e relativo è il seguente:

Evento	Riduzione Rischio Relativo (%)	N. di Eventi (Atorvastatina vs. placebo)	Riduzione Rischio Assoluto ¹ (%)	p
Eventi cardiovascolari maggiori (IM acuto fatale e non-fatale, IM silente, decesso da CHD acuta, angina instabile, CABG, PTCA, rivascularizzazione, ictus)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
IM (IM acuto fatale e non-fatale, AMI, IM silente)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Ictus (fatale e non-fatale)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹Basata sulla differenza nelle frequenze degli eventi che si sono verificati nel periodo di follow-up mediano di 3,9 anni.

AMI = infarto acuto del miocardio; CABG = intervento di by-pass aortocoronarico; CHD = coronaropatia; IM = infarto del miocardio; PTCA = angioplastica coronarica transluminale per cutanea.

Non sono state osservate differenze nell'effetto del trattamento in relazione al sesso di appartenenza, all'età o al livello basale di colesterolo LDL.

È stata osservata una tendenza positiva del tasso di mortalità (82 decessi nel gruppo placebo vs. 61 decessi nel gruppo atorvastatina, $p=0,0592$).

Precedente ictus

Nel corso dello studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), sono stati valutati gli effetti di atorvastatina 80 mg una volta al giorno o placebo sull'ictus in 4731 pazienti che avevano avuto ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti e che non presentavano una storia di cardiopatia (CHD). Il 60% dei pazienti erano di sesso maschile di età compresa tra i 21 e 92 anni (età media 63) con un valore medio di colesterolo LDL pari a 3.4 mmol/L (133 mg/dL) all'inizio del trattamento. Il valore medio di colesterolo LDL era di 1,9 mmol/L (73 mg/dL) durante il trattamento con atorvastatina e di 3,3 mmol/L (129 mg/dL) durante il trattamento con placebo. Il follow-up mediano era di 4,9 anni.

Atorvastatina 80 mg ha ridotto il rischio dell'endpoint primario di ictus fatale o non fatale del 15% (HR 0,85; 95% IC, 0,72-1,00; p=0,05 o 0,84; 95% IC, 0,71-0,99; p=0,03 dopo aggiustamento di alcuni fattori basali) rispetto a placebo. La mortalità totale (da tutte le cause) è stata del 9,1% (216/2365) per atorvastatina rispetto all'8,9% (211/2366) del placebo.

Un'analisi post-hoc ha messo in evidenza che atorvastatina 80 mg ha ridotto l'incidenza di ictus ischemico (218/2365, 9,2% versus 274/2366, 11,6%, p=0,01) e ha aumentato l'incidenza di ictus emorragico (55/2365, 2,3% versus 33/2366, 1,4%, p=0,02) rispetto a placebo.

- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti con precedente ictus emorragico una volta arruolati nello studio (7/45 atorvastatina versus 2/48 placebo; HR 4,06; 95% IC, 0,84 – 19,57) e il rischio di ictus ischemico è stato simile per i due gruppi (3/45 atorvastatina versus 2/48 placebo; HR 1,64; 95% IC, 0,27 – 9,82).
- Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio e con precedente infarto lacunare (20/708 atorvastatina versus 4/701 placebo; HR 4,99; 95% IC, 1,71-14,61), ma in questi pazienti si è anche ridotto il rischio di ictus ischemico (79/708 atorvastatina versus 102/701 placebo; HR 0,76; 95% IC, 0,57-1,02). È possibile che il rischio totale di ictus sia maggiore nei pazienti con precedente infarto lacunare che assumono atorvastatina 80 mg una volta al giorno.

La mortalità totale (da tutte le cause) è stata del 15,6% (7/45) nel gruppo atorvastatina rispetto al 10,4% (5/48) del gruppo placebo nei pazienti con precedente ictus emorragico. La mortalità da tutte le cause è stata del 10,9% (77/708) per atorvastatina rispetto al 9,1% (64/701) per il placebo nel sottogruppo di pazienti con precedente infarto lacunare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'atorvastatina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale; le massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) si raggiungono entro 1-2 ore. L'entità dell'assorbimento è proporzionale alla dose di atorvastatina. La biodisponibilità di atorvastatina dopo la somministrazione delle compresse rivestite con film è pari al 95% - 99% rispetto a quella della soluzione orale di atorvastatina. La biodisponibilità assoluta dell'atorvastatina è circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibente la HMG-CoA riduttasi è circa il 30%. La bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica a livello della mucosa gastrointestinale e/o al metabolismo epatico di primo passaggio.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione dell'atorvastatina è approssimativamente 381 l. L'atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche per il 98% e più.

Metabolismo

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 a derivati orto- e para-idrossilati e a vari prodotti di beta-ossidazione. Oltre ad altre vie metaboliche, questi prodotti sono anche metabolizzati attraverso la glucuronidazione. *In vitro* l'inibizione della HMG-CoA riduttasi da parte dei metaboliti orto- e para-idrossilati è equivalente a quella dell'atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibitoria a carico della HMG-CoA riduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

Escrezione

L'atorvastatina è eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, non sembra che il medicinale sia sottoposto a un significativo ricircolo enteroepatico. Nell'uomo, l'emivita metabolica plasmatica media di atorvastatina è di circa 14 ore. L'emivita dell'attività inibente la HMG-CoA riduttasi è approssimativamente di 20 - 30 ore per effetto dei metaboliti attivi.

Speciali gruppi di pazienti:

- Anziani: le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nell'anziano sano sono più elevate di quelle del giovane adulto mentre gli effetti sui lipidi nel sangue sono simili nei due gruppi di età.
- Bambini e adolescenti: non sono disponibili dati di farmacocinetica nei bambini al di sotto dei 18 anni di età.
- Sesso di appartenenza: le concentrazioni di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nella donna differiscono da quelle dell'uomo (C_{max} circa 20% maggiore e AUC circa 10% minore). Queste differenze non sono apparse di alcun significato clinico, non avendo dato luogo a differenze clinicamente significative degli effetti sui lipidi tra uomini e donne.
- Insufficienza renale: l'insufficienza renale non influenza la concentrazione plasmatica né gli effetti ipolipemizzanti dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi.
- Insufficienza epatica: le concentrazioni plasmatiche dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi appaiono notevolmente aumentate (circa 16 volte la C_{max} e circa 11 volte la AUC) in pazienti con epatopatia alcolica cronica (Child-Pugh B).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'atorvastatina non è risultata cancerogena nel ratto. La dose massima impiegata è risultata 63 volte maggiore della dose massima prevista nell'uomo (80 mg/die) calcolata in base ai mg/kg di peso corporeo ed è risultata da 8 a 16 volte maggiore se calcolata sui valori di AUC (0 - 24 ore) determinati in base all'attività inibente totale.

In uno studio della durata di due anni nel topo, l'incidenza di adenomi epatocellulari nei maschi e di carcinomi epatocellulari nelle femmine è risultata aumentata alla dose massima impiegata. Questa dose è 250 volte maggiore della dose massima prevista nell'uomo calcolata in base ai mg/kg di peso corporeo.

L'esposizione sistemica dei topi è risultata da 6 a 11 volte maggiore se calcolata sulla AUC (0 - 24 ore).

L'atorvastatina non ha dimostrato potenziale mutageno o clastogenico in 4 test *in vitro*, con e senza attivazione metabolica, e in un test *in vivo*.

In studi nell'animale, l'atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità dei maschi a dosi fino a 175 mg/kg/die e delle femmine a dosi fino a 225 mg/kg/die, e non è stata teratogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Mannitolo

cellulosa microcristallina

crospovidone

sodio carbonato anidro

povidone K29-32
magnesio stearato.

Film di rivestimento:
Ipromellosa
titanio diossido (E171)
macrogol 6000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al.
Falcone per compresse bianco (HDPE) con essicante in gel di silice, chiuso con tappo a scatto (LDPE) e con un anello di sicurezza.

Confezioni:

Blister: 10, 28, 30, compresse rivestite con film.
Flacone: 500 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medis ehf.
Reykjavíkurvegur 78, 220 Hafnarfjörður
Islanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 040660019 - "10 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040660021 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040660033 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040660045 - "20 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040660058 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040660060 - "20 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040660072 - "40 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040660084 - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040660096 - "40 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister AL/AL
AIC n. 040660108 - "10 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 040660110 - "20 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 040660122 - "40 mg compresse rivestite con film" 500 compresse in contenitore HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO