

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

Atorstat 20mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Atorstat 40mg, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20mg ατορβαστατίνης ή 40mg ατορβαστατίνης. Για έκδοχα βλέπε κεφ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Atorstat ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαίτας 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 Ια και Ιβ κατά Fredrickson), όταν η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν.

Το Atorstat 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 του Atorstat θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική διαίτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το Atorstat.

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 Atorstat 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 <115 mg/dl) και ολικής χοληστερόλης <5mmol/l (ή <190mg/dl).

[Προσαρμογή από το άρθρο: “Prevention of coronary heart disease in clinical practice:

Recommendation of the Second joint task 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 Atorstat 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 Atorstat 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 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 επίδραση 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 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 αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα είναι 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι την ανεκτικότητα του ασθενούς. Τα δεδομένα ασφαλείας ως προς την ανάπτυξη σ' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών δεν έχουν αξιολογηθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Το Atorstat αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του, με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών του πλάσματος μεγαλύτερη από το 3-πλάσιο 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 προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Επίδραση στο ήπαρ

Οι ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται πριν 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 μέχρι ότου οι διαταραχές αποκατασταθούν. Αν μια αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη του 3 πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης του (Βλέπε 4.8 – Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Το Atorstat 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 αναγωγάσης, μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις, να επιδράσει στους σκελετικούς μυς και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια, που μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδομυόλυση, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια), 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 ραβδομυόλυσης. Στις καταστάσεις που ακολουθούν πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) πριν την έναρξη της θεραπείας με στατίνες:

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικής μυϊκής διαταραχής
- 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 ραβδομυόλυση.

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 την έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει έναρξη αυτής.

Προσδιορισμός της φωσφοκινάσης της κρεατίνης

Η φωσφοκινάση της κρεατίνης (CPK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιαδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CPK, γιατί αυτό

δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CPK, πριν την έναρξη της θεραπείας, είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου 5-7 ημέρες αργότερα για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Κατά τη 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 σε ≤ 5 ανώτατα φυσιολογικά όρια, 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) η 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, γεμφιβροζίλη, άλλες φμπράτες 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 αναγωγάσης, αυξάνεται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη, φιβράτες, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζόλων, 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 προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση).

Αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4: Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4. Αλληλεπίδραση μπορεί να συμβεί όταν το Atorstat χορηγείται μαζί με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης και κλαριθρομυκίνης, νεφαζοδόνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζόλων, 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 υπόστρωμα 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 P4503A4, συσχετίστηκε 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 40 mg 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, συσχετίστηκε 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 όρθο-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 (ατορβαστατίνη 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 P4503A4: Η επίδραση στο Atorstat των επαγωγικών ουσιών του κυτοχρώματος P4503A4 (π.χ ριφαμπικίνης ή φαινοϊνής) 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/φιβράτες: Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας, λόγω της ατορβαστατίνης, μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιβρατών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες *in vitro* η γεμφιβροζίλη αναστέλλει το μεταβολισμό της ατορβαστατίνης μέσω γλυκουρονιδίωσης. Αυτό πιθανότατα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε επίσης το 4.4–Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση).

Διγοξίνη: Όταν συγχορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης με 10mg ατορβαστατίνης οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα στη σταθεροποιημένη κατάσταση παρέμειναν αμετάβλητες. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της διγοξίνης αυξήθηκαν περίπου κατά 20% με 80mg ατορβαστατίνης ημερησίως. Η αλληλεπίδραση αυτή μπορεί να αποδοθεί στην αναστολή της μεταφορικής πρωτεΐνης που βρίσκεται στην κυτταρική μεμβράνη, της γλυκοπρωτεΐνης P. Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως.

Από του στόματος αντισυλληπτικά: Η συγχορήγηση Atorstat με ένα από του στόματος χορηγούμενο αντισυλληπτικό προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της νοραιθυδρόνης

και της αιθυλ-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 ατορβαστατίνη χορηγήθηκε και κολεστιπόλη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%). Ωστόσο, όταν η ατορβαστατίνη και η κολεστιπόλη συγχωρηγούνταν, η επίδραση τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φάρμακο δινόταν ξεχωριστά.

Αντιόξινα: Η συγχωρήγηση ενός αντιόξινου εναιωρήματος, που περιέχει υδροξείδιο του μαγνησίου και του αργιλίου με ατορβαστατίνη μείωσε τα επίπεδα της ατορβαστατίνης 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 συγχωρήγησης βαρφαρίνης και ατορβαστατίνης παρατηρήθηκε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος όμως επανήλθε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με ατορβαστατίνη. Πάντως, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρφαρίνη, όταν προστεθεί ατορβαστατίνη χρειάζονται στενή παρακολούθηση.

Φεναζόνη: Η συγχωρήγηση πολλαπλών δόσεων ατορβαστατίνης και φεναζόνης, επέδρασε ελάχιστα ή καθόλου στην κάθαρση της φεναζόνης.

Σιμετιδίνη: Σε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ ατορβαστατίνης και σιμετιδίνης δεν διαπιστώθηκαν αλληλεπιδράσεις.

Αμλοδιπίνη: Η συγχωρήγηση 80mg ατορβαστατίνης με 10mg αμλοδιπίνης δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Άλλες: Σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγχωρηγήθηκε ατορβαστατίνη με αντιυπερτασικά ή αντιδιαβητικά φάρμακα δε διαπιστώθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

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

Από μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι η χορήγηση αναστολεών 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 ατορβαστατίνη, σε δόσεις μεγαλύτερες των 20/mg/kg/ημερησίως, η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε.

Στους αρουραίους, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι ίδιες με αυτές στο γάλα. Κατά πόσον η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκρίνονται 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 ατορβαστατίνη 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 τη 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 (>1/1000, <1/100), σπάνιες (>1/10000, <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000).

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Συνήθεις: δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια.
Ασυνήθεις: ανορεξία, έμετος.

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος:

Ασυνήθεις: θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος:

Συνήθεις: αλλεργικές αντιδράσεις
Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Ενδοκρινικές διαταραχές:

Ασυνήθεις: αλωπεκία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα. Ψυχιατρικές:
Συνήθεις: αϋπνία.
Ασυνήθεις: αμνησία.

Διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος:

Συνήθεις: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησίες, υπαισθησία.
Ασυνήθεις: περιφερική νευροπάθεια.

Διαταραχές ήπατος – χολής:

Σπάνιες: ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος.

Δέρμα/Εξάρτηματα δέρματος:

Συνήθεις: δερματικό εξάνθημα, κνησμός.
Ασυνήθεις: κνίδωση.
Πολύ σπάνιες: αγγειοοίδημα, φυσαλιδώδη εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens–Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης).

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Ασυνήθεις: εμβοές. Μυοσκελετικές διαταραχές:
Συνήθεις: μυαλγία, αρθραλγία.
Ασυνήθεις: μυοπάθεια
Σπάνιες: μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση.

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος:

Ασυνήθεις: ανικανότητα.

Διαταραχές γενικά:

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

Ασυνήθεις: 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 δοσοεξαρτώμενη, 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 το 4.4 – Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση, επίδραση στους σκελετικούς μυς).

4.9 Υπερδοσολογία

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το Atorstat δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Αν αυτό συμβεί, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα όπως απαιτείται κατά περίπτωση. Θα πρέπει να παρακολουθείται η ηπατική λειτουργία και τα επίπεδα της CPK στο πλάσμα. Λόγω της εκτεταμένης δέσμευσης 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 υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανόμενης 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 τη VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχέων υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (LDL υποδοχείς).

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG–CoA αναγωγής και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ, και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων 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 υποδοχέων, 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, αποδείχτηκε ότι ελαττώνει τη συγκέντρωση της ολικής – C (30%- 46%), της LDL-C (41-61%), της απολιποπρωτεΐνης B (34-50%) και των τριγλυκεριδίων (14-33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις των HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης A1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανόμενων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει διαπιστωθεί ότι η ελάττωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης B 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 τους 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 ασθενών 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 τη μελέτη.

Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,04 mmol/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 B 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 μια μέση μείωση της C-Αντιδρώσα 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 δόση για 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 διαθεσιμότητα της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρσή της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σ' αυτήν ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης δόσους.

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 παραϋδροξυ-λιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξείδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών, τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. In vitro, η αναστολή της HMG–CoA αναγωγής από τους όρθο- και παραϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της ανασταλτικής επίδρασης επί της κυκλοφορούσας HMG–CoA αναγωγής 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 αναγωγή 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 μεταβολιτών της σε γυναίκες διαφέρουν (περίπου 20% υψηλότερη η C_{max} και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία και κατά συνέπεια, μεταξύ των 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 περίπου 11 φορές η AUC).

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

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 υπατοκυτταρικού 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 1 in vitro μελέτη. Σε πειραματόζωα η χορήγηση μέχρι 175mg/kg/ημέρα στα άρρενα και μέχρι 225 mg/kg/ημέρα στα θήλεα, δεν επηρέασε τη γονιμότητά τους, ενώ δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα

Lactose anhydrous,
Croscarmellose Sodium,
Magnesium Stearate.

Σύνθεση επικάλυψης:
Hypromellose 15CPS,
Titanium Dioxide E171,
Polyethylene Glycol 6000

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη.
Φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε κυψέλες από PVC-Aluminum, PVDC-Aluminum & Aluminum-Aluminum Blisters σε συσκευασίες των 14 ή 30 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/ χειρισμού

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες οδηγίες.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

SPECIFAR ABEE

28^{ης} Οκτωβρίου 1

Αγία Βαρβάρα

12351, Αθήνα

Ελλάδα

Τηλ: 210 5401500

E-mail: info@specifar.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Atorstat 20mg: 73772/ 19-10-2006

Atorstat 40mg: 28199/ 19-10-2006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

06-07-2005

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 13-

Οκτώβριος 2006