

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΑΤΡΟΒΙΤΑ®

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Atrovita®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΜΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει
10 mg ατορβαστατίνης [ως atorvastatin-calcium (trihydrate)] ή
20 mg ατορβαστατίνης [ως atorvastatin-calcium (trihydrate)] ή
40 mg ατορβαστατίνης [ως atorvastatin-calcium (trihydrate)] ή
80 mg ατορβαστατίνης [ως atorvastatin-calcium (trihydrate)]
Για έκδοχα βλέπε το κφρ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
Λευκά ελλειψοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο τον αριθμό «10» στη μια πλευρά και τον κωδικό «PD 155» στην άλλη.
Λευκά ελλειψοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο τον αριθμό «20» στη μια πλευρά και τον κωδικό «PD 156» στην άλλη.
Λευκά ελλειψοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο τον αριθμό «40» στη μια πλευρά και τον κωδικό «PD 157» στην άλλη.
Λευκά ελλειψοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο τον αριθμό «80» στη μια πλευρά και τον κωδικό «PD 158» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Atrovita® ενδείκνυται ως συμπλήρωμα 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 ΙΙα και ΙΙβ κατά Fredrickson), όταν η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν.

Το Atrovita® 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 αφάρεση) ή όταν οι θεραπευτικές αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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 10 mg μια φορά την ημέρα. Τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιάστημα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80 mg μια 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 <3 mmol/l (ή <115 mg/dl) και ολικής χοληστερόλης <5 mmol/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 10 mg Atrovita® 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.

Ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμία

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

Ομόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμία

Σε μια μελέτη παραγοντικής χορήγησης (Compassionate-use study) σε 64 ασθενείς υπήρξαν διαθέσιμα πληροφορία 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 80 mg ημερησίως. Η δοσολογία της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι 10 έως 80 mg ημερησίως. Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται σ' αυτούς ως συμπλήρωμα σε άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες (π.χ. LDL αφάρεση) ή όταν οι θεραπευτικές αυτές δεν είναι διαθέσιμες.

Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει της 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 σ' ένα μικρό αριθμό ασθενών (ηλικίας 4-17 ετών) με σοβαρές δυσλιπιδαιμίες, όπως η ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία σε αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα είναι 10 mg ατορβαστατίνης ημερησίως, σύμφωνα με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενούς. Τα δεδομένα ασφαλείας ως προς την ανάπτυξη σ' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών δεν έχουν αξιολογηθεί.

4.3 Αντενδείξεις

Το Atrovita® αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του, με ενεργό ηπατική νόσο ή ανεξήγητη, επιμεινόμενη αύξηση των τρανσαμινασών του πλάσματος μεγαλύτερη από το 3-πλάσιο των ανώτατων φυσιολογικών ορίων, με μωπάθεια, 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

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 μια αύξηση των τιμών των τρανσαμινασών μεγαλύτερη του 3πλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών τιμών επμένει συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησης και (Βλέπε το 4.8 – Ανεπιθύμητες ενέργειες).

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

Επίδραση στους σκελετικούς μύς

Η ατορβαστατίνη, όπως και άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις, να επηρεάσει στους σκελετικούς μύς και να προκαλέσει μυαλγία, μωστίδια και μωπάθεια, 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), μωσφαριναιμία και μωσφαρινουρία, 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 σπιντιές:

- 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 χορήγηση μιας τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομυόλυση.
- Σ' αυτές τις καταστάσεις θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σε σχέση με το πιθανό όφελος της θε-

ραπείας και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικά αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει έναρξη αυτής.

Προσομοίωση της φωσφοκινάσης της κρεατίνης

Η φωσφοκινάση της κρεατίνης (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 της θεραπείας, είναι σημαντικά αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πρέπει να προσδιορίζεται εκ νέου 5 έως 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 σημαντικά 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 <5 x 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 σημειθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CPK (> 10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή εάν διαγνωσθεί η ύπαρξη υπονία ραβδομυόλυσης.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων

Ο κίνδυνος της μωπάθειας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, αυξάνεται όταν χορηγούνται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη, φιβράτες, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης, αντιμικητιασικά της ομάδας των αζολών, νιασίνη και σε σπάνιες περιπτώσεις, οδηγίες σε ραβδομυόλυση με δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της μωσφαρινουρίας. 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 κυτοχρώμα P450 3A4. Αλληλεπίδραση μπορεί να συμβεί όταν το Atrovita® χορηγείται μαζί με αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, μακρολίδες, συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης και κλαριθρομυκίνης, νεφροδόνης, αντιμικητιασικά 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 συγχρήγηση ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με ερυθρομυκίνη (500 mg τέσσερις φορές ημερησίως) ή ατορβαστατίνης 10 mg άπαξ ημερησίως με κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές ημερησίως), που αποτελούν γνωστούς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4, συστέθηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Η κλαριθρομυκίνη προκάλεσε αύξηση στη Cmax και AUC της ατορβαστατίνης κατά 56% και 80% αντίστοιχα.

Ιτρακοναζόλη: Η ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg και ιτρακοναζόλης 200 mg 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/μ συστέθηκε με αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα.

Χυμός γκρεϊφουίτ: 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 γκρεϊφουίτ 240 ml, 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 γκρεϊφουίτ (περισσότερο από 1,2 l 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 αναγωγάσης κατά 1,3 φορές. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρεϊφουίτ και ατορβαστατίνης.

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

Άλλες ταυτόχρονες θεραπείες:

Γεμφιβροζόλη/φιβράτες: Ο κίνδυνος εμφάνισης μωπάθειας, λόγω της ατορβαστατίνης, μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιβράτων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα από μελέτες in vitro η γεμφιβροζόλη αναστέλλει το μεταβολισμό της ατορβαστατίνης μέσω γλυκοσυδίων. Αυτό πιθανότατα οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε το 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χορήγηση).

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

Από το στόματος αντισυλληπτικά: Η συγχρήγηση Atrovita® με ένα από του στόματος αντισυλληπτικό αντιουλιπτικό προκάλεσε αύξηση των συγκεντρώσεων της ορυσθινδρόνης και της αιθινυλ-οιστραδιόλης στο πλάσμα. Οι αυξήσεις αυτές των συγκεντρώσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή του δοσολογικού σχήματος των από του στόματος αντισυλληπτικών.

Κολεστυπόλη: Όταν μαζί με Atrovita® χορηγήθηκε και κολεστυπόλη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (περίπου κατά 25%). Ωστόσο όταν το Atrovita® και η κολεστυπόλη συγχρηγήθηκαν, η επίδρασή τους στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι όταν κάθε φάρμακο δινόταν ξεχωριστά.

Αντιόξινα: Η συγχρήγηση ενός αντιόξινου εναερίωματος που περιέχει υδροξείδιο του μαγνησίου και του αργιλίου με Atrovita® 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 συγχρηγήσης βαρφαρίνης και Atrovita® παρατηρήθηκε μικρή μείωση του χρόνου προθρομβίνης, ο οποίος όμως επατήθηκε στο φυσιολογικό εντός 15 ημερών θεραπείας με Atrovita®. Πάντως, οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρφαρίνη, όταν προστεθεί χρειάζονται στενή παρακολούθηση.

Φεναζόνη: Η συγχρήγηση πολλαπλών δόσεων Atrovita® και φεναζόνης, επέδρασε ελάχιστα ή καθόλου στην κάθαρση της φεναζόνης.

Σιπιδίνη: Σε μελέτη αλληλεπιδράσεων μεταξύ Atrovita® και σιπιδίνης δεν διαπιστώθηκαν αλληλεπιδράσεις.

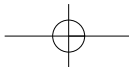
Αμιλοδιπίνη: Η συγχρήγηση 80 mg ατορβαστατίνης με 10 mg αμιλοδιπίνης δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Άλλες: Σε κλινικές μελέτες, στις οποίες συγχρηγήθηκε Atrovita® με αντιπεπτασικά ή αντιδιαβητικά φάρμακα δεν διαπιστώθηκαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το Atrovita® 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 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 μητρών 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 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 Atrovita® θα παρουσιάσουν ελάττωση της ικανότητάς τους να οδηγούν ή να χειρίζονται επικινδύνους 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 στο Atrovita®. 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 το Atrovita®.

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), πολύ σπάνιες (<1/10000).

Γαστρεντερικές διαταραχές:

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

Ασυνήθως: ανορεξία, έμετος

Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος:

Ασυνήθως: θρομβοκυτοπενία.

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος:

Συχνή: αλλεργικές αντιδράσεις

Πολύ σπάνιες: αναφυλακτικές αντιδράσεις

Ενδοκρινικές διαταραχές:

Ασυνήθως: αλωπεκία, υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα

Ψυχιατρικές:

Συχνή: απνία

Ασυνήθως: αμηνόρρα

Διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος:

Συχνή: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθήσεις, υπαισθησία

Ασυνήθως: περιφερική νευροπάθεια

Διαταραχές ήπατος – χολής:

Σπάνιες: ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος

Δέρμα/Εξαρτήματα δέρματος:

Συχνή: δερματικό εξάνθημα, κνησμός

Ασυνήθως: κνίδωση

Πολύ σπάνιες: αγγειοοίδημα, φυσαλλιδώδη εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθρήματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης).

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου:

Ασυνήθως: εμβοές

Μυοσκελετικές διαταραχές:

Συχνή: μυαλγία, αρθραλγία

Ασυνήθως: μυοπάθεια

Σπάνιες: μυοσίτιδα, ραβδομυόλυση

Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος:

Ασυνήθως: ανικανότητα

Διαταραχές γενικά:

Συχνή: εξασθένιση, θωρακικό άλγος, οσφυαλγία, περιφερικό οίδημα

Ασυνήθως: κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους

Παρακλινικές εξετάσεις:

Σε ασθενείς που έπαιρναν Atrovita® παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινάσεων, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Η αύξηση αυτή ήταν συνήθως μικρή, παροδική, και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν Atrovita®, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινάσεων 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 και ανώτατα φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που έλαβαν Atrovita®, ποσοστό που είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Επίπεδο 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 0,4% των ασθενών υπό θεραπεία με Atrovita® (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 Atrovita® 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 αναγωγάσης (κωδικός ATC C10AA05).

Η ατορβαστατίνη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθύλ-γλουταρυλ-συνεζύμου Α σε μεβλολονικό οξύ, πρόδρομο 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 τη VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχών υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (LDL υποδοχείς).

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγάση 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 μια ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη ελαττώνει αποτελεσματικά την LDL-C σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστεραιμία, μια ομάδα ασθενών που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα υπολιπιδαιμικά φάρμακα.

Η ατορβαστατίνη, σε μια 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 είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστεραιμία σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστεραιμίας και σε μερική 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.

Αθροισκλήρωση

Στη μελέτη "Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering" (Reversal), αξιολογήθηκε με ενδοαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά τη διάρκεια στεφανιογραφίας, η επίδραση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη 80 mg και συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40 mg στην στεφανιαία αθηροσκληρίωση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σ' αυτή την υποχαιοποίηση, διπλά-τupλή, 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 αθηροσκληρίωση. 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). Συγκριζόμενη με την πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα της ατορβαστατίνης ήταν στατιστικά 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 σ' αυτή τη μελέτη.

Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, η LDL-C ελατώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,04 mmol/L+0,8 (78,9 mg/dL+30) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/L + 0,7 (150 mg/dL + 28) και στην

ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη η LDL-C ελατώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,85 mmol/L + 0,7 (110 mg/dL + 28) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/L + 0,7 (150 mg/dL + 28) (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 σημαντική). Υπήρξε μια 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 δόσολογία των 80 mg. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να επεκταθούν σε χαμηλότερες δόσεις. Το 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 υμένα 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 αναγωγάση είναι περίπου 30%. Η χαμηλή διαθεσιμότητα της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρση της στο γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σ' αυτήν ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανάλυση: Ο μέσος όγκος κατανάλωσης της ατορβαστατίνης είναι περίπου 381 l. Η ατορβαστατίνη συνδέεται σε ποσοστό >98% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μεταβολισμός: Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κύτταρο P450 3A4 σε όρθο- και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξείδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονίδωσης. 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.

Απεκκρίση: Η ατορβαστατίνη, μετά τον ηπατικό ή/και τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, απομακρύνεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, το φάρμακο δεν υποκείται σε σημαντική εντεροεπιτακτική 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 νεότερων 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 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 συσσωρευμένη δόση σε ανθρώπους (80 mg/ημέρα) με βάση τη χρησιμοποιούμενη 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 μια 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 συσσωρευμένη δόση σε ανθρώπους, με βάση τη χρησιμοποιούμενη 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 μεταλλοεξογόνο ή μωτικό δυναμικό σε 4 in vitro δοκιμασίες με και χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση και σε 1 in vivo μελέτη. Σε πειραματόζωα η χορήγηση μέχρι 175 mg/kg/ημέρα στα άρρενα και μέχρι 255 mg/kg/ημέρα στα θήλεα, δεν επηρέασε τη γονιμότητά τους, ενώ δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Έκδοχα:

Calcium carbonate, Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Crosscarmellose sodium, Polysorbate 80, Hyprollose, Magnesium stearate, Talc, coating material opadry white YS-1-7040 (σύνθεση opadry white % w/w: hypromellose, macrogol, titanium dioxide E 171, Cl 77891, Talc).

6.2 Αναμεικτώσιμους:

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής:

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤25°C

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:

1) Atrovita® 10mg:

- κουτί που περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10mg σε blister (BLIST 1x7)
- κουτί που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10mg σε blister (BLIST 2x7)
- κουτί που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10mg σε blister (BLIST 4x7)
- κουτί που περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10mg σε blister (BLIST 8x7)
- κουτί που περιέχει 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10mg σε blister (BLIST 14x7)

1) Atrovita® 20mg:

- κουτί που περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 20mg σε blister (BLIST 1x7)
- κουτί που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 20mg σε blister (BLIST 2x7)
- κουτί που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 20mg σε blister (BLIST 4x7)
- κουτί που περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 20mg σε blister (BLIST 8x7)
- κουτί που περιέχει 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 20mg σε blister (BLIST 14x7)

1) Atrovita® 40mg:

- κουτί που περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 40mg σε blister (BLIST 1x7)
- κουτί που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 40mg σε blister (BLIST 2x7)
- κουτί που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 40mg σε blister (BLIST 4x7)
- κουτί που περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 40mg σε blister (BLIST 8x7)
- κουτί που περιέχει 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 40mg σε blister (BLIST 14x7)

1) Atrovita® 80mg:

- κουτί που περιέχει 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 80mg σε blister (BLIST 1x7)
- κουτί που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 80mg σε blister (BLIST 2x7)
- κουτί που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 80mg σε blister (BLIST 4x7)
- κουτί που περιέχει 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 80mg σε blister (BLIST 8x7)
- κουτί που περιέχει 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 80mg σε blister (BLIST 14x7)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού: Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες οδηγίες

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΔΕΙΞΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

PROTON PHARMA A.E. ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ,
Αχαΐας 4 και Τροϊζίνιας 145 64 Ν. Κηφισιά, Αττικής, Τηλ.: 210-6254175, Fax: 210-6254190,
e-mail: proton@protonpharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΙΞΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

- Atrovita® 10mg: 21575/3-4-2008
- Atrovita® 20mg: 21576/3-4-2008
- Atrovita® 40mg: 21577/3-4-2008
- Atrovita® 80mg: 21578/3-4-2008

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

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

