

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

**HOLISTEN 10, 20, 40, 80 mg/tab**  
**Atorvastatin Calcium trihydrate**

### 1. ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

**1.1 Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος:** HOLISTEN

**1.2 Σύνθεση: Δραστική ουσία:** Atorvastatin Calcium trihydrate

**Έκδοχα:** Calcium carbonate, Cellulose microcrystalline, Lactose monohydrate, Croscarmellose sodium, polysorbate 80, Hyprollose, Magnesium stearate. **Σύνθεση επικάλυψης:** Hypromellose, titanium dioxide, talc. **Γυαλιστικό:** Carnauba wax.

**1.3 Φαρμακοτεχνική μορφή:** Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

**1.4 Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία:** Κάθε δισκίο περιέχει 10mg ή 20mg ή 40mg ή 80mg atorβαστατίνης (ως atorvastatin calcium trihydrate).

**1.5 Περιγραφή – Συσκευασία:** Τα δισκία HOLISTEN συσκευάζονται σε blister και σε κουτί των 14 δισκίων (Bt x 2 Blisters x 7 tabs).

**1.6 Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία:** Αντιλιπιδαιμικό.

**1.7 Υπεύθυνος Κυκλοφορίας-Παρασκευαστής:** DEMO ABEE, Βιομηχανία Φαρμάκων, 21<sup>ο</sup> χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας 145 68 Κρουονέρι, Αθήνα, Τηλ.: 210 81 61 802, Fax: 210 81 61 587

### 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

**2.1 Γενικές Πληροφορίες:** Το HOLISTEN ανήκει στην ομάδα των φαρμάκων που ελαττώνουν τα αυξημένα λιπίδια του αίματος.

**2.2 Ενδείξεις:** Το HOLISTEN ενδείκνυται ως συμπλήρωμα της διαίτας για τη μείωση των αυξημένων επιπέδων ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης Β και των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, όπως η ετερόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία και η συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία (τύπος ΙΙα και ΙΙβ κατά Fredrickson), όταν η διαίτα και τα άλλα μη φαρμακολογικά μέτρα δεν επαρκούν. Το HOLISTEN 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.

**2.3 Αντενδείξεις:** Το HOLISTEN 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 3πλάσιο των ανωτάτων φυσιολογικών ορίων, με μυοπάθεια, κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δε χρησιμοποιούν τα κατάλληλα αντισυλληπτικά μέσα.

#### 2.4 Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

##### 2.4.1 Γενικά:

**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 ανωτάτων φυσιολογικών ορίων επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της χορήγησής του. Το HOLISTEN πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες οινοπνεύματος ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

**Επίδραση στους σκελετικούς μύς:** Η atorβαστατίνη, όπως και οι άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να επιδράσει στους σκελετικούς μύς και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια, που μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδομύωση, μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από πολύ αυξημένα επίπεδα της φωσφοκινάσης της κρεατίνης-CPK (10 φορές μεγαλύτερα των ανώτατων φυσιολογικών ορίων), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

##### Πριν την έναρξη της θεραπείας:

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

-Νεφρική ανεπάρκεια

-Υποθυροειδισμός

-Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικότητας με στατίνη ή φιμπράτη

-Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή όταν καταναλώνονται μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος

-Σε ηλικιωμένους (ηλικίας >70 ετών) η χρησιμότητα μια τέτοιας μέτρησης πρέπει να εξετάζεται με βάση την ύπαρξη άλλων παραγόντων που προδιαθέτουν για ραβδομύωση

Σε αυτές τις καταστάσεις θα πρέπει να σταθμίζεται ο κίνδυνος σε σχέση με το πιθανό όφελος της θεραπείας και συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Εάν τα επίπεδα της CPK είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) πριν από την έναρξη της θεραπείας δεν πρέπει να γίνει έναρξη αυτής.

**Προσδιορισμός της φωσφοκινάσης της 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 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 atorβαστατίνη, πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα της CPK. Εάν διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα

είναι σημαντικώς αυξημένα (>5 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια) η θεραπεία θα πρέπει να σταματήσει.

-Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν καθημερινές διαταραχές, ακόμα και αν τα επίπεδα της CPK είναι αυξημένα σε  $\leq 5$  φορές τα 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 τη χορήγηση μιας άλλης στατίνης στη χαμηλότερη δόση και υπό στενό έλεγχο.

-Η ατορβαστατίνη πρέπει να διακοπεί εάν σημειωθούν κλινικά σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της CPK (>10 φορές τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) ή εάν διαγνωστεί 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 φιμπράτες ή αναστολείς της HIV πρωτεάσης (Βλέπε το 2.5 –Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης και το 2.8 –Ανεπιθύμητες ενέργειες)

**2.4.2 Ηλικιωμένοι:** 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.

**2.4.3 Κύηση-Γαλουχία:** Το HOLISTEN αντενδείκνυται στην κύηση και το θηλασμό. Οι γυναίκες που παίρνουν το φάρμακο και βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης. Η ασφάλεια της ατορβαστατίνης κατά την κύηση και το θηλασμό δεν έχει αποδειχτεί.

**2.4.4 Παιδιά:** Η παιδιατρική χρήση πρέπει να συνιστάται μόνο από τους ειδικούς. Η εμπειρία στα παιδιά είναι περιορισμένη σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (ηλικίας 4-17 ετών) με σοβαρές δυσλιπιδαιμίες, όπως η ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία (Βλέπε 2.6 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης).

**2.4.5 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Δεν έχει αναφερθεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που να συνηγορεί ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν HOLISTEN θα παρουσιάσουν ελάττωση της ικανότητας τους να οδηγούν ή να χειρίζονται επικίνδυνα μηχανήματα.

**2.4.6 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα:** Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα (λακτόζη), επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **2.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:**

Ο κίνδυνος της μυοπάθειας, στη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, αυξάνεται όταν χορηγείται ταυτόχρονα κυκλοσπορίνη, φιβράτες, μακρολίδες συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών ή νιασίνη. Σε σπάνιες περιπτώσεις η μυοπάθεια οδήγησε σε ραβδομυόλυση με δευτεροπαθή νεφρική ανεπάρκεια, λόγω της μυοσφαιρινουρίας.

Επειδή έχουν παρατηρηθεί αλληλεπιδράσεις σε συγχορήγηση του HOLISTEN με κυκλοσπορίνη, μακρολίδες συμπεριλαμβανομένης της ερυθρομυκίνης και της κλαριθρομυκίνης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, συμπεριλαμβανομένης της ιτρακοναζόλης, νιασίνη, αναστολείς της HIV πρωτεάσης, γεμφιβροζίλη/φιβράτες, διγοξίνη, από του στόματος αντισυλληπτικά, κολεσιτιπόλη, αντιόξινα, βαρφαρίνη, αναστολείς της γλυκοπρωτεΐνης P (π.χ. κυκλοσπορίνη), πρέπει να ενημερωσετε το γιατρό σας αν παίρνετε κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται βαρβαρίνη, όταν προστεθεί HOLISTEN, χρειάζονται στενή παρακολούθηση. Πιθανή αλληλεπίδραση με αντιαρρυθμικά τάξης III συμπεριλαμβανομένης της αμιωδαρόνης. Σε συγχορήγησης του με αντιυπερτασικά ή υπογλυκαιμικά φάρμακα, αμλοδιπίνη, φεναζόνη και σιμετιδίνη δε διαπιστώθηκε αλληλεπίδραση. Δε συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ (grapefruit) και ατορβαστατίνης.

## **2.6 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:**

Ο ασθενής πριν από τη χρήση του HOLISTEN θα πρέπει να ακολουθήσει μια σταθερή υπολιπιδαιμική διαίτα, την οποία και θα συνεχίσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας του με το HOLISTEN.

Η συνήθης αρχική δόση είναι 10 mg μια φορά την ημέρα. Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται με βάση τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τους στόχους της θεραπείας και την ανταπόκριση του ασθενούς. Τροποποίηση της δοσολογίας πρέπει να γίνεται ανά μεσοδιαστήματα 4 εβδομάδων ή μεγαλύτερα. Η μέγιστη δόση είναι 80mg μια φορά την ημέρα. Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται εφάπαξ και μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, με το φαγητό ή με άδειο στομάχι.

### Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και συνδυασμένη (μεικτή) υπερλιπιδαιμία:

Η πλειονότητα των ασθενών ελέγχεται με χορήγηση 10mg 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 HOLISTEN ημερησίως. Οι δόσεις να εξατομικεύονται και να τροποποιούνται κάθε 4 εβδομάδες έως 40mg ημερησίως. Στη συνέχεια η δοσολογία αυξάνεται στη μέγιστη τιμή των 80mg ημερησίως ή χορηγούνται 40mg HOLISTEN μια φορά την ημέρα, σε συνδυασμό με κάποια ρητίνη ανταλλαγής ιόντων.

### Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία:

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

### Παιδιά:

Η παιδιατρική χρήση πρέπει να συνιστάται μόνο από τους ειδικούς. Η εμπειρία στα παιδιά

είναι περιορισμένη σε ένα μικρό αριθμό ασθενών (ηλικίας 4-17 ετών) με σοβαρές δυσλιπιδαιμικές, όπως η ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία σε αυτήν την πληθυσμιακή ομάδα είναι 10mg. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι 80mg ημερησίως, σύμφωνα με την ανταπόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενούς. Τα δεδομένα ασφαλείας ως προς την ανάπτυξη, σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, δεν έχουν αξιολογηθεί.

#### Ηλικιωμένοι:

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.

#### Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:

Δεν χρειάζεται τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος.

### **2.7 Υπερδοσολογία - Αντιμετώπιση:**

Για τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας από το HOLISTEN δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Αν αυτό συμβεί, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν τα κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα, όπως απαιτείται κατά περίπτωση. Χρειάζεται εκτίμηση των λειτουργικών δοκιμασιών του ήπατος και των επιπέδων της CPK. Η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

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

Παρακάτω αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, καθώς και κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με το φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ανάλογα με τη συχνότητα εμφάνισής τους σε: συνήθεις (>1/100, <1/10), ασυνήθεις (>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

**Ασυνήθεις:** περιφερική νευροπάθεια

#### **Διαταραχές ήπατος -χολής:**

**Σπάνιες:** ηπατίτιδα, χολοστατικός ίκτερος

#### **Δέρμα/Εξαρτήματα δέρματος:**

**Συνήθεις:** δερματικό εξάνθημα, κνησμός

**Ασυνήθεις:** κνίδωση

**Πολύ σπάνιες:** αγγειοοίδημα, φυσαλιδώδη εξανθήματα (συμπεριλαμβανομένων του πολύμορφου ερυθρίματος, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης)

#### **Μυοσκελετικές Διαταραχές:**

**Συνήθεις:** μυαλγία, αρθραλγία

**Ασυνήθεις:** μυοπάθεια

**Σπάνιες:** μυοσίτιδα, ραβδομύωση

#### **Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος:**

**Ασυνήθεις:** ανικανότητα

#### **Διαταραχές γενικά:**

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

**Ασυνήθεις:** κακουχία, αύξηση σωματικού βάρους

**Στοιχεία από κλινικές μελέτες:** Σε ασθενείς που έπαιρναν HOLISTEN παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών, γεγονός που συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Η αύξηση αυτή συνήθως ήταν μικρή, παροδική και δεν χρειάστηκε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έπαιρναν HOLISTEN, κλινικά σημαντική αύξηση των τρανσαμινασών του ορού (τρεις φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 0,8%. Η αύξηση αυτή, ήταν δόσοεξαρτώμενη, σε όλους δε τους ασθενείς ήταν αναστρέψιμη. Επίπεδα της CPK μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανωτάτων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 2,5% των ασθενών που λάμβαναν HOLISTEN 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 HOLISTEN.

### **2.9 Τι πρέπει να γνωρίζετε στην περίπτωση που παραλείψετε να πάρετε μία δόση:**

Εάν παραλείψετε μια δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατό. Εάν ωστόσο, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε

κανονικά τη θεραπεία.

**2.10 Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:** Αναγράφεται στην εξωτερική και εσωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

**2.11 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:**  
Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία <25° C.

**2.12 Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του φύλλου οδηγιών:** Φεβρουάριος 2007.

### **3. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

- Το φάρμακο αυτό σας το έγραψε ο γιατρός σας μόνο για το συγκεκριμένο ιατρικό σας πρόβλημα. Δε θα πρέπει να το δίνετε σε άλλα άτομα ή να το χρησιμοποιείτε για κάποια άλλη πάθηση, χωρίς προηγουμένως να έχετε συμβουλευθεί το γιατρό σας.
- Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανισθεί κάποιο πρόβλημα με το φάρμακο, ενημερώστε το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε ερωτηματικά για το ιατρικό σας πρόβλημα μη διστάσετε να ζητήσετε τις πληροφορίες αυτές από το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας.
- Για να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές το φάρμακο που σας χορηγήθηκε θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες που σας δόθηκαν.
- Για την ασφάλειά σας και την υγεία σας είναι απαραίτητο να διαβάσετε με προσοχή κάθε πληροφορία που αφορά το φάρμακο που σας χορηγήθηκε.
- Να μη διατηρείτε τα φάρμακα σε ερμάρια του λουτρού, διότι η ζέστη και η υγρασία μπορεί να αλλοιώσουν το φάρμακο και να το καταστήσουν επιβλαβές για την υγεία σας.
- Να μην κρατάτε φάρμακα που δεν χρειάζεστε πλέον ή που έχουν ήδη λήξει.
- Για μεγαλύτερη ασφάλεια κρατάτε όλα τα φάρμακα σε ασφαλές μέρος μακριά από τα παιδιά. \_

### **4. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ**

Το φάρμακο χορηγείται με ιατρική συνταγή.