

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EXTROTAN 10 mg/10 mg kietosios kapsulės
EXTROTAN 20 mg/10 mg kietosios kapsulės
EXTROTAN 40 mg/10 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

EXTROTAN 10 mg/10 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu) ir 10 mg ezetimibo.

EXTROTAN 20 mg/10 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu) ir 10 mg ezetimibo.

EXTROTAN 40 mg/10 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu) ir 10 mg ezetimibo.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

EXTROTAN 10 mg/10 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra 13 mg sacharozės.

EXTROTAN 20 mg/10 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra 26 mg sacharozės.

EXTROTAN 40 mg/10 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra 51,5 mg sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietosios kapsulės

EXTROTAN 10 mg/10 mg kietosios kapsulės

Nepažymėta savaimė užsidaranti 0 dydžio kietoji želatininė kapsulė, kurios dangtelis yra karamelės spalvos ir korpusas yra geltonos spalvos. Kapsulė yra užpildyta granulėmis ir viena tablete.

EXTROTAN 20 mg/10 mg kietosios kapsulės

Nepažymėta savaimė užsidaranti 0 dydžio kietoji želatininė kapsulė, kurios dangtelis yra rausvai rudos spalvos ir korpusas yra geltonos spalvos. Kapsulė yra užpildyta granulėmis ir viena tablete.

EXTROTAN 40 mg/10 mg kietosios kapsulės

Nepažymėta savaimė užsidaranti 0 dydžio kietoji želatininė kapsulė, kurios dangtelis yra tamsiai rudos spalvos ir korpusas yra geltonos spalvos. Kapsulė yra užpildyta granulėmis ir viena tablete.

Kapsulės užpildas

Atorvastatino greito atpalaidavimo granulės:

Sferoido formos granulės

Ezetimibo 10 mg tabletė:

Viena apvali, plokščia tabletė nuožulniais kraštais, vienoje pusėje įspausta stilizuota „E“, o kitoje pusėje – „612“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

EXTROTAN kietosios kapsulės skirtos vartoti pakeičiamajam pirminės hipercholesterolemijos gydymui papildant dietą suaugusiesiems, kurių būklė tinkamai kontroliuojama kartu vartojamomis atskiromis medžiagomis tokiomis pačiomis dozėmis, kokios yra fiksuotų dozių derinyje.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pacientas turi laikytis tinkamos lipidų kiekį mažinančios dietos ir ją tęsti gydymo šiuo vaistiniu preparatu metu.

Rekomenduojama paros dozė yra viena atitinkamo stiprumo kapsulė, kuri yra vartojama pavalgius ar nevalgius.

EXTROTAN netinka pradiniam gydymui. Pradėti gydymą ar keisti dozę (jei reikia) galima tik vartojant atskirų veikliųjų medžiagų, o nustačius tinkamas dozes, jei įmanoma, gydymą galima pakeisti atitinkamo stiprumo fiksuotos dozės deriniu.

Vartojimas kartu su tulžies rūgštis surišančiomis medžiagomis

Šį vaistinį preparatą reikia vartoti arba likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki tulžies rūgštis surišančių medžiagų vartojimo, arba po jų vartojimo praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Jei pacientas kartu su EXTROTAN vartoja antivirusinių vaistinių preparatų elbasviro/grazopreviro nuo hepatito C ar letermoviro citomegaloviruso infekcijos profilaktikai, su šiuo vaistiniu preparatu suvartojama atorvastatino paros dozė negali būti didesnė kaip 20 mg (žr. 4.4. ir 4.5 skyrius).

Atorvastatino nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie vartoja letermoviro kartu su ciklosporinu (žr. 4.4. ir 4.5 skyrius).

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

EXTROTAN saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų neištirti (žr. 5.1 skyrių). Duomenų nėra.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, EXTROTAN būtina vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Aktyvia kepenų liga sergantiems pacientams šio vaistinio preparato vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

EXTROTAN galima suvartoti kaip vieną dozę bet kuriuo paros metu, po valgio arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

EXTROTAN vartoti negalima:

- pacientams, kuriems yra padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;

- pacientams, kurie serga aktyvia kepenų liga ar kuriems yra nuolatinis daugiau kaip 3 kartus viršutinę normos ribą (VNR) viršijantis transaminazių aktyvumo padidėjimas kraujo serume dėl neaiškios priežasties;
- nėštumo metu, žindymo laikotarpiu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja tinkamų kontracepcijos priemonių (žr. 4.6 skyrių);
- pacientams, kurie vartoja antivirusinių vaistinių preparatų glekapreviro/pibrentasviro nuo hepatito C.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Miopatija ir rbdomiolizė

EXTROTAN sudėtyje yra atorvastatino. Atorvastatinas, kaip ir kiti HMG-KoA reduktazės inhibitoriai, retais atvejais gali daryti poveikį skeleto raumenims ir sukelti mialgiją, miozită ar miopatiją, galinčią progresuoti į rbdomiolizę, t. y. gyvybei pavojingą būklę, pasireiškiančią reikšmingu kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimu (> 10 kartų viršijančiu VNR), mioglobinemija ir mioglobinurija, galinčia sukelti inkstų nepakankamumą.

Po ezetimibo pateikimo į rinką gauta pranešimų apie miopatijos ir rbdomiolizės atvejus. Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė rbdomiolizė, kartu su ezetimibu vartojo ir statino. Vis dėlto gauta labai retų pranešimų apie rbdomiolizę vartojant vien ezetimibo ar jo ir kito vaistinio preparato, didinančio rbdomiolizės riziką.

Prieš gydymą

EXTROTAN reikia atsargiai skirti vartoti pacientams, kuriems yra nustatyta rbdomiolizės rizikos veiksnių. Prieš gydymą KFK aktyvumą reikia nustatyti, jeigu:

- yra inkstų funkcijos sutrikimas;
- yra hipotirozė;
- paciento arba jo kraujo giminaičiams diagnozuota paveldimų raumenų sutrikimų;
- anksčiau vartojant statino arba fibrato pasireiškė toksinis poveikis raumenims;
- pacientas anksčiau sirgo kepenų liga ir (arba) vartoja daug alkoholio;
- pacientas yra senyvas (vyresnis kaip 70 metų); tokiu atveju KFK aktyvumo tyrimo reikalingumą reikia apsvarstyti, atsižvelgiant į kitų rbdomiolizės rizikos veiksnių buvimą;
- yra aplinkybių, kai gali padidėti aktyvumas kraujo plazmoje, pavyzdžiui, dėl sąveikos (žr. 4.5 skyrių) ir ypatingų populiacijų pacientams, įskaitant genetinius pogrupius (žr. 5.2 skyrių).

Tokiomis aplinkybėmis gydymo riziką reikia įvertinti atsižvelgiant į galimą naudą, be to, rekomenduojama stebėti klinikinę pacientų būklę.

Jeigu pradinio vertinimo metu KFK aktyvumas yra reikšmingai padidėjęs (> 5 kartus viršija VNR), gydymo pradėti negalima.

Kreatinfosfokinazės aktyvumo tyrimai

Kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo negalima tirti po didelio fizinio krūvio arba kai yra bet kokia kita priežastis, dėl kurios gali padidėti KFK aktyvumas, nes tai gali apsunkinti tyrimo duomenų vertinimą.

Jeigu KFK aktyvumas yra reikšmingai padidėjęs pradinio vertinimo metu (> 5 kartus viršijama VNR), per 5-7 paras reikia atlikti kartotinį tyrimą, kad būtų patvirtinti rezultatai.

Stebėjimas gydymo metu

- Pacientų reikia paprašyti, kad nedelsdami praneštų apie raumenų skausmą, mėšlungį ar silpnumą, ypač jeigu kartu pasireiškia negalavimas ar karščiavimas, arba jei raumenų požymiai ir simptomai išlieka, nutraukus EXTROTAN vartojimą.
- Jeigu tokių simptomų pasireiškia vartojant EXTROTAN, reikia išmatuoti KFK aktyvumą. Jeigu aktyvumas yra reikšmingai padidėjęs (> 5 kartus viršija VNR), gydymą reikia nutraukti.

- Jeigu raumenų pažaidos simptomai yra sunkūs arba sukelia kasdienį diskomfortą, net jeigu KFK aktyvumo padidėjimas VNR viršija ≤ 5 kartus, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo reikalingumą.
- Jeigu simptomai išnyksta ir KFK aktyvumas vėl tampa normalus, galima apsvarstyti gydymo atorvastatinu atnaujinimą arba kito statino vartojimo pradėjimą, skiriant vartoti mažiausią dozę ir atidžiai stebint paciento būklę.
- Jeigu KFK aktyvumas padidėja kliniškai reikšmingai (> 10 kartų viršija VNR) arba diagnozuojama ar įtariama rbdomiolizė, gydymą EXTROTAN reikia nutraukti.

Gydymo kai kuriais statiniais, įskaitant ir atorvastatiną, metu arba po gydymo labai retai buvo gauta pranešimų apie su imunine sistema susijusią nekrotizuojančią miopatiją (angl. *immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM). IMNM klinikiniai simptomai yra išliekantis proksimalinis raumenų silpnumas ir kreatinkinazės aktyvumo kraujo serume padidėjimas, išliekantis net ir nutraukus gydymą statiniais, teigiamas anti-HMG-CoA reduktazės antikūnų tyrimo rezultatas ir pagerėjimas vartojant imunosupresivius vaistinius preparatus.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Dėl EXTROTAN sudėtyje esančio atorvastatino rbdomiolizės rizika didėja, jei kartu su juo vartojama tam tikrų atorvastatino koncentraciją kraujo plazmoje didinti galinčių vaistinių preparatų, tokių kaip stiprūs CYP3A4 ar pernašos baltymų inhibitoriai (pvz., ciklosporinas, telitromicinas, klaritromicinas, delavirdinas, stiripentolis, ketokonazolas, vorikonazolas, itraconazolas, pozakonazolas, letermoviras ir ŽIV proteazės inhibitoriai, įskaitant ritonavirą, lopinavirą, atazanavirą, indinavirą, darunavirą, tipranavirą/ritonavirą ir kt.). Miopatijos rizika taip pat gali padidėti, jei kartu vartojama gemfibrozilio ir kitų fibrinės rūgšties darinių, antivirusinių vaistinių preparatų hepatitui C (HCV) gydyti (pvz., bocepreviro, telapreviro, elbasviro/grazopreviro, ledipasviro/sofosbuviro), eritromicino, niacino arba ezetimibo. Jei įmanoma, reikia apsvarstyti šių vaistinių preparatų keitimą kitais (sąveikos nesukeliančiais) vaistiniais preparatais. (Žr. 4.8 skyrių).

Jei būtinas kombinuotasis gydymas šiais vaistiniais preparatais ir EXTROTAN, reikia atidžiai įvertinti tokio gydymo naudos ir rizikos santykį. Kartu skiriant vaistinių preparatų, dėl kurių didėja atorvastatino koncentracija kraujo plazmoje, rekomenduojama skirti mažesnę didžiausią EXTROTAN dozę. Be to, jei vartojama stiprių CYP3A4 inhibitorių, reikia apsvarstyti mažesnės pradinės EXTROTAN dozės vartojimą bei rekomenduojama tinkamai stebėti klinikinę tokių pacientų būklę (žr. 4.5 skyrių).

EXTROTAN negalima vartoti kartu su sisteminio poveikio fuzido rūgšties vaistiniais preparatais ir 7 paras po gydymo fuzido rūgštimi nutraukimo. Pacientų, kuriems sisteminio poveikio fuzido rūgšties vaistinių preparatų vartojimas būtinas, gydymas statiniais fuzido rūgšties vartojimo laikotarpiu turi būti nutrauktas. Pranešta apie rbdomiolizės atvejus (įskaitant kelis mirties atvejus) pacientams, kurie kartu vartojo fuzido rūgšties ir statinų (žr. 4.5 skyrių). Pacientas turi būti informuojamas, kad nedelsdamas kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu atsirastų bet kokių raumenų silpnumo, skausmo ar jautrumo simptomų.

Gydymą statiniais galima atnaujinti praėjus septynioms paroms nuo paskutinės fuzido rūgšties dozės pavartojimo.

Išimtiniais atvejais, kai reikalingas ilgesnis gydymas sisteminio poveikio fuzido rūgšties vaistiniu preparatu, pvz., gydant sunkias infekcines ligas, būtinybė kartu vartoti EXTROTAN ir fuzido rūgšties turi būti apsvarstyta kiekvienu atskiru atveju bei esant atidžiai medicininei priežiūrai.

Kepenų fermentai

Kontroliuotų kombinuotojo gydymo klinikinių tyrimų metu ezetimibo ir statino vartojusiems pacientams buvo nuoseklus transaminazių aktyvumo padidėjimo (≥ 3 kartus viršijančio VNR) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Kepenų funkcijos tyrimus reikia atlikti prieš pradėdant gydymą ir periodiškai jo metu. Jeigu pasireiškia bet kokių kepenų pažaidą rodančių požymių ar simptomų, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Jeigu transaminazių aktyvumas padidėja, pacientą būtina stebėti, kol rodmenys vėl tampa normalūs. Jeigu išlieka daugiau kaip 3 kartus VNR viršijantis transaminazių aktyvumo padidėjimas, rekomenduojama sumažinti dozę arba nutraukti EXTROTAN vartojimą.

Atorvastatino / ezetimibo reikia atsargiai skirti vartoti pacientams, kurie dideliais kiekiais vartoja alkoholio ir (arba) sirgo kepenų liga.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Padidėjusios ezetimibo ekspozicijos poveikis pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme nėra žinomas, todėl tokiems pacientams EXTROTAN vartoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Fibratai

Ar saugu ir veiksminga ezetimibo vartoti kartu su fibratais, nenustatyta. Jei pacientui, kuris vartoja ezetimibo ir fibrato, įtariama tulžies pūslės akmenligė, būtina iširti tulžies pūslę ir nutraukti tokį gydymą (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Ciklosporinas

Ciklosporino vartojantiems pacientams pradėti skirti atorvastatino / ezetimibo būtina atsargiai. Būtina stebėti kartu su EXTROTAN vartojamo ciklosporino koncentraciją (žr. 4.5 skyrių).

Antikoagulantai

Jei EXTROTAN pradedama vartoti kartu su varfarinu, kitu kumarino grupės antikoagulantu ar fluindionu, reikia tinkamai stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS) (žr. 4.5 skyrių).

Intersticinė plaučių liga

Vartojant kai kurių statinų, ypač gydant ilgai, buvo pranešta apie išimtinis intersticinės plaučių ligos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Gali pasireikšti dusulys, neproduktyvus kosulys ir bendrosios sveikatos būklės pablogėjimas (nuovargis, kūno svorio mažėjimas ir karščiavimas). Jeigu įtariama, kad pacientui pasireiškė intersticinė plaučių liga, gydymą statinais reikia nutraukti.

Cukrinis diabetas

Yra tam tikrų duomenų, kad statinai (kaip klasė) didina gliukozės koncentraciją kraujyje ir kai kuriems pacientams, turintiems padidėjusią cukrinio diabeto pasireiškimo riziką, gali sukelti hiperglikemiją, kuri pagal gaires turi būti gydoma kaip cukrinis diabetas. Vis dėlto šią riziką persveria statinų sukiamas kraujagyslinės rizikos sumažėjimas ir tai neturi būti gydymo nutraukimo priežastis. Turi būti stebima rizikos grupės pacientų (gliukozės koncentracija nevalgius 5,6-6,9 mmol/l, kūno masės indeksas (KMI) > 30 kg/m², padidėjusi trigliceridų koncentracija, hipertenzija) klinikinė būklė ir biocheminiai rodikliai (remiantis nacionalinėmis gairėmis).

Sacharozė ir natris

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sacharozės (cukrinių branduolių). Kiekvienoje EXTROTAN 10 mg/10 mg kapsulėje yra 13 mg sacharozės, kiekvienoje EXTROTAN 20 mg/10 mg kapsulėje yra 26 mg sacharozės ir kiekvienoje EXTROTAN 40 mg/10 mg kapsulėje yra 51,5 mg sacharozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra sacharozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Atorvastatinas (jo yra EXTROTAN sudėtyje) metabolizuojamas citochromo P450 3A4 (CYP3A4) ir yra kepenų pernešiklių substratas, organinių anijonų pernašos polipeptidų 1B1 (OATP1B1) ir

1B3 (OATP1B3) pernešiklis. Atorvastatino metabolitai yra OATP1B1 substratai. Taip pat nustatyta, kad atorvastatinas yra eflukso nešiklių P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) substratas, todėl gali sumažėti atorvastatino absorbcija žarnyne ir klirensas per tulžį (žr. 5.2 skyrių). Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A4 ar pernašos baltymus, gali padidėti atorvastatino koncentracija kraujo plazmoje ir miopatijos rizika. Be to, rizika gali padidėti atorvastatino vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti miopatiją, pvz., fibrinės rūgšties dariniais ir ezetimibu (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

EXTROTAN

Ezetimibo vartojant kartu su atorvastatinu, kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nenustatyta.

Kitų vaistinių preparatų poveikis EXTROTAN

Atorvastatinas

CYP3A4 inhibitoriai. Nustatyta, kad stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriai reikšmingai padidina atorvastatino koncentraciją (žr. 1 lentelę ir toliau esančią specifinę informaciją). Jeigu įmanoma, rekomenduojama kartu nevertoti stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių (pvz., ciklosporino, telitromicino, klaritromicino, delavirdino, stiripentolio, ketokonazolo, vorikonazolo, itrakonazolo, pozakonazolo, tam tikrų HCV gydyti skirtų antivirusinių vaistinių preparatų (pvz., elbasviro/grazopreviro) ir ŽIV proteazės inhibitorių, įskaitant ritonavirą, lopinavirą, atazanavirą, indinavirą, darunavirą ir kt.). Tais atvejais, kai šių vaistinių preparatų vartojimo kartu su atorvastatinu išvengti neįmanoma, reikia apsvarstyti mažesnės pradinės bei didžiausios atorvastatino dozės skyrimo galimybę ir rekomenduojama tinkamai stebėti paciento klinikinę būklę (žr. 1 lentelę).

Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai (pvz., eritromicinas, diltiazemas, verapamilis ir flukonazolas) gali didinti atorvastatino koncentraciją kraujo plazmoje (žr. 1 lentelę). Eritromicino vartojant deriniu su statiniais, pastebėtas miopatijos rizikos padidėjimas. Sąveikos tyrimų, kuriais būtų įvertintas amjodarono ar verapamilio poveikis atorvastatinui, neatlikta. Žinoma, kad ir verapamilis, ir amjodaronas slopina CYP3A4 aktyvumą ir, vartojami kartu su atorvastatinu, gali padidinti atorvastatino ekspoziciją. Todėl, jei pacientai kartu vartoja vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių, reikia apsvarstyti mažesnės didžiausios atorvastatino dozės skyrimo galimybę, be to, rekomenduojama tinkamai stebėti klinikinę paciento būklę. Pradėjus vartoti inhibitorių arba pakeitus jo dozę, rekomenduojama tinkamai stebėti klinikinę paciento būklę.

Citochromo P450 3A4 induktoriai. Atorvastatino vartojant kartu su citochromo P450 3A4 induktoriais (pvz., efavirenu, rifampicinu, paprastųjų jonažolių vaistiniais preparatais), gali įvairiai sumažėti atorvastatino koncentracija kraujo plazmoje. Dėl dvigubo sąveikos su rifampicinu mechanizmo (citochromo P450 3A4 sužadinimo ir pasisavinimo hepatocituose pernešiklio OATP1B1 slopinimo) rifampicino rekomenduojama vartoti kartu su atorvastatinu, nes atorvastatino vartojimas po rifampicino pavartojimo buvo susijęs su reikšmingu atorvastatino koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimu. Vis dėlto rifampicino poveikis atorvastatino koncentracijai kepenų ląstelėse nežinomas ir, jeigu kombinuotojo vartojimo išvengti neįmanoma, reikia atidžiai stebėti poveikio veiksmingumą.

Pernašos inhibitoriai. Pernašos baltymų inhibitoriai gali didinti atorvastatino sisteminę ekspoziciją. Ir ciklosporinas, ir letermoviras yra atorvastatino dispozicijoje dalyvaujančių pernešiklių, t. y. OATP1B1/1B3, P-gp bei BCRP, inhibitoriai ir taip didina atorvastatino sisteminę ekspoziciją (žr. 1 lentelę). Pasisavinimo kepenyse pernešiklių slopinimo įtaka atorvastatino ekspozicijai hepatocituose nežinoma. Jeigu vartojimo kartu išvengti neįmanoma, rekomenduojama sumažinti dozę ir stebėti klinikinį veiksmingumą (žr. 1 lentelę).

Atorvastatino nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie vartoja letermoviro kartu su ciklosporinu (žr. 4.4 skyrių).

Gemfibrozilis ar fibrinės rūgšties dariniai. Vien fibratų vartojimas kartais buvo susijęs su raumenų

sutrikimais, įskaitant rbdomiolizę. Tokių reiškinų rizika gali padidėti kartu vartojant fibrinės rūgšties darinių ir atorvastatino. Jei kombinuotojo gydymo išvengti neįmanoma, reikia skirti mažiausią atorvastatino dozę, kurią vartojant pasiekiamas terapinis tikslas, ir tinkamai stebėti paciento būklę (žr. 4.4 skyrių).

Ezetimibas. Vien ezetimibo vartojimas yra susijęs su raumenų sutrikimais, įskaitant rbdomiolizę. Tokių reiškinų rizika gali padidėti kartu vartojant ezetimibo ir atorvastatino. Rekomenduojama tinkamai stebėti klinikinę tokių pacientų būklę.

Kolestipolis. Kartu su kolestipoliu vartojamo atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracija kraujo plazmoje buvo mažesnė (maždaug 25 %). Vis dėlto atorvastatino vartojant kartu su kolestipoliu, lipidų koncentraciją mažinantis poveikis buvo stipresnis nei vartojant kiekvieno vaistinio preparato atskirai.

Fuzido rūgštis. Miopatijos, įskaitant rbdomiolizę, rizika gali padidėti sisteminio poveikio fuzido rūgšties vartojant kartu su statiniais. Šios sąveikos mechanizmas (ar jis farmakodinaminis, farmakokinetinis, ar jų derinys) dar nėra žinomas. Gauta pranešimų apie šių vaistinių preparatų derinio vartojusiems pacientams pasireiškusių rbdomiolizę (įskaitant kelis mirtinus atvejus). Jeigu sisteminio poveikio fuzido rūgštį vartoti būtina, gydymo fuzido rūgštimi metu EXTROTAN vartojimą reikia nutraukti. Taip pat žr. 4.4 skyrių.

Kolchicinas. Atorvastatino ir kolchicino sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau gauta pranešimų apie miopatijos atvejus atorvastatino ir kolchicino kartu vartojusiems pacientams, todėl atorvastatino kartu su kolchicinu būtina skirti vartoti atsargiai.

1 lentelė. Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis atorvastatino farmakokinetikai

Kartu vartojami vaistiniai preparatai ir dozavimo schemas	Atorvastatinas		
	Dozė (mg)	AUC santykis ^{&}	Klinikinės rekomendacijos [#]
Tipranaviras 500 mg DKP ir ritonaviras 200 mg DKP, 8 paras (14-21 paromis)	40 mg 1-ąją parą, 10 mg 20-ąją parą	9,4	Jeigu vartoti kartu su atorvastatinu būtina, negalima viršyti 10 mg atorvastatino paros dozės. Rekomenduojama stebėti klinikinę tokių pacientų būklę.
Telapreviras 750 mg kas 8 val., 10 parų	20 mg VD	7,9	
Ciklosporinas 5,2 mg/kg kūno svorio per parą, pastovi dozė	10 mg KP 28 paras	8,7	
Glekapreviras 400 mg KP ir pibrentasviras 120 mg KP, 7 paras	10 mg KP 7 paras	8,3	Skirti su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra glekapreviro arba pibrentasviro, draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
Lopinaviras 400 mg DKP ir ritonaviras 100 mg DKP, 14 parų	20 mg KP 4 paras	5,9	Jeigu vartoti kartu su atorvastatinu būtina, rekomenduojama vartoti mažesnę palaikomąją atorvastatino dozę. Vartojant didesnes kaip 20 mg atorvastatino paros dozes, rekomenduojama stebėti klinikinę tokių pacientų būklę.
Klaritromicinas 500 mg DKP, 9 paras	80 mg KP 8 paras	4,5	
Sakvinaviras 400 mg DKP ir ritonaviras 300 mg DKP 5-7 paromis, padidinant iki 400 mg DKP 8 parą,	40 mg KP 4 paras	3,9	Jeigu vartoti kartu su atorvastatinu būtina, rekomenduojama vartoti mažesnę palaikomąją

Kartu vartojami vaistiniai preparatai ir dozavimo schemas	Atorvastatinas		
	Dozė (mg)	AUC santykis ^{&}	Klinikinės rekomendacijos [#]
4-18 paromis, 30 min. po atorvastatino dozės pavartojimo			atorvastatino dozė. Vartojant didesnes kaip 40 mg atorvastatino paros dozes, rekomenduojama stebėti klinikinę tokių pacientų būklę.
Darunaviras 300 mg DKP ir ritonaviras 100 mg DKP, 9 paras	10 mg KP 4 paras	3,4	
Itrakonazolas 200 mg KP, 4 paras	40 mg VD	3,3	
Fosamprenaviras 700 mg DKP ir ritonaviras 100 mg DKP, 14 parų	10 mg KP 4 paras	2,5	
Fosamprenaviras 1 400 mg DKP, 14 parų	10 mg KP 4 paras	2,3	
Letermoviras 480 mg KP, 10 parų	20 mg VD	3,29	Skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra letermoviro, atorvastatino paros dozė negali būti didesnė kaip 20 mg.
Elbasviras 50 mg KP ir grazopreviras 200 mg KP, 13 parų	10 mg VD	1,95	Skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra elbasviro arba grazopreviro, atorvastatino paros dozė negali būti didesnė kaip 20 mg.
Nelfinaviras 1 250 mg DKP, 14 parų	10 mg KP 28 paras	1,74	Specifinių rekomendacijų nėra.
Greipfrutų sultys, 240 ml KP*	40 mg VD	1,37	Vartojant atorvastatino, nerekomenduojama gerti daug greipfrutų sulčių.
Diltiazemas 240 mg KP, 28 paras	40 mg VD	1,51	Pradėjus vartoti diltiazemo arba pakeitus jo dozė, rekomenduojama tinkamai stebėti klinikinę tokių pacientų būklę.
Eritromicinas 500 mg KKP, 7 paras	10 mg VD	1,33	Rekomenduojama mažesnė didžiausia dozė ir klinikinės tokių pacientų būklės stebėjimas.
Amlodipinas 10 mg VD	80 mg VD	1,18	Specifinių rekomendacijų nėra.
Cimetidinas 300 mg KKP, 2 savaites	10 mg KP 2 savaites	1,00	Specifinių rekomendacijų nėra.
Kolestipolis 10 g DKP, 24 savaites	40 mg KP 8 savaites	0,74**	Specifinių rekomendacijų nėra.
Antacidinė magnio ir aliuminio hidroksidų suspensija, 30 ml KKP, 17 parų	10 mg KP 15 parų	0,66	Specifinių rekomendacijų nėra.
Efavirezas 600 mg KP, 14 parų	10 mg 3 paras	0,59	Specifinių rekomendacijų nėra.
Rifampicinas 600 mg KP, 7 paras (vartojant kartu)	40 mg VD	1,12	Jeigu vartojimo kartu išvengti neįmanoma, atorvastatino rekomenduojama vartoti kartu
Rifampicinas 600 mg KP, 5 paras (dozes vartojant ne kartu)	40 mg VD	0,20	

Kartu vartojami vaistiniai preparatai ir dozavimo schemas	Atorvastatinas		
	Dozė (mg)	AUC santykis ^{&}	Klinikinės rekomendacijos [#]
			su rifampicinu stebint paciento klinikinę būklę.
Gemfibrozilis 600 mg DKP, 7 paras	40 mg VD	1,35	Tokiems pacientams rekomenduojama mažesnė pradinė dozė ir klinikinės būklės stebėjimas.
Fenofibratas 160 mg KP, 7 paras	40 mg VD	1,03	Tokiems pacientams rekomenduojama mažesnė pradinė dozė ir klinikinės būklės stebėjimas.
Bocepreviras 800 mg TKP, 7 paras	40 mg VD	2,3	Tokiems pacientams rekomenduojama mažesnė pradinė dozė ir klinikinės būklės stebėjimas. Kartu su bocepreviru vartojamo atorvastatino paros dozė negali viršyti 20 mg.

[&] Rodo gydymų santykį (kartu skiriamas vaistinis preparatas ir atorvastatinas, palyginti su tik atorvastatinu).

[#] Apie klinikinę reikšmę žr. 4.4 ir 4.5 skyriuose.

* Sudėtyje yra viena arba daugiau medžiagų, kurios slopina CYP3A4 ir gali didinti vaistinių preparatų, kurių metabolizmą veikia CYP3A4, koncentraciją kraujo plazmoje. Išgėrus vieną 240 ml stiklinę greipfrutų sulčių, veikliojo ortohidroksi-metabolito AUC sumažėjo 20,4 %. Dideli greipfrutų sulčių kiekiai (daugiau kaip 1,2 l per parą 5 paras) atorvastatino AUC padidino 2,5 karto ir veikliųjų (atorvastatino ir metabolitų) HMG-CoA reduktazės inhibitorių AUC padidino 1,3 karto.

** Santykis paremtas vienu mėginiu, paimtu praėjus 8-16 val. po dozės pavartojimo.

KP – kartą per parą; VD – vienkartinė dozė; DKP – du kartus per parą; TKP – tris kartus per parą; KKP – keturis kartus per parą.

Ezetimibas

Antacidiniai vaistiniai preparatai. Kartu vartojami antacidiniai vaistiniai preparatai mažina ezetimibo absorbcijos greitį, tačiau ezetimibo biologinio prieinamumo neveikia. Laikoma, kad absorbcija sulėtėja kliniškai nereikšmingai.

Kolestiraminas. Kolestiraminas kartu vartojamo ezetimibo vidutinį bendrąjį (ezetimibo ir ezetimibo gliukuronido) plotą po koncentracijos ir laiko kreivę (AUC) sumažino apytiksliai 55 %. Dėl šios sąveikos, kartu su kolestiraminu pradėjus vartoti atorvastatino / ezetimibo, gali sulėtėti mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C) koncentracijos mažėjimas (žr. 4.2 skyrių).

Ciklosporinas. Tyrimo, kuriame dalyvavę aštuoni pacientai, kuriems buvo persodintas inkstas ir kurių kreatinino klirensas buvo didesnis kaip 50 ml/min., vartojo stabilią ciklosporino dozę, metu vienkartinę 10 mg ezetimibo dozę 3,4 (2,3-7,9) karto padidino vidutinį bendrąjį ezetimibo AUC (duomenys lyginti su kito tyrimo, kurio metu sveiki kontrolinės grupės tiriamieji (n = 17) vartojo vien ezetimibo, duomenimis). Kito tyrimo metu pacientui (jam buvo persodintas inkstas), kuriam buvo sunkus inkstų nepakankamumas ir kuris vartojo ciklosporino ir daug kitokių vaistinių preparatų, bendroji ezetimibo ekspozicija padidėjo 12 kartų, palyginti su kontrolinės grupės pacientais, kurie vartojo tik ezetimibo. Dviejų periodų kryžiniame tyrime, kuriame dalyvavo dvylika sveikų asmenų, tiriamiesiems, vartojusiems 20 mg ezetimibo 8 paras kartu su vienkartinę 100 mg ciklosporino doze septintąją parą, ciklosporino AUC padidėjo vidutiniškai 15 % (svyravo nuo 10 % sumažėjimo iki 51 % padidėjimo), palyginti su vartojusiaisiais vien ciklosporino vienkartinę 100 mg dozę. Kontroliuojamo tyrimo, siekiant įvertinti kartu vartojamo ezetimibo poveikį ciklosporino ekspozicijai pacientų, kuriems persodintas inkstas, organizme, neatlikta. Vartojant ciklosporino, pradėti vartoti ezetimibo

reikia atsargiai. Būtina stebėti kartu su EXTROTAN vartojamo ciklosporino koncentraciją (žr. 4.4 skyrių).

Fibratai. Jei pacientas vartoja fenofibrato ir ezetimibo, gydytojas turi žinoti apie galimą tulžies pūslės akmenligės ir tulžies pūslės sutrikimo riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Jei pacientui, kuris vartoja ezetimibo ir fibrato, įtariama tulžies pūslės akmenligė, būtina ištirti tulžies pūslę ir nutraukti tokį gydymą (žr. 4.8 skyrių).

Kartu su ezetimibu vartojamas fenofibratas ar gemfibrozilis šiek tiek didina bendrąją ezetimibo koncentraciją (atitinkamai apytiksliai 1,5 ir 1,7 karto).

Ezetimibo vartojimas kartu su kitais fibratais netirtas.

Fibratai gali didinti cholesterolio ekskreciją į tulžį ir sukelti tulžies pūslės akmenligę. Tyrimų su gyvūnais metu ezetimibas kartais didina cholesterolio kiekį tulžies pūslės tulžyje, tačiau toks poveikis pasireiškė ne visoms gyvūnų rūšims (žr. 5.3 skyrių). Su terapiniu ezetimibo vartojimu susijusios akmenų susidarymo rizikos paneigti negalima.

EXTROTAN poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Atorvastatinas

Digoksinas. Kartotines digoksino dozes pavartojus kartu su 10 mg atorvastatino doze, digoksino pusiausvyros apykaitos koncentracija šiek tiek padidėjo. Digoksino vartojančius pacientus būtina tinkamai stebėti.

Geriamieji kontraceptikai. Atorvastatino vartojant kartu su geriamaisiais kontraceptikais, noretisterono ir etinilestradiolio koncentracija kraujo plazmoje padidėjo.

Varfarinas. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems taikytas ilgalaikis gydymas varfarinu, duomenimis, 80 mg atorvastatino paros dozės vartojimas kartu su varfarinu sukėlė nedidelį protrombino laiko sutrumpėjimą apytiksliai 1,7 sekundės pirmosiomis 4-iomis vartojimo paromis; protrombino laikas vėl tapo normalus per 15 gydymo atorvastatinu parų. Nors pranešta tik apie labai retus kliniškai reikšmingos sąveikos su antikoaguliantais atvejus, prieš pradėdamas pacientų, kurie vartoja kumarinų grupės antikoaguliantų, gydymą atorvastatinu, reikia nustatyti protrombino laiką ir jį pakankamai dažnai tirti ankstyvuojų gydymo laikotarpiu, kad būtų užtikrinta, jog neatsiranda reikšmingų protrombino laiko pokyčių. Kai tik nustatoma, kad protrombino laikas tampa stabilus, protrombino laiką galima matuoti intervalais, kurie paprastai rekomenduojami kumarinų grupės antikoaguliantais gydomiems pacientams. Pakeitus atorvastatino dozę arba nutraukus jo vartojimą, reikia pakartoti tą pačią procedūrą. Gydymas atorvastatinu nebuvo susijęs su kraujavimu arba protrombino laiko pokyčiais pacientams, kurie antikoaguliantų nevartoja.

2 lentelė. *Atorvastatino poveikis kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai*

Atorvastatino dozė ir dozavimo schema	Kartu vartojamas vaistinis preparatas		
	Vaistinis preparatas ir dozė (mg)	AUC santykis ^{&}	Klinikinės rekomendacijos
80 mg KP 10 parų	Digoksinas 0,25 mg KP, 20 parų	1,15	Digoksino vartojančius pacientus būtina tinkamai stebėti.
40 mg KP 22 paras	Geriamieji kontraceptikai KP, 2 mėnesius: - 1 mg noretindrono - 35 µg etinilestradiolio	1,28 1,19	Specifinių rekomendacijų nėra.
80 mg KP 15 parų	Fenazonas* 600 mg VD	1,03	Specifinių rekomendacijų nėra.
10 mg VD	Tipranaviras 500 mg DKP ir ritonaviras 200 mg DKP, 7 paras	1,08	Specifinių rekomendacijų nėra.

Atorvastatino dozė ir dozavimo schema	Kartu vartojamas vaistinis preparatas		
	Vaistinis preparatas ir dozė (mg)	AUC santykis ^{&}	Klinikinės rekomendacijos
10 mg KP 4 paras	Fosamprenaviras 1 400 mg DKP, 14 parų	0,73	Specifinių rekomendacijų nėra.
10 mg KP 4 paras	Fosamprenaviras 700 mg DKP ir ritonaviras 100 mg DKP, 14 parų	0,99	Specifinių rekomendacijų nėra.

[&] Rodo gydymų santykį (kartu skiriamas vaistinis preparatas ir atorvastatinas, palyginti su tik atorvastatinu).

* Kartotines atorvastatino dozes vartojant kartu su fenazonu, poveikio fenazono klirensui nebuvo arba pasireiškė neišmatuojamas poveikis.

KP – kartą per parą; VD – vienkartinė dozė; DKP – du kartus per parą.

Ezetimibas

Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad ezetimibas nesužadina vaistinius preparatus metabolizuojančių citochromo P450 fermentų. Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės ezetimibo ir citochromų P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 bei 3A4 ar N-acetiltransferazės metabolizuojamų vaistinių preparatų sąveikos nepasireiškė.

Klinikinių sąveikos tyrimų metu ezetimibas neveikė kartu vartojamų dapsono, dekstrometorfano, digoksino, geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio ir levonorgestrelio), glipizido, tolbutamido ar midazolamo farmakokinetikos.

Cimetidinas neturėjo įtakos kartu vartojamo ezetimibo biologiniam prieinamumui.

Antikoagulantai. Tyrimo, kuriame dalyvavo dvylika sveikų suaugusių vyrų, metu ezetimibas (10 mg dozė, vartota kartą per parą) kartu vartojamo varfarino biologinio prieinamumo ir protrombino laiko reikšmingai neveikė. Vis dėlto po vaistinio preparato pateikimo į rinką gauta pranešimų apie padidėjusį tarptautinį normalizuotą santykį (TNS) pacientams, vartojusiems ezetimibo kartu su varfarinu ar fluindionu. Jei atorvastatinas / ezetimibas skiriamas su varfarinu, kitu kumarino grupės antikoagulantu ar fluindionu gydomam pacientui, reikia tinkamai stebėti TNS (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys gydymo laikotarpiu turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (žr. 4.3 skyrių).

Nėštumas

EXTROTAN

EXTROTAN negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Klinikinių duomenų apie atorvastatino / ezetimibo vartojimą nėštumo metu nėra.

Atorvastatinas

Atorvastatino saugumas nėščiosioms nenustatytas. Kontroliuojamųjų atorvastatino klinikinių tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Gauta retų pranešimų apie apsigimimus po HMG-KoA reduktazės inhibitorių pavartojimo nėštumo laikotarpiu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Motina gydant atorvastatinu, gali sumažėti mevalonato (cholesterolio biosintezės pirmtako) kiekis vaisiaus organizme. Aterosklerozė yra lėtinis procesas, todėl laikinas lipidų koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų vartojimo nutraukimas nėštumo metu nesukels didelės įtakos ilgalaikiai rizikai, susijusiai su pirmine hipercholesterolemija.

Dėl šių priežasčių EXTROTAN negalima vartoti nėščioms, bandančioms pastoti arba galimai pastojusioms moterims. Gydymą atorvastatinu / ezetimibu reikia nutraukti visam nėštumo laikotarpiui arba iki tol, kol nebus paneigtas nėštumas (žr. 4.3 skyrių).

Ezetimibas

Klinikinių duomenų apie ezetimibo vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo ezetimibo monoterapijos poveikio nėštumui, embriono ar vaisiaus vystymuisi, atsivedimui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

Atorvastatino / ezetimibo negalima vartoti žindymo metu (žr. 4.3 skyrių).

EXTROTAN vartojančioms motinoms kūdikio žindyti negalima, nes gali pasireikšti sunkių nepageidaujamų reakcijų. Žiurkių kraujo plazmoje atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracija būna panaši į nustatomą piene. Tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad ezetimibo išsiskiria į patelių pieną. Nežinoma, ar vaistinio preparato veikliosios medžiagos išsiskiria į motinos pieną.

Vaisingumas

EXTROTAN poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

Atorvastatinas

Tyrimų su gyvūnais metu atorvastatinas poveikio patinų ir patelių vislumui nesukėlė.

Ezetimibas

Ezetimibas poveikio žiurkių patinų ir patelių vislumui nesukėlė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

EXTROTAN gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Vis dėlto vairuojant ir valdant mechanizmus reikia atsižvelgti į tai, kad buvo pranešta apie svaigulio atvejus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Nazofarinitas ¹				
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija ¹		Trombocitopenija ²
Imuninės sistemos sutrikimai	Alerginės reakcijos ¹			Anafilaksija ¹	Padidėjęs jautrumas, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, anafilaksiją ir angioneurozinę edemą ²
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hiperglikemija ¹	Hipoglikemija ¹ , kūno svorio padidėjimas ¹ , anoreksija ¹			

Psichikos sutrikimai		Košmariški sapnai ¹ , nemiga ¹			Depresija ²
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ^{1,3}	Svaigulys ¹ , parestezija ^{1,2} , hipoestezija ¹ , skonio pojūčio sutrikimas ¹ , amnezija ¹	Periferinė neuropatija ¹		Svaigulys ²
Akių sutrikimai		Matomo vaizdo neryškumas ¹	Regos sutrikimas ¹		
Ausų ir labirintų sutrikimai		Ūžesys (<i>tinnitus</i>) ¹		Prikurtimas ¹	
Kraujagyslių sutrikimai		Paraudimas su karščio pojūčiu ² , hipertenzija ²			
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Ryklės ir gerklų skausmas ¹ , kraujavimas iš nosies ¹	Kosulys ²			Dusulys ²
Virškinimo trakto sutrikimai	Vidurių užkietėjimas ¹ , dujų kaupimasis virškinimo trakte ^{1,2} , dispepsija ¹ , pykinimas ¹ , viduriavimas ^{1,2} , pilvo skausmas ²	Vėmimas ¹ , viršutinės ir apatinės pilvo dalies skausmas ¹ , atsirūgimas ¹ , pankreatitas ¹ , dispepsija ² , gastroezofaginio reflukso liga ² , pykinimas ² , burnos džiūvimas ² , gastritas ²			Pankreatitas ² , vidurių užkietėjimas ²
Kepenų, tulžies pūslės ir lataku sutrikimai		Hepatitis ¹	Cholestazė ¹	Kepenų nepakankamumas ¹	Hepatitis ² , cholelitiazė ² , cholecistitas ²
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dilgėlinė ^{1,2} , niežėjimas ^{1,2} , odos išbėrimas ^{1,2} , alopecija ¹	Angioneurozinė edema ¹ , pūslinis dermatitas, įskaitant daugiaformę eritemą, Stivenso – Džonsono (angl. <i>Stevens-Johnson</i>) sindromą ir		Daugiaformė raudonė (eritema) ²

			toksinę epidermio nekrolizę ¹		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija ^{1,2} , artralgija ¹ , galūnių skausmas ¹ , raumenų spazmai ¹ , sąnarių patinimas ¹ , nugaros skausmas ¹	Kaklo skausmas ^{1,2} , raumenų nuovargis ^{1,2} , artralgija ² , raumenų spazmai ² , nugaros skausmas ² , galūnių skausmas ²	Miopatija ¹ , miozitas ¹ , rabdomiolizė ¹ , raumenų plyšimas ¹ , tendinopatija (kartais galinti komplikuo-tis plyšimu) ¹	Į vilkligę panašus sindromas ¹	Su imunine sistema susijusi nekrotizuojanti miopatija ¹ , miopatija/rabdomiolizė ² (žr. 4.4 skyrių)
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai				Ginekomastija ¹	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis ²	Bendrasis negalavimas ¹ , astenija ^{1,2} , krūtinės skausmas ^{1,2} , skausmas ² , periferinė edema ^{1,2} , nuovargis ¹ , karščiavimas ¹			
Tyrimai	Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ¹ , kreatinkinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas ¹ , ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimas ²	Leukocitai šlapime ¹ , kreatinkinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas ² , gamagliutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas ² , nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys ²			

¹ Pranešta vartojant atorvastatino

² Nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos ezetimibo klinikinių tyrimų metu (skiriant monoterapijai ar kartu su statiniais) ar po ezetimibo pateikimo į rinką, vartojant jį atskirai ar kartu su statiniais. Nepageidaujamos reakcijos pacientams, vartojusiems vien ezetimibo (N=2 396), pasireiškė dažniau, negu vartojusiems placebo (N=1 159), bei kurios pacientams, vartojusiems ezetimibo kartu su statinu (N=11 308), pasireiškė dažniau, negu vartojusiems vien tik statiną (N=9 361). Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato pateikimo į rinką, yra gauti iš pranešimų apie ezetimibo vartojimą monoterapijai arba kartu su statinu.

Vartojant kai kurių statinų, pranešta apie šiuos nepageidaujamus reiškinius:

- lytinės funkcijos sutrikimas;
- išimtiniai intersticinės plaučių ligos atvejai, ypač taikant ilgalaikį gydymą (žr. 4.4 skyrių);

- cukrinis diabetas – dažnis priklauso nuo to, ar yra rizikos veiksnių (gliukozės koncentracija nevalgius $\geq 5,6$ mmol/l, KMI > 30 kg/m², padidėjusi trigliceridų koncentracija, hipertenzija).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

EXTROTAN

Perdozavus būtina taikyti simptomines ir palaikomąsias priemones. Reikia stebėti kepenų funkciją ir KFK aktyvumą kraujo serume.

Atorvastatinas

Didelė dalis atorvastatino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų, todėl nėra tikėtina, kad hemodializė reikšmingai padidintų atorvastatino klirensą.

Ezetimibas

Klinikinių tyrimų metu 15 sveikų asmenų gerai toleravo ne daugiau kaip 14 parų vartotą 50 mg ezetimibo paros dozę, 18 pirmine hipercholesterolemija sirgusių pacientų – ne ilgiau kaip 56 paras vartotą 40 mg ezetimibo paros dozę.

Gauta pranešimų apie kelis ezetimibo perdozavimo atvejus, dažniausiai nepageidaujamų reiškinių nepasireiškėdavo, o pasireiškę buvo nesunkūs. Toksinio poveikio žiurkėms bei pelėms nesukėlė vienkartinė sugirdyta 5 000 mg/kg kūno svorio, o šunims – 3 000 mg/kg kūno svorio ezetimibo dozė.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – lipidų koncentraciją modifikuojantys vaistiniai preparatai, HMG-KoA reduktazės inhibitorių ir kitų lipidų koncentraciją modifikuojančių vaistinių preparatų derinys, ATC kodas – C10BA05.

EXTROTAN yra lipidų koncentraciją mažinantis vaistinis preparatas, kuris selektyviai slopina cholesterolio ir susijusių augalinių sterolių absorbciją žarnyne bei endogeninę cholesterolio sintezę.

Veikimo mechanizmas

EXTROTAN

Cholesterolio koncentraciją kraujo plazmoje lemia absorbcija žarnyne ir endogeninė cholesterolio biosintezė. Šio vaistinio preparato sudėtyje yra ezetimibo ir atorvastatino – dviejų lipidų koncentraciją kraujyje mažinančių medžiagų, kurių veikimo mechanizmai vienas kitą papildo. EXTROTAN mažina padidėjusią bendrojo cholesterolio (bendrojo-C), MTL-C, apolipoproteino B (Apo B), trigliceridų (TG) ir ne didelio tankio lipoproteino cholesterolio (ne-DTL-C) koncentraciją bei didina didelio tankio lipoproteino cholesterolio (DTL-C) koncentraciją, nes slopina tiek cholesterolio absorbciją, tiek sintezę.

Atorvastatinas

Atorvastatinas selektyviai konkurenciniu būdu slopina cholesterolio biosintezę kepenyse. Jis slopina HMG-KoA reduktazę, t. y. sintezės greitį ribojantį fermentą, kuris yra atsakingas už 3-hidroksi-3-metilgliutarilkofermento A virtimą į mevalonatą, t. y. sterolių, įskaitant cholesterolį, pirmtaką. Kepenyse trigliceridai ir cholesterolis inkorporuojami į labai mažo tankio lipoproteinus (LMTL), kurie yra išskiriami į kraujo plazmą ir cholesterolį perneša į periferinius audinius. Mažo tankio lipoproteinai (MTL) susidaro iš LMTL ir jų katabolizmas daugiausiai vyksta dalyvaujant receptoriams, kurių afinitetas MTL yra didelis (MTL receptoriams).

Atorvastatinas mažina cholesterolio koncentraciją kraujo plazmoje ir lipoproteinų koncentraciją kraujo serume, nes slopina HMG-KoA reduktazę ir dėl to sumažėja cholesterolio biosintezė kepenyse bei daugėja MTL receptorių kepenų ląstelių paviršiuje, todėl į jas patenka daugiau MTL ir daugiau jų katabolizuoja.

Atorvastatinas mažina MTL susidarymą ir MTL dalelių kiekį. Atorvastatinas stipriai ir ilgam padidina MTL receptorių aktyvumą, siejamą su palankiu cirkuliuojančių MTL dalelių kokybės pokyčiu. Homozigotine šeimine hipercholesterolemija sergantiems pacientams atorvastatinas veiksmingai sumažina MTL cholesterolio (MTL-C) koncentraciją, nors šios grupės pacientai į lipidų koncentraciją kraujyje mažinantį gydymą paprastai nereaguoja.

Nustatyta, kad atorvastatinas mažina bendrojo cholesterolio (30-46 %), MTL-C (41-61 %), apolipoproteino B (34-50 %) ir trigliceridų (14-33 %) koncentraciją, o atsako į dozę tyrimo metu DTL cholesterolio (DTL-C) ir apolipoproteino A1 koncentracijos padidėjimas buvo įvairus. Nuoseklūs rezultatai nustatyti heterozigotine šeimine hipercholesterolemija, nešeimine hipercholesterolemija ar mišria hiperlipidemija sergantiems pacientams, įskaitant pacientus, sergančius nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu.

Nustatyta, kad bendrojo-C, MTL-C ir apolipoproteino B koncentracijos sumažinimas mažina kardiovaskulinių rizikų ir kardiovaskulinio mirštamumo riziką.

Ezetimibas

Ezetimibas selektyviai slopina cholesterolio susijusių augalinių sterolių absorbciją žarnyne. Ezetimibas veiksmingas pavartotas per burną, jo veikimo mechanizmas skiriasi nuo kitų cholesterolio koncentraciją mažinančių medžiagų (pvz., statinų, tulžies rūgštis surišančių sekvestrantų (dervų), fibrinės rūgštis darinių ir augalų stanolių). Molekulinis ezetimibo taikinytis yra sterolių pernešiklis Nimano-Piko į C1 panašus baltymas 1 (angl. *Niemann-Pick C1 Like 1*, NPC1L1), kuris lemia cholesterolio ir fitosterolių absorbciją žarnyne.

Ezetimibas kaupiasi ant plonosios žarnos gaurelių ir slopina cholesterolio absorbciją, todėl į kepenis patenka mažiau cholesterolio iš žarnyno. Statinai slopina cholesterolio sintezę kepenyse. Kartu abu šie mechanizmai užtikrina papildomą cholesterolio koncentracijos sumažėjimą. 2 savaičių klinikinio tyrimo metu 18 pacientų, kuriems buvo hipercholesterolemija, ezetimibas cholesterolio absorbciją žarnyne mažino 54 % daugiau negu placebo.

Buvo atlikta keletas ikiklinikinių tyrimų cholesterolio absorbciją slopinančio ezetimibo poveikio selektyvumui nustatyti. Ezetimibas slopino ¹⁴C-cholesterolio absorbciją, bet neveikė trigliceridų, riebalų rūgščių, tulžies rūgščių, progesterono, etinilestradiolio ar riebaluose tirpių vitaminų A ir D absorbcijos.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti EXTROTAN tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis hipercholesterolemijos gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

EXTROTAN

Nustatyta, kad šis vaistinis preparatas yra bioekvivalentiškas kartu vartojamoms atitinkamų dozių ezetimibo ir atorvastatino tabletėms.

Absorbcija

Atorvastatinas

Išgertas atorvastatinas absorbuojamas greitai, didžiausia koncentracija (C_{\max}) kraujo plazmoje pasiekama per 1-2 val. Absorbcijos apimtis didėja proporcingai atorvastatino dozei. Išgertų atorvastatino plėvele dengtų tablečių biologinis prieinamumas, palyginti su geriamuoju tirpalu, yra 95-99 %. Absoliutus biologinis atorvastatino prieinamumas yra apytiksliai 12 %, aktyvios HMG-KoA reduktazės slopinamosios frakcijos sisteminis prieinamumas – apytiksliai 30 %. Mažą sisteminį biologinį prieinamumą lemia vaistinio preparato klirensas virškinimo trakto gleivinėje ir (arba) kepenyse, prieš jam patenkant į sisteminę kraujotaką.

Ezetimibas

Išgertas ezetimibas greitai absorbuojamas ir ekstensyviai konjuguojamas į farmakologiškai aktyvų fenolio gliukuronidą (ezetimibo gliukuronidą). Vidutinė didžiausia ezetimibo gliukuronido koncentracija (C_{\max}) kraujo plazmoje pasiekama per 1-2 val., o ezetimibo – per 4-12 val. Absoliutaus biologinio ezetimibo prieinamumo nustatyti neįmanoma, nes veiklioji medžiaga praktiškai netirpsta vandeninėse terpėse, tinkamose injekcijoms.

Kartu vartojamas maistas (labai riebus ar neriebus) biologinio geriamojo ezetimibo prieinamumo neveikė (vartotos 10 mg tabletės).

Pasiskirstymas

Atorvastatinas

Vidutinis atorvastatino pasiskirstymo tūris yra apytiksliai 381 l. Prie kraujo plazmos baltymų jungiasi ≥ 98 % atorvastatino.

Ezetimibas

Prie žmogaus plazmos baltymų prisijungia 99,7 % ezetimibo ir 88-92 % ezetimibo gliukuronido.

Biotransformacija

Atorvastatinas

Atorvastatiną į ortohidroksilintus ir parahidroksilintus darinius bei įvairius beta oksidacijos produktus metabolizuoja citochromo P450 3A4 fermentai. Be kitų metabolizmo būdų, šios medžiagos yra toliau metabolizuojamos gliukuronizuojant. *In vitro* ortohidroksilinti ir parahidroksilinti metabolitai HMG-KoA reduktazės aktyvumą slopina taip pat kaip atorvastatinas. Apytiksliai 70 % HMG-KoA reduktazės slopinamojo aktyvumo priklauso nuo aktyviųjų metabolitų.

Ezetimibas

Ezetimibas daugiausiai metabolizuojamas plonajame žarnyne bei kepenyse (vyksta konjugacija su gliukuronidu, t. y. II fazės reakcija) ir po to išsiskiria į tulžį. Visų tirtų rūšių gyvūnams oksidacinis metabolizmas (I fazės reakcija) buvo minimalus. Ezetimibas ir ezetimibo gliukuronidas yra svarbiausios su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos, aptinkamos kraujo plazmoje: jų būna atitinkamai 10-20 % ir 80-90 % viso kraujo plazmoje būnančio vaistinio preparato kiekio. Ir ezetimibas, ir ezetimibo gliukuronidas lėtai pašalinami iš kraujo plazmos (pasireiškia reikšminga enterohepatinė cirkuliacija). Ezetimibo ir ezetimibo gliukuronido pusinės eliminacijos laikas yra apytiksliai 22 valandos.

Eliminacija

Atorvastatinas

Atorvastatinas daugiausiai eliminuojamas su tulžimi vykstant metabolizmui kepenyse ir (arba) ne kepenyse, tačiau reikšminga enterohepatinė cirkuliacija nevyksta. Vidutinis atorvastatino pusinės eliminacijos laikas žmogaus kraujo plazmoje yra apytiksliai 14 val. Pusinis HMG-KoA reduktazę slopinančio aktyvumo laikas yra apytiksliai 20-30 val., tai priklauso nuo aktyviųjų metabolitų.

Atorvastatinas yra kepenų pernešiklių substratas, organinių anijonų pernašos polipeptidų 1B1 (OATP1B1) ir 1B3 (OATP1B3) pernešiklis. Atorvastatino metabolitai yra OATP1B1 substratai. Taip pat nustatyta, kad atorvastatinas yra eflukso nešiklių P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) substratas, todėl gali sumažėti atorvastatino absorbcija žarnyne ir klirensas per tulžį.

Ezetimibas

Žmonėms išgėrus 20 mg ¹⁴C pažymėto ezetimibo, bendrasis ezetimibas sudarė apytiksliai 93 % bendrojo radioaktyvumo kraujo plazmoje. Apytiksliai 78 % ir 11 % pavartoto radioaktyvumo nustatyta atitinkamai išmatose ir šlapime (jie rinkti 10 parų). Po 48 val. kraujo plazmoje radioaktyvumo nenustatyta.

Senyvi pacientai

Atorvastatinas

Sveikų senyvų asmenų kraujo plazmoje atorvastatino ir aktyviųjų jo metabolitų koncentracija būna didesnė nei jaunų asmenų kraujo plazmoje, tačiau poveikis lipidams būna panašus į nustatomą jaunesnių suaugusiųjų organizme.

Ezetimibas

Senyvų (≥ 65 metų) asmenų kraujo plazmoje bendroji ezetimibo koncentracija būna apytiksliai 2 kartus didesnė negu jaunesnių (18-45 metų) asmenų kraujo plazmoje. Ezetimibu gydomų senyvų ir jaunesnių pacientų organizme MTL-C koncentracijos sumažėjimas ir saugumas yra panašūs.

Sutrikusi kepenų funkcija

Atorvastatinas

Lėtine alkoholine kepenų liga (B klasės pagal *Child-Pugh* skalę) sergančių pacientų kraujo plazmoje atorvastatino ir aktyviųjų jo metabolitų koncentracija būna reikšmingai didesnė (C_{max} – apytiksliai 16 kartų, AUC – apytiksliai 11 kartų).

Ezetimibas

Pacientams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (įvertinimas pagal *Child-Pugh* skalę 5-6), po vienkartinės 10 mg ezetimibo dozės pavartojimo vidutinis bendrojo ezetimibo AUC padidėjo apytiksliai 1,7 karto, palyginti su rodikliu sveikų asmenų organizme. 14 parų trukusio kartotinių 10 mg paros dozių vartojimo tyrimo metu pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (įvertinimas pagal *Child-Pugh* skalę 7-9), 1-ąją ir 14-ąją parą nustatytas vidutinis bendrojo ezetimibo AUC padidėjo apytiksliai 4 kartus, palyginti su sveikų asmenų rodikliais. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Nėra žinoma, kokį poveikį sukelia vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (įvertinimas pagal *Child-Pugh* skalę > 9) sergančių pacientų organizme būnanti padidėjusi ezetimibo ekspozicija, todėl tokių pacientų ezetimibu gydyti nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Atorvastatinas

Inkstų liga nedaro įtakos nei atorvastatino ir aktyviųjų jo metabolitų koncentracijai kraujo plazmoje, nei poveikiui lipidų koncentracijai.

Ezetimibas

Po vienkartinės 10 mg ezetimibo dozės pavartojimo pacientų, kurie sirgo sunkia inkstų liga (n = 8, vidutinis kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min./1,73 m²), vidutinis bendrasis ezetimibo AUC padidėjo apytiksliai 1,5 karto, palyginti su rodikliu sveikų asmenų organizme (n = 9). Šie duomenys laikomi kliniškai nereikšmingais. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Dar vienam šio tyrimo pacientui (jam buvo persodintas inkstas ir jis vartojo daug kitų vaistinių preparatų, įskaitant ciklosporiną) nustatyta 12 kartų didesnė bendroji ezetimibo ekspozicija.

Lytis

Atorvastatinas

Moterų organizme atorvastatino ir aktyviųjų jo metabolitų koncentracija skiriasi nuo būnančios vyrų organizme (moterims C_{max} būna apytiksliai 20 % didesnis, AUC – apytiksliai 10 % mažesnis). Toks skirtumas nėra kliniškai reikšmingas, todėl poveikis lipidų koncentracijai moterų ir vyrų organizme reikšmingai nesiskiria.

Ezetimibas

Bendroji ezetimibo koncentracija moterų kraujo plazmoje būna šiek tiek (apytiksliai 20 %) didesnė negu vyrų kraujo plazmoje. Ezetimibu gydomų moterų ir vyrų organizme MTL-C koncentracijos sumažėjimas ir saugumas yra panašus.

SLCO1B1 polimorfizmas

Atorvastatinas

Visų HMG-KoA reduktazės inhibitorių, įskaitant ir atorvastatiną, patekimas į kepenis apima ir OATP1B1 pernašos sistemą. Pacientams, kuriems yra SLCO1B1 polimorfizmas, yra atorvastatino ekspozicijos padidėjimo rizika, kuri gali padidinti rabdomiolizės riziką (žr. 4.4 skyrių). Geno, koduojančio OATP1B1, polimorfizmas (SLCO1B1 c.521CC) yra susijęs su atorvastatino ekspozicijos (AUC) padidėjimu 2,4 karto, palyginti su asmenų, neturinčių šio genotipo (c.521TT), rodmeniu. Gali būti, kad genetiškai sutrinka atorvastatino patekimas į tokių pacientų kepenis. Galimos tokio pokyčio pasekmės veiksmingumui nėra žinomos.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

EXTROTAN

Tyrimų duomenimis skiriant ezetimibo kartu su statiniais, įskaitant atorvastatiną, stebėtas toksinis poveikis atitiko poveikį, paprastai pasireiškiantį vartojant statinų. Tam tikras toksinis poveikis buvo stipresnis, nei būdingas vartojant vien statinų. Tai gali būti susiję su farmakokinetine ir (arba) farmakodinamine sąveika kombinuoto vartojimo atveju. Klinikiniuose tyrimuose tokia sąveika nepasireiškė. Žiurkėms miopatija buvo pastebėta tik tada, kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančią maksimalią žmogui (apytiksliai 20 kartų statinų AUC ir 500-2 000 kartų aktyviųjų metabolitų AUC).

Serijos tyrimų *in vivo* ir *in vitro* metu ezetimibas, vartojamas kartu su statiniais, galimo genotoksinio poveikio nesukėlė.

Žiurkėms ezetimibas, vartojamas kartu su statiniais, teratogeninio poveikio nesukėlė. Vaikingoms triušių patelėms nustatytas nedidelis skeleto deformacijų (suaugusių krūtinių ir uodeginių slankstelių, sumažėjusio uodeginių slankstelių skaičiaus) dažnis.

Atorvastatinas

Atorvastatinas nesukėlė mutageninio ir klastogeninio poveikio keturiuose *in vitro* tyrimuose ir viename *in vivo* tyrime. Atorvastatinas nesukėlė kancerogeninio poveikio žiurkėms, bet didelės dozės (kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo 6-11 kartų didesnė už pasiekiamą didžiausią dozę vartojančio žmogaus organizme, apskaičiavus pagal AUC_{0-24}) sukėlė kepenų ląstelių adenomas pelių patinams ir kepenų ląstelių karcinomas pelių patelėms.

Tyrimų su gyvūnais rezultatai rodo, jog HMG-KoA reduktazės inhibitoriai gali daryti poveikį embriono ar vaisiaus vystymuisi. Atorvastatinas neveikė žiurkių, triušių ir šunų vislumo ir nesukėlė teratogeninio poveikio, tačiau vartojant žiurkių ir triušių patelėms toksines dozes, pasireiškė toksinis poveikis vaisiui. Sulėtėjo didelės atorvastatino dozės vartojusių žiurkių patelių jauniklių vystymasis ir sumažėjo jų išgyvenamumas po atsivedimo. Gauta įrodymų, kad atorvastatinas prasiskverbia per žiurkių placenta. Atorvastatino koncentracija žiurkių kraujo plazmoje buvo panaši į koncentraciją piene. Ar atorvastatino ar jo metabolitų patenka į moters piene, nežinoma.

Ezetimibas

Lėtinio toksinio ezetimibo poveikio tyrimų su gyvūnais metu organų taikinių, kuriems pasireiškia

toksinis poveikis, nenustatyta. Šunų, 4 savaites vartojusių ezetimibo (paros dozė buvo $\geq 0,03$ mg/kg kūno svorio), cholesterolio koncentracija tulžies pūslės tulžyje padidėjo 2,5-3,5 karto. Vis dėlto vienerių metų tyrimo metu šunims, vartojusiems ne didesnę kaip 300 mg/kg kūno svorio paros dozę, tulžies pūslės akmenligės ar kitokio poveikio kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistemai padažnėjimo nenustatyta. Tokių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Gydant ezetimibu, akmenų susidarymo rizikos atmesti negalima.

Ilgalaikio kancerogeninio ezetimibo poveikio tyrimų metu toks poveikis nepasireiškė.

Ezetimibas žiurkių patinų ir patelių vislumo neveikė, žiurkėms ar triušiams teratogeninio poveikio nesukėlė, prenatalinio ir postnatalinio vystymosi neveikė. Vartojant kartotines 1 000 mg/kg kūno svorio paros dozes, ezetimibo prasiskverbė per vaikingų žiurkių ir triušių placentą. Vartojant ezetimibo kartu su lovastatinu pasireiškė embrioletalinis poveikis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Branduolys:

Kalcio karbonatas

Hidroksipropilceliuliozė

Polisorbatas 80

Kroskarmeliozės natrio druska (SD711)

Cukriniai branduoliai (sudėtyje yra sacharozės ir kukurūzų krakmolo)

Talkas

Manitolis

Mikrokristalinė celiuliozė

Hidroksipropilceliuliozė (mažai pakeista) (L-HPC B1)

Povidonas K-25

Natrio laurilsulfatas

Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas:

EXTROTAN 10 mg/10 mg kietosios kapsulės:

Dangtelis: titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), želatina

Korpusas: titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), želatina

EXTROTAN 20 mg/10 mg kietosios kapsulės:

Dangtelis: titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), želatina

Korpusas: titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), želatina

EXTROTAN 40 mg/10 mg kietosios kapsulės:

Dangtelis: titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), želatina

Korpusas: titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), želatina

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

36 mėnesiai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje, gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

30, 60, 70, 80, 90, 100 arba 120 kietųjų kapsulių OPA/aliuminio/PVC//aliuminio lizdinėse plokštelėse kartono dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
H-1106 Budapest
Vengrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

<u>10 mg/10 mg</u>	<u>20 mg/10 mg</u>	<u>40 mg/10 mg</u>
LT/1/21/4806/001 – N30	LT/1/21/4807/001 – N30	LT/1/21/4808/001 – N30
LT/1/21/4806/002 – N60	LT/1/21/4807/002 – N60	LT/1/21/4808/002 – N60
LT/1/21/4806/003 – N70	LT/1/21/4807/003 – N70	LT/1/21/4808/003 – N70
LT/1/21/4806/004 – N80	LT/1/21/4807/004 – N80	LT/1/21/4808/004 – N80
LT/1/21/4806/005 – N90	LT/1/21/4807/005 – N90	LT/1/21/4808/005 – N90
LT/1/21/4806/006 – N100	LT/1/21/4807/006 – N100	LT/1/21/4808/006 – N100
LT/1/21/4806/007 – N120	LT/1/21/4807/007 – N120	LT/1/21/4808/007 – N120

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. rugsėjo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2022 m. kovo 26 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/>.

II PRIEDAS

REGISTRACIJOS SĄLYGOS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Egis Pharmaceuticals PLC
Mátyás Király utca 65
H-9900 Körmend
Vengrija

arba

Egis Pharmaceuticals PLC
Bökényföldi út 118-120
H-1165 Budapest
Vengrija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EXTROTAN 10 mg/10 mg kietosios kapsulės
EXTROTAN 20 mg/10 mg kietosios kapsulės
EXTROTAN 40 mg/10 mg kietosios kapsulės

atorvastatinum / ezetimibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu) ir 10 mg ezetimibo.

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu) ir 10 mg ezetimibo

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg atorvastatino (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu) ir 10 mg ezetimibo

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės.

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

30 kapsulių
60 kapsulių
70 kapsulių
80 kapsulių
90 kapsulių
100 kapsulių
120 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP: {mm/MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje, gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38,
1106 Budapest
Vengrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

10 m/10 mg

LT/1/21/4806/001 – N30
LT/1/21/4806/002 – N60
LT/1/21/4806/003 – N70
LT/1/21/4806/004 – N80
LT/1/21/4806/005 – N90
LT/1/21/4806/006 – N100
LT/1/21/4806/007 – N120

20 mg/10 mg

LT/1/21/4807/001 – N30
LT/1/21/4807/002 – N60
LT/1/21/4807/003 – N70
LT/1/21/4807/004 – N80
LT/1/21/4807/005 – N90
LT/1/21/4807/006 – N100
LT/1/21/4807/007 – N120

40 mg/10 mg

LT/1/21/4808/001 – N30
LT/1/21/4808/002 – N60
LT/1/21/4808/003 – N70
LT/1/21/4808/004 – N80
LT/1/21/4808/005 – N90
LT/1/21/4808/006 – N100
LT/1/21/4808/007 – N120

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

EXTROTAN 10 mg/10 mg
EXTROTAN 20 mg/10 mg
EXTROTAN 40 mg/10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EXTROTAN 10 mg/10 mg kietosios kapsulės

EXTROTAN 20 mg/10 mg kietosios kapsulės

EXTROTAN 40 mg/10 mg kietosios kapsulės

atorvastatinum / ezetimibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Egis

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP:{mm/MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

EXTROTAN 10 mg/10 mg kietosios kapsulės
EXTROTAN 20 mg/10 mg kietosios kapsulės
EXTROTAN 40 mg/10 mg kietosios kapsulės
atorvastatinas / ezetimibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EXTROTAN ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EXTROTAN
3. Kaip vartoti EXTROTAN
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EXTROTAN
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EXTROTAN ir kam jis vartojamas

Vienoje EXTROTAN kapsulėje yra dviejų skirtingų veikliųjų medžiagų. Viena veiklioji medžiaga yra atorvastatinas, kuris priklauso vadinamųjų statinų grupei, kita veiklioji medžiaga yra ezetimibas.

EXTROTAN yra vaistas, skirtas suaugusiems ir vartojamas bendrojo cholesterolio, „blogojo“ cholesterolio (MTL cholesterolio) ir riebiųjų medžiagų, vadinamų trigliceridais, kiekiui kraujyje mažinti. Be to, EXTROTAN didina „gerojo“ cholesterolio (DTL cholesterolio) kiekį.

Šis vaistas cholesterolio kiekį mažina dviem būdais: mažina cholesterolio pasisavinimą iš virškinimo trakto bei cholesterolio gamybą organizme.

Daugeliui žmonių didelis cholesterolio kiekis nedaro įtakos savijautai, nes jis nesukelia jokių simptomų. Vis dėlto, jei tokia būklė nėra gydoma, ant kraujagyslių sienelių gali atsirasti riebalų sancaupų ir tai gali sukelti kraujagyslių susiaurėjimą.

Kartais toks susiaurėjimas gali užblokuoti kraujagyslę ir sutrikdyti kraujo tekėjimą į širdį ar galvos smegenis, pasireiškiant širdies priepuoliui ar insultui. Mažindami cholesterolio kiekį, galite sumažinti širdies priepuolio, insulto ar susijusių sveikatos problemų pasireiškimo riziką.

Šis vaistas yra skirtas vartoti pacientams, kurie negali kontroliuoti cholesterolio kiekio vien jo kiekį mažinančia dieta. Šio vaisto vartojimo metu būtina toliau laikytis cholesterolio kiekį mažinančios dietos.

Gydytojas Jums gali skirti EXTROTAN, jei jau vartojate atorvastatino ir ezetimibo tokiomis pačiomis dozėmis.

Šis vaistas nepadeda sumažinti kūno svorio.

2. Kas žinotina prieš vartojant EXTROTAN

EXTROTAN vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija atorvastatinui, ezetimibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate arba sirgote liga, kuri pažeidžia kepenis;
- jeigu dėl nežinomų priežasčių yra nenormaliai pakitę bet kokie kepenų funkcijos tyrimų rodmenys;
- jeigu esate vaikų susilaukti galinti moteris ir nenaudojate patikimo kontracepcijos metodo;
- jeigu esate nėščia arba bandote pastoti;
- jeigu maitinate kūdikį;
- jeigu vartojate vaistų glekapeviro ir pibrentasviro derinį hepatitui C gydyti.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti EXTROTAN:

- jeigu yra sunkus kvėpavimo nepakankamumas;
- jeigu vartojate arba paskutinių 7 parų laikotarpiu vartojote geriamosios ar injekuojamosios fuzido rūgšties (vaisto nuo bakterijų sukeltos infekcinės ligos). Fuzido rūgšties ir šio vaisto derinys gali sukelti sunkių raumenų sutrikimų (rabdomiolizę) (žr. skyrių „Kiti vaistai ir EXTROTAN“);
- jeigu patyrėte insultą su kraujavimu į galvos smegenis arba po anksčiau patirto insulto smegenyse susiformavo mažos skysčio „kišenės“;
- jeigu yra inkstų sutrikimų;
- jeigu yra susilpnėjusi skydliaukės veikla (yra hipotirozė);
- jeigu kartotinai ar dėl neaiškių priežasčių pasireiškia raumenų maudimas ar skausmas arba jei Jums ar Jūsų kraujo giminaičiams yra buvę raumenų sutrikimų;
- jeigu anksčiau vartojant kitokių lipidų kiekį mažinančių vaistų (pvz., kitokių statinų ar fibratų) buvo pasireiškę raumenų sutrikimų;
- jeigu reguliariai vartojate daug alkoholio;
- jeigu esate sirgę kepenų liga;
- jeigu esate vyresni kaip 70 metų.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei vartojant EXTROTAN pasireiškia neaiškių priežasčių sukeltas raumenų maudimas, jautrumas ar silpnumas, kadangi retais atvejais gali atsirasti sunkių raumenų sutrikimų, įskaitant inkstų pažeidimą sukeliantį raumenų irimą. Žinoma, kad atorvastatinas gali sukelti raumenų sutrikimų, be to, vartojant ezetimibo pranešta apie raumenų sutrikimų atvejus.

Be to, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jei Jums pasireiškia išliekantis raumenų silpnumas. Gali reikėti atlikti papildomus tyrimus diagnozei nustatyti bei skirti papildomų vaistų tokiai būklei gydyti.

Kai vartosite šio vaisto, gydytojas atidžiai Jus stebės, jei sergate cukriniu diabetu arba yra jo pasireiškimo rizika. Jums gali būti didesnė cukrinio diabeto pasireiškimo rizika, jei kraujyje yra padidėjęs cukraus ir riebalų kiekis, Jūsų kūno svoris yra per didelis ir yra padidėjęs kraujospūdis.

Savo gydytojui pasakykite apie visas medicinines būkles, įskaitant alergiją.

EXTROTAN vartoti deriniu su fibratais (cholesterolio kiekį mažinančiais vaistais) nerekomenduojama, nes šio vaisto ir fibratų derinio poveikis nebuvo tirtas.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams iki 18 metų EXTROTAN vartoti nerekomenduojama.

Kiti vaistai ir EXTROTAN

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kai kurie vaistai gali keisti EXTROTAN poveikį, o EXTROTAN gali keisti kitų vaistų poveikį. Tokio pobūdžio sąveika gali mažinti vieno ar abiejų vaistų veiksmingumą. Be to, gali didėti šalutinio poveikio, įskaitant svarbią raumenų išsekimo būklę, vadinamą rbdomiolize (ji aprašyta 4 skyriuje), rizika ar sunkumas.

- Imuninės sistemos poveikį keičiantys vaistai, pvz., ciklosporinas.
- Kai kurie antibiotikai, pvz., eritromicinas, klaritromicinas, telitromicinas, rifampicinas (vaistai nuo bakterinių infekcijų).
- Kai kurie priešgrybeliniai vaistai, pvz., ketokonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas, flukonazolas, pozakonazolas.
- Kiti riebalų kiekį reguliuojantys vaistai, pvz., gemfibrozilis, kiti fibratai, nikotino rūgšties dariniai, kolestipolis, kolestiraminas.
- Kai kurie kalcio kanalų blokatoriai, kuriais gydoma krūtinės angina arba padidėjęs kraujospūdis, pvz., amlodipinas, diltiazemas.
- Širdies ritmą reguliuojantys vaistai, pvz., digoksinas, verapamilis, amjodaronas.
- Letermoviras (vaistas, padedantis neleisti pasireikšti citomegaloviruso sukeltai ligai).
- Vaistai, vartojami esant ŽIV infekcijai, pvz., ritonaviras, lopinaviras, atazanaviras, indinaviras, darunaviras, efavirenzas, fosamprenaviras, delavirdinas, tipranaviro ir ritonaviro derinys bei kt.
- Kai kurie vaistai, kuriais gydomas hepatitas C (kepenų uždegimas), pvz., telapreviras, bocepreviras, elbasviro ir grazopreviro derinys bei ledipasviro ir sofosbuviro derinys.
- Fuzido rūgštis. Jeigu Jums bakterijų sukeltai infekcinei ligai gydyti reikia vartoti geriamosios fuzido rūgšties, jos vartojimo metu gydymą EXTROTAN turėsite laikinai nutraukti. Gydytojas Jums pasakys, kada yra saugu atnaujinti EXTROTAN vartojimą. Šio vaisto ir fuzido rūgšties derinys retai gali sukelti raumenų silpnumą, jautrumą ar skausmą (rbdomiolizę). Daugiau informacijos apie rbdomiolizę pateikiama 4 skyriuje.
- Kiti vaistai, kurie sukelia sąveiką su šiuo vaistu:
 - varfarinas, fenprokumonas, acenokumarolis ar fluindionas (vaistai, slopinantys kraujo krešulių susidarymą);
 - geriamieji kontraceptikai (nuo nėštumo apsaugantys vaistai);
 - stiripentolis (traukulius slopinantis vaistas nuo epilepsijos);
 - cimetidinas (vaistas nuo rėmens ir pepsinių opų);
 - fenazonas (vaistas nuo skausmo);
 - kolchicinas (jis vartojamas podagrai gydyti);
 - antacidiniai vaistai (vaistai, kurių sudėtyje yra aliuminio ar magnio, nuo nevirškinimo);
 - paprastųjų jonažolių preparatai (vaistai depresijai gydyti).

EXTROTAN vartojimas su maistu ir alkoholiu

Žr. 3 skyrių, kur pateikiama instrukcijų, kaip vartoti šį vaistą. Atkreipkite dėmesį į toliau pateikiamą informaciją.

Greipfrutų sultys

Gydymo šiuo vaistu metu per dieną galima išgerti ne daugiau kaip vieną ar dvi mažas stiklines greipfrutų sulčių, nes didesnis greipfrutų sulčių kiekis gali pakeisti šio vaisto poveikį.

Alkoholis

Vartojant šio vaisto, negalima vartoti daug alkoholio. Daugiau informacijos pateikiama 2 skyriaus poskyryje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, bandote pastoti arba manote, kad galbūt esate nėščia, EXTROTAN nevartokite. Vaikų susilaukti galinčioms moterims šio vaisto vartoti negalima, nebent naudojama patikima kontracepcijos priemonė. Jei vartodama šį vaistą pastosite, nedelsdama nutraukite jo vartojimą ir kreipkitės į gydytoją.

Jeigu maitinate krūtimi, EXTROTAN nevartokite.

Šio vaisto vartojimo nėštumo ir žindymo laikotarpiu saugumas nebuvo įrodytas.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nėra tikėtina, kad EXTROTAN veiktų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Vis dėlto reikia atsižvelgti į tai, kad pavartojus šį vaistą kai kuriems žmonėms gali pasireikšti svaigulys. Jei po šio vaisto pavartojimo jaučiatės apsvaigę, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

EXTROTAN sudėtyje yra sacharozės ir natrio

Vaisto sudėtyje yra sacharozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti EXTROTAN

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartodami šį vaistą turite toliau laikytis cholesterolio kiekį mažinančios dietos.

Rekomenduojama paros dozė suaugusiesiems yra viena nurodyto stiprumo kapsulė.

EXTROTAN vartokite kartą per parą.

Kapsulę galima vartoti bet kuriuo paros metu, po valgio arba nevalgius. Vis dėlto bandykite kapsulę vartoti kasdien tuo pačiu metu.

Kiekvieną kapsulę nurykite sveiką, užgerdami gurkšniu vandens.

Šis vaistas netinka pradiniam gydymui. Pradėti gydymą ar keisti dozę (jei reikia) galima tik vartojant atskiras veikliąsias medžiagas, o nustačius tinkamas dozes, jei įmanoma, gydymą galima pakeisti atitinkamo stiprumo EXTROTAN.

Jei gydytojas EXTROTAN skyrė vartoti kartu su kitu cholesterolio kiekį mažinančiu vaistu, kurio sudėtyje yra kolestimino, ar bet kokių kitų vaistų, kurio sudėtyje yra kitokia tulžies rūgštis surišančios medžiagos, šio vaisto reikia gerti arba likus ne mažiau kaip 2 valandoms iki tulžies rūgštis surišančios medžiagos vartojimo, arba po jo vartojimo praėjus ne mažiau kaip 4 valandoms.

Ką daryti pavartojus per didelę EXTROTAN dozę

Jei netyčia išgėrėte per daug kapsulių (didesnę nei rekomenduojama paros dozę), kreipkitės patarimo į gydytoją arba artimiausią ligoninę.

Pamiršus pavartoti EXTROTAN

Jei pamiršote išgerti dozę, kitą suplanuotą dozę gerkite numatytu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti EXTROTAN

Pasakykite gydytojui, jei norite nutraukti EXTROTAN vartojimą. Jei nustosite vartoti šį vaistą, Jūsų cholesterolio kiekis gali vėl padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris toliau paminėtas sunkus šalutinis poveikis ar simptomas, nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Sunki alerginė reakcija, dėl kurios pasireiškia veido, liežuvio ir gerklės pabrinkimas ir gali labai pasunkėti kvėpavimas.
- Sunkus sutrikimas, pasireiškiantis sunkiu odos lupimusi ir pabrinkimu, odos, burnos, akių ir lytinių organų pūslėmis bei karščiavimu, odos išbėrimas su rausvai raudonomis dėmėmis (ypač delnų ar padų srityje), kur gali atsirasti pūslių.
- Raumenų silpnumas, jautrumas, skausmas ar plyšimas arba šlapimo nusidažymas raudonai ruda spalva, ypač jeigu tuo pačiu metu blogai jaučiatės arba karščiuojate, nes tokį poveikį gali sukelti nenormalus raumenų irimas (rabdomiolizė). Nenormalus raumenų irimas ne visada išnyksta net nutraukus šio vaisto vartojimą, gali būti pavojingas gyvybei ir sukelti inkstų sutrikimų.

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- Jei atsiranda tokių sutrikimų kaip netikėtas ar neįprastas kraujavimas arba kraujosruvos, tai gali rodyti kepenų sutrikimą. Turite kaip įmanoma greičiau pasitarti su gydytoju.
- Į vilkligę panašus sindromas (įskaitant išbėrimą, sąnarių sutrikimus ir poveikį kraujo ląstelėms).

Kitas galimas šalutinis poveikis

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- Įprastas peršalimas (nazofaringitas)
- Alerginės reakcijos
- Didelis cukraus kiekis kraujyje
- Galvos skausmas
- Gerklės skausmas
- Kraujavimas iš nosies
- Vidurių užkietėjimas
- Pilvo pūtimas (dujų perteklius virškinimo trakte)
- Dispepsija
- Šleikštulys (pykinimas)
- Viduriavimas
- Pilvo maudimas
- Raumenų skausmas
- Sąnarių skausmas
- Rankų ir kojų skausmas
- Raumenų spazmas
- Sąnarių patinimas
- Nugaros skausmas
- Nuovargio pojūtis (nuovargis)
- Kai kurių laboratorinių raumenų funkciją atspindinčių tyrimų (KK) rodmenų padidėjimas
- Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rezultatai, padidėję kai kurių laboratorinių kepenų funkcijos kraujo tyrimų (transaminazių) rodmenys

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Mažas cukraus kiekis kraujyje
- Kūno svorio padidėjimas
- Sumažėjęs apetitas arba jo praradimas
- Košmariški sapnai
- Nemiga
- Svaigulys
- Rankų ir kojų pirštų tirpimas ar dilgčiojimas
- Skausmo ar prisilietimo pojūčio sumažėjimas
- Skonio sutrikimas

- Atminties praradimas
- Neryškus matomas vaizdas
- Spengimas ausyse
- Karščio pylimas
- Didelis kraujospūdis
- Kosulys
- Vėmimas
- Raugėjimas
- Kasos uždegimas, sukeliantis stiprų pilvo skausmą, kuris gali plisti į nugarą
- Rėmuo
- Burnos džiūvimas
- Skrandžio uždegimas (gastritas)
- Kepenų uždegimas (hepatitas)
- Dilgėlinė
- Niežulys
- Odos išbėrimas
- Plaukų slinkimas
- Kaklo skausmas
- Raumenų silpnumas
- Bendrasis negalavimas (bendro silpnumo pojūtis)
- Astenija (energijos ir jėgų trūkumas)
- Krūtinės skausmas
- Skausmas
- Patinimas, ypač plaštakų ir pėdų
- Karščiavimas
- Baltųjų kraujo ląstelių nustatymas atliekant šlapimo tyrimą
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- Trombocitų kiekio sumažėjimas, padidinantis kraujosruvų atsiradimo ir kraujavimo pasireiškimo riziką (trombocitopenija)
- Kojų ir rankų nervų pažeidimas (pvz., tirpimas)
- Regėjimo sutrikimas
- Tulžies sąstovis (odos ir akių baltymų pageltimas)
- Iškilas raudonas išbėrimas, kartais su taikinio formos pažeidimais [daugiaformė raudonė (eritema)]
- Raumenų liga su raumenų silpnumu (miopatija)
- Raumenų uždegimas
- Sausgyslių pažeidimas

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- Prikurtimas
- Kepenų nepakankamumas
- Krūtų padidėjimas vyrams (ginekomastija)

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Depresija
- Dusulys
- Tulžies akmenys ar tulžies pūslės uždegimas (tai gali sukelti pilvo skausmą, pykinimą ar vėmimą)
- Išliekantis raumenų silpnumas (su imunine sistema susijusi nekrotizuojanti miopatija)

Galimas šalutinis poveikis, apie kurį pranešta vartojant tam tikrų statinų

- Lytinės veiklos sutrikimas
- Kvėpavimo sutrikimai, įskaitant užsitęsusi kosulį ir (arba) kvėpavimo nepakankamumą arba karščiavimą
- Cukrinis diabetas. Toks poveikis yra labiau tikėtinas, jei yra didelis cukraus ir riebalų kiekis kraujyje, viršsvoris, didelis kraujospūdis. Gydytojas stebės Jūsų būklę šio vaisto vartojimo laikotarpiu

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Pranešimą apie šalutinį poveikį galite pateikti šiais būdais: tiesiogiai užpildant formą internetu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrv> arba užpildant Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?4004286486>, ir atsiunčiant elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt) arba nemokamu telefonu 8 800 73 568.

5. Kaip laikyti EXTROTAN

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje, gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Ant pakuotės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EXTROTAN sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra atorvastatinas (atorvastatino kalcio druskos trihidrato pavidalu) ir ezetimibas. Kiekvienoje kapsulėje yra 10 mg, 20 mg arba 40 mg atorvastatino ir 10 mg ezetimibo.
- Pagalbinės medžiagos:
Branduolys: kalcio karbonatas, hidroksipropilceliuliozė, polisorbatai 80, kroskarmeliozės natrio druska (SD711), cukriniai branduoliai (sudėtyje yra sacharozės ir kukurūzų krakmolo), talkas, manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, hidroksipropilceliuliozė (mažai pakeista) (L-HPC B1), povidonas K-25, natrio laurilsulfatas, magnio stearatas.
Kapsulės apvalkalas:
EXTROTAN 10 mg/10 mg kietosios kapsulės. Kapsulės dangtelis: titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), želatina.
EXTROTAN 20 mg/10 mg kietosios kapsulės. Kapsulės dangtelis: titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), želatina.
EXTROTAN 40 mg/10 mg kietosios kapsulės. Kapsulės dangtelis: titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), želatina.
 Kapsulės korpusas (visų stiprumų): titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), želatina.

EXTROTAN išvaizda ir kiekis pakuotėje

EXTROTAN 10 mg/10 mg kietosios kapsulės. Nepažymėta savaime užsidaranti 0 dydžio kietoji želatininė kapsulė, kurios dangtelis yra karamelės spalvos ir korpusas yra geltonos spalvos. Kapsulė yra užpildyta granulėmis ir viena tablete.

EXTROTAN 20 mg/10 mg kietosios kapsulės. Nepažymėta savaime užsidaranti 0 dydžio kietoji želatininė kapsulė, kurios dangtelis yra rausvai rudos spalvos ir korpusas yra geltonos spalvos. Kapsulė yra užpildyta granulėmis ir viena tablete.

EXTROTAN 40 mg/10 mg kietosios kapsulės. Nepažymėta savaime užsidaranti 0 dydžio kietoji želatininė kapsulė, kurios dangtelis yra tamsiai rudos spalvos ir korpusas yra geltonos spalvos. Kapsulė yra užpildyta granulėmis ir viena tablete.

Kapsulės užpildas

Atorvastatino greito atpalaidavimo granulės: sferoido formos granulės

Ezetimibo 10 mg tabletė: viena apvali, plokščia tabletė nuožulniais kraštais, vienoje pusėje įspausta stilizuota „E“, o kitoje pusėje – „612“.

30, 60, 70, 80, 90, 100 arba 120 kietųjų kapsulių OPA/aliuminio/PVC//aliuminio lizdinėse plokštelėse kartono dėžutėje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
H-1106 Budapest
Vengrija

Gamintojas

Egis Pharmaceuticals PLC
Mátyás Király utca 65
H-9900 Körmend
Vengrija

arba

Egis Pharmaceuticals PLC
Bökényföldi út 118-120
H-1165 Budapest
Vengrija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Egis Pharmaceuticals PLC atstovybė

Latvių g. 11-2

LT-08123

Vilnius

Tel. 370 5 231 4658

Šis vaistas Europos ekonominės erdvės valstybėse narėse registruotas tokiais pavadinimais:

Vengrija	Torvazin Duo 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg kemény kapszula
Bulgarija	Торвазин Плюс (аторвастатин/ezetимиб) 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg твърди капсули
Latvija	EXTROTAN 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg cietās kapsulas
Lietuva	EXTROTAN 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg kietosios kapsulės
Rumunija	Torvazin Plus 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg capsule

Slovakija	Torvazin Plus 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg
Lenkija	Torvasin Plus
Ispanija	Atorduo 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg cápsulas duras

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2022-03-26.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/>.