
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Euvascor 10 mg/5 mg trde kapsule
Euvascor 20 mg/5 mg trde kapsule
Euvascor 40 mg/5 mg trde kapsule
Euvascor 10 mg/10 mg trde kapsule
Euvascor 20 mg/10 mg trde kapsule
Euvascor 40 mg/10 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 10,82 mg kalcijevega atorvastatinata trihidrata, kar ustreza 10 mg atorvastatina, in 5 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 3,395 mg perindoprila.

Ena trda kapsula vsebuje 21,64 mg kalcijevega atorvastatinata trihidrata, kar ustreza 20 mg atorvastatina, in 5 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 3,395 mg perindoprila.

Ena trda kapsula vsebuje 43,28 mg kalcijevega atorvastatinata trihidrata, kar ustreza 40 mg atorvastatina, in 5 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 3,395 mg perindoprila.

Ena trda kapsula vsebuje 10,82 mg kalcijevega atorvastatinata trihidrata, kar ustreza 10 mg atorvastatina, in 10 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 6,79 mg perindoprila.

Ena trda kapsula vsebuje 21,64 mg kalcijevega atorvastatinata trihidrata, kar ustreza 20 mg atorvastatina, in 10 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 6,79 mg perindoprila.

Ena trda kapsula vsebuje 43,28 mg kalcijevega atorvastatinata trihidrata, kar ustreza 40 mg atorvastatina, in 10 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 6,79 mg perindoprila.

Pomožna snov z znanim učinkom: saharoza (33,9 mg za Euvascor 10 mg/5 mg, 46,8 mg za Euvascor 20 mg/5 mg, 72,6 mg za Euvascor 40 mg/5 mg, 54,9 mg za Euvascor 10 mg/10 mg, 67,8 mg za Euvascor 20 mg/10 mg, 93,6 mg za Euvascor 40 mg/10 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, trda

Euvascor 10 mg/5 mg: trda želatinasta kapsula velikosti 2, s črnim odtisom "10 5" na svetlo modrem telesu kapsule ter črnim odtisom "☞" na svetlo modri kapici. Vsebuje bele do belkaste okrogle pelete.

Euvascor 20 mg/5 mg: trda želatinasta kapsula velikosti 2, s črnim odtisom "20 5" na svetlo modrem telesu kapsule ter črnim odtisom "☞" na modri kapici. Vsebuje bele do belkaste okrogle pelete.

Euvascor 40 mg/5 mg: trda želatinasta kapsula velikosti 2, s črnim odtisom "40 5" na modrem telesu kapsule ter črnim odtisom "☞" na modri kapici. Vsebuje bele do belkaste okrogle pelete.

Euvascor 10/10 mg: trda želatinasta kapsula velikosti 2, s črnim odtisom "10 10" na svetlo zelenem telesu kapsule ter črnim odtisom "☞" na svetlo zeleni kapici. Vsebuje bele do belkaste okrogle pelete.

Euvascor 20/10 mg: trda želatinasta kapsula velikosti 2, s črnim odtisom "20 10" na svetlo zelenem telesu kapsule ter črnim odtisom "☞" na zeleni kapici. Vsebuje bele do belkaste okrogle pelete.

Euvascor 40/10 mg: trda želatinasta kapsula velikosti 2, s črnim odtisom "40 10" na zelenem telesu kapsule ter črnim odtisom "☞" na zeleni kapici. Vsebuje bele do belkaste okrogle pelete.

Trde želatinaste kapsule velikosti 2 so dolge približno 18 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Euvascor je indicirano kot nadomestna terapija kot del obvladovanja srčno-žilnega tveganja (glejte poglavje 5.1) pri odraslih, ki so že urejeni s sočasnim jemanjem atorvastatina in perindopрила z enako kombinacijo jakosti učinkovin v posameznih zdravilih.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Običajni odmerek je ena kapsula enkrat na dan.

Za začetno zdravljenje fiksna kombinacija odmerkov ni primerna.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, morate titriranje odmerkov izvesti s posameznima učinkovinama.

Bolnik mora med zdravljenjem z zdravilom Euvascor nadaljevati s standardno dieto za zmanjšanje vrednosti holesterola.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Pri bolnikih, ki jemljejo tipranavir, ritonavir, telaprevir ali ciklosporin sočasno z zdravilom Euvascor, odmerek atorvastatina v zdravilu Euvascor ne sme preseči 10 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Euvascor jemljejo protivirusna zdravila proti hepatitisu C, ki vsebujejo boceprevir, elbasvir/grazoprevir, odmerek atorvastatina v zdravilu Euvascor ne sme preseči 20 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolniki z ledvično okvaro

Zdravilo Euvascor lahko uporabljate pri bolnikih z očistkom kreatinina ≥ 60 ml/min, njegova uporaba pa ni primerna pri bolnikih z očistkom kreatinina < 60 ml/min. Pri teh bolnikih je priporočljiva titracija odmerka s posameznimi učinkovinami (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Starejše bolnike lahko zdravite z zdravilom Euvascor glede na delovanje ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri dajanju zdravila Euvascor bolnikom z jetrno okvaro je potrebna previdnost. Zdravilo Euvascor je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavji 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Euvascor pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Euvascor se mora jemati v enkratnem odmerku enkrat na dan, zjutraj pred obrokom.

Kapsul se ne sme žvečiti ali drobiti.

4.3. Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE) ali statin ali katero koli pomožno snov v tem zdravilu, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno dolgotrajno zvišanje vrednosti serumskih aminotransferaz, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti.
- Med nosečnostjo, v obdobju dojenja ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6).

- Sočasna uporaba s protivirusnim zdravilom za zdravljenje hepatitisa C glekaprevirjem/pibrentasvirjem.
- Angioedem v anamnezi, povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE.
- Dedni ali idiopatični angioedem.
- Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5).
- Signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, ki veljajo za atorvastatin in perindopril, se nanašajo tudi na zdravilo Euvascor.

Učinki na jetra

Laboratorijske preiskave jetrne funkcije je treba redno izvajati zaradi atorvastatina, ki je sestavina zdravila Euvascor. Laboratorijske preiskave jetrne funkcije je treba opraviti pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo okvaro jeter. Bolnike z zvišanimi vrednostmi jetrnih aminotransferaz je treba nadzorovati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). Če zvišanje vrednosti aminotransferaz, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN – *upper limit of normal*), traja, je priporočljivo zmanjšati odmerek atorvastatina, tako da se uporabi posamezni učinkovini, ali prekiniti uporabo atorvastatina (glejte poglavje 4.8).

V redkih primerih so bili zaviralci ACE, kot je perindopril, povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Euvascor, pojavi zlatenica ali izrazito zvišanje vrednosti jetrnih encimov, je treba zdravilo ukiniti in bolnike ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

Glede na učinke atorvastatina in perindopрила, je zdravilo Euvascor kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjanim dolgotrajnim zvišanjem vrednosti aminotransferaz v serumu, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Zdravilo Euvascor morate uporabljati previdno pri bolnikih z jetrno okvaro in pri tistih, ki uživajo znatne količine alkohola in/ali imajo anamnezo bolezni jeter. Če je potrebna sprememba odmerjanja, morate titriranje odmerkov izvesti s posameznima učinkovinama.

Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG CoA lahko tudi atorvastatin v redkih primerih prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napreduje v rabdomiolizo, potencialno smrtno nevarno stanje, za katero so značilni izrazito zvišane vrednosti kreatinske kinaze (CK - *creatine kinase*) (> 10-kratna ULN), mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko vodi v odpoved ledvic.

Če se prisotnost dejavnikov tveganja za rabdomiolizo ugotovi pred začetkom zdravljenja, to je v primeru:

- okvare ledvic,
- hipotiroidizma,
- osebne ali družinske anamneze dednih bolezni mišic,
- toksičnih učinkov statinov ali fibratov na mišice v anamnezi,
- bolezni jeter v anamnezi in/ali znatnega uživanja alkohola,
- starejših (starih > 70 let), pri katerih je potrebo po merjenju CK treba oceniti glede na prisotnost drugih dejavnikov tveganja za rabdomiolizo,
- ko se lahko pojavi povišana plazemska koncentracija CK, npr. medsebojna delovanja (glejte poglavje 4.5) in pri posebnih populacijah, vključno z genetskimi podpopulacijami (glejte poglavje 5.2);

je treba z zdravljenjem povezano tveganje natančno pretehtati glede na možne koristi. Priporočeno je klinično spremljanje.

Zdravljenja ne smete začeti, če so izhodiščne vrednosti CK pomembno zvišane (> 5-kratna ULN).

Merjenje kreatinske kinaze

Kreatinske kinaze (CK) ne smemo meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje vrednosti težavno. Če so izhodiščne vrednosti CK pomembno zvišane (> 5-kratna ULN), je treba za potrditev izvida CK znova izmeriti čez 5 do 7 dni.

Med zdravljenjem

- Bolnikom morate naročiti, da vas takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti, zlasti če te simptome spremljata splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura ali če znaki in simptomi povezani z mišicami vztrajajo po ukinitvi zdravila Euvascor.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Euvascor, je treba izmeriti vrednosti CK. Če so vrednosti CK pomembno zvišane (> 5-kratna ULN), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če so vrednosti CK \leq 5-kratna ULN.
- Če simptomi minejo in se vrednosti CK normalizirajo, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje vrednosti CK (> 10-kratna ULN) ter če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba zdravljenje z zdravilom Euvascor takoj prekiniti.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Zaradi atorvastatina, ki je ena od učinkovin zdravila, se poveča tveganje za rabdomiolizo, če se zdravilo Euvascor uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo plazemske koncentracije atorvastatina. Takšna zdravila so močni zaviralci CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol in zaviralci proteaze virusa HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, tipranavirjem/ritonavirjem, itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih derivatov fibrične kisline, protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV) (boceprevirja, telaprevirja, elbasvirja/grazoprevirja), eritromicina, niacina ali ezetimiba. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih terapijah, pri katerih ni medsebojnih delovanj.

Če je sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Euvascor nujna, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja. Če bolniki dobivajo zdravila, ki povečujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočljivo uporabiti manjši največji odmerek atorvastatina. V takšnem primeru je treba upoštevati, da moramo titriranje odmerka navzdol izvesti s posameznimi učinkovinami. Poleg tega pride v primeru uporabe močnih zaviralcev encima CYP3A4 v poštev manjši začetni odmerek atorvastatina in priporočljivo je, da takšne bolnike ustrezno klinično spremljate (glejte poglavje 4.5).

Atorvastatina se ne sme uporabljati sočasno s sistemskimi oblikami fusidne kisline ali znotraj sedmih dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov, so poročali o primerih rabdomiolize (tudi o nekaj smrtnih primerih) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru simptomov mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniški nasvet.

Zdravljenje s statini lahko nadaljujete sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemske zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem jemanju zdravila Euvascor in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija

Med zdravljenjem z nekaterimi statini ali po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM - immune-mediated necrotizing myopathy). Za IMNM sta klinično značilni dolgotrajna šibkost proksimalnih mišic in zvišana serumska raven kreatinske kinaze, ki kljub prekinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Intersticijska bolezen pljuč

Pri uporabi nekaterih statinov so izjemoma poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med znaki, ki se lahko pojavijo, so dispneja, neproduktivni

kašelji in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske pljučne bolezni, je treba zdravljenje z zdravilom Euvascor prekiniti ter razmisliti o nadaljevanju zdravljenja samo s perindoprilom.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo, da lahko statini kot skupina zdravil zvišajo raven glukoze v krvi in da lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti, povzročijo stopnjo hiperglikemije, pri kateri je potrebno običajno zdravljenje sladkorne bolezni. Zmanjšano tveganje za žilne bolezni, ki je posledica uporabe statinov, odtehta to tveganje in zato slednje ne bi smelo biti razlog za prekinitev zdravljenja z zdravilom Euvascor. Bolnike s tveganjem (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, hipertenzija) je treba med zdravljenjem z zdravilom Euvascor klinično in biokemično spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali insulin, morate pazljivo spremljati urejenost glukoze v krvi v prvem mesecu zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo zaviralec ACE, kot je zdravilo Euvascor (glejte poglavje 4.5).

Hipotenzija

Zaviralci ACE, kot je perindopril, lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetnejša pa pri tistih s hipovolemijo, npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri tistih s hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Opažali so jo pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem s sočasnim ledvičnim popuščanjem ali brez njega. Najverjetnejša je pri tistih bolnikih, ki imajo hujše stopnje srčnega popuščanja, kar se odraža z jemanjem velikih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke, s hiponatriemijo ali funkcijsko ledvično okvaro. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo morate uvedbo zdravljenja in prilagajanje odmerka pazljivo nadzorovati (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobno velja za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskožilnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možganskožilni insult.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika položite v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dajte intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak poviša po povečanju volumna.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko perindopril dodatno zniža sistemski krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka z uporabo posameznih učinkovin ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Euvascor.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija

Kot velja tudi za druga zdravila, ki vsebujejo zaviralce ACE, kot je perindopril, morate biti previdni pri predpisovanju zdravila Euvascor bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke in zaporo v iztočnem delu levega prekata, kot sta aortna stenoza ali hipertrofična kardiomiopatija.

Presaditev ledvic

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni izkušenj z uporabo perindoprila ali zdravila Euvascor.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije lahko pride do izgube ledvičnega delovanja, čeprav so spremembe vrednosti kreatinina v serumu majhne.

Ledvična okvara

Zdravilo Euvascor lahko uporabljate pri bolnikih z očistkom kreatinina ≥ 60 ml/min, njegova uporaba pa ni primerna pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina med 30 in 60 ml/min) ali s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min). Pri takšnih bolnikih je priporočljivo individualno titiranje odmerka s posameznima učinkovinama. Rutinsko spremljanje ravni kalija in kreatinina je del običajne medicinske prakse pri bolnikih z ledvično okvaro (see section 4.8).

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili povišanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če imajo bolniki tudi ledvičnožilno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez znakov predhodno obstoječe ledvične žilne bolezni so se pojavile povišane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki so bile običajno blage in prehodne, zlasti kadar so perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z že obstoječo ledvično okvaro. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka z uporabo posameznih učinkovin in/ali prekinitev zdravljenja z diuretikom in/ali z zdravilom Euvascor.

Učinek fiksne kombinacije zdravila Euvascor ni bil preizkušan pri bolnikih z ledvično okvaro. Pri odmerjanju zdravila Euvascor morate upoštevati priporočila za odmerjanje posameznih zdravilnih učinkovin, ko jih bolniki jemljejo ločeno.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki so prestajali dializo z visokopretočnimi membranami in sočasno jemali zaviralec ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri tovrstnih bolnikih premislite o uporabi druge vrste dializnih membran ali drugega razreda antihipertenzivov.

Preobčutljivost in angioedem

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. V teh primerih morate zdravilo Euvascor takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so antihistaminiki pomagali pri zmanjševanju simptomov. Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki lahko obsega dajanje adrenalina in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Bolnike z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, lahko spremlja povečano tveganje za angioedem ob jemanju zdravila Euvascor (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in imeli so normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zdravilo Euvascor, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa.

Sočasna uporaba perindopрила s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenja s perindoprilom ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Sočasna uporaba drugih zaviralcev neprilizina (NEP) (npr. racekadotriola) in zaviralcev ACE lahko prav tako poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.5). Pred uvedbo zdravljenja z zaviralci NEP (npr. racekadotrilom) je zato potrebno pri bolnikih, ki se zdravijo s perindoprilom, pazljivo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem.

Sočasna uporaba zaviralcev mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom), se lahko poveča tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z ali brez motenj dihanja) (glejte poglavje 4.5).

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE, kot je perindopril, med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstransulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE pred vsako aferezo.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

Bolniki, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem (npr. s strupom kožekrilcev) jemali zdravilo z vsebovanim zaviralcem ACE, kot je zdravilo Euvascor, so doživeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju zdravila Euvascor bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, ali če jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem poslabšanju delovanja ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete zdravilo Euvascor, je priporočljivo redno merjenje števila levkocitov; morate jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vneto grlo, zvišana telesna temperatura).

Etnične razlike

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

Zdravilo Euvacor, ki vsebuje zaviralec ACE perindopril, lahko manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin, verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kašelj

Ob jemanju zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Euvascor, morate pri njegovi diferencialni diagnozi upoštevati tudi kašelj, povzročen z zaviralci ACE.

Kirurški posegi/anestezija

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi zdravili, lahko zdravilo Euvascor zavira tvorjenje angiotenzina II zaradi kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravljenje morate prekiniti en dan pred kirurškim posegom. Če se pojavi hipotenzija in menite, da jo povzroča opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povišane vrednosti kalija v serumu. Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšano delovanje ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, metabolno acidozo in sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali pa sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povišanjem vrednosti kalija v serumu (npr. heparina, kotrimoksazola, znanega tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega povišanja vrednosti kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje zdravila Euvascor in katere koli izmed zgoraj navedenih učinkovin ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto meriti vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija z litijem

Kombinacija litija in zdravil, ki vsebujejo perindopril, kot je na primer zdravilo Euvascor, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena

poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Primarni aldosteronizem

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pomožne snovi

Zaradi prisotnosti saharoze, bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati zdravila Euvascor.

Vrednost natrija

Zdravilo Euvascor vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Preskušanja medsebojnega delovanja zdravila Euvascor z drugimi zdravili še niso bila izvedena, vendar pa so bila ločeno izvedena preskušanja s posameznima učinkovinama, z atorvastatinom in s perindoprilom. Rezultati teh preskušanj so navedeni spodaj.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih dogodkov, kot so hipotenzija, hiperkaliemija in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic), kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 4.5).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo

Nekatera zdravila ali terapevtske skupine zdravil lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim. Kombinacija s temi zdravili poveča tveganje za hiperkaliemijo.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3)

Zdravilna učinkovina	Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom	Medsebojno delovanje z drugim zdravilom
perindopril	aliskiren	Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolenost in umrljivost (glejte poglavje 4.3).
	ekstrakorporealna zdravljenja	Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali drugi skupini antihipertenzivov.

sakubitri/valsartan	Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitri/valsartan je kontraindicirana, saj sočasno zaviranje neprilizina in ACE lahko poveča tveganje za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitri/valsartan se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme začeti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitri/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).
atorvastatin glekaprevir/pibrentasvir	Sočasna uporaba z zdravilom Euvascor je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za miopatijo.

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4)

Zdravilna učinkovina	Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom	Medsebojno delovanje z drugim zdravilom
atorvastatin	močni zaviralci CYP3A4	<p>Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za jetrna prenašalca, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1 – <i>organic anion-transporting polypeptide 1B1</i>) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1 – <i>multi-drug resistance protein 1</i>) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – <i>breast cancer resistance protein</i>), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo CYP3A4 ali prenašalne beljakovine, lahko poveča koncentracijo atorvastatina v plazmi in tveganje za miopatijo. Tveganje se lahko poveča tudi med sočasno uporabo atorvastatina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatijo, kot so derivati fibrične kisline in ezetimib (glejte poglavje 4.4).</p> <p>Ugotovljeno je, da močni zaviralci CYP3A4 povzročijo izrazito povečanje koncentracije atorvastatina. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola, nekaterih antivirusnih zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju HCV (npr. elbasvirja/grazoprevirja), zaviralcev proteaze virusa HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itn.) in zdravila Euvascor se je treba izogniti, če je mogoče. V primerih, ko se sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom Euvascor ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o uporabi najmanjših odmerkov atorvastatina v zdravilu Euvascor, bolnika pa je priporočljivo ustrezno klinično spremljati (glejte Preglednica 1).</p>
	zaviralci proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP – <i>breast cancer resistance protein</i>)	<p>Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci BCRP (npr. elbasvir in grazoprevir) lahko vodi do povečanih plazemskih koncentracij atorvastatina in do povečanega tveganja za miopatijo, zato je treba, odvisno od predpisanega odmerka, razmisliti o prilagoditvi odmerka atorvastatina. Sočasna uporaba elbasvirja in grazoprevirja z atorvastatinom poveča plazemske koncentracije atorvastatina za 1,9-krat (glejte Preglednica 1), zato odmerek atorvastatina v zdravilu Euvascor ne sme preseči 20 mg na dan pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir (glejte poglavji 4.2 in 4.4).</p>

Zdravilna učinkovina	Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom	Medsebojno delovanje z drugim zdravilom
	grenivka ali grenivkin sok	Sočasno uživanje velikih količin grenivkinega soka in atorvastatina ni priporočljivo (glejte Preglednica 1).
perindopril	aliskiren	Pri bolnikih, razen pri tistih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro, zaradi tveganja za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost sočasna uporaba zdravila Euvascor in aliskirena ni priporočljiva.
	kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)	Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), lahko obstaja povečano tveganje za hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4)
	sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina	Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE, kot je na primer perindopril (v zdravilu Euvascor), in antagonisti receptorjev angiotenzina povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojno zaviranje (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejeno samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka.
	estramustin	Tveganje za povečanje neželenih učinkov, kot je angionevrotični edem (angioedem).
	litij	Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu ter toksičnosti. Uporaba zdravila Euvascor v kombinaciji z litijem ni priporočljiva, če pa je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).
	diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), kalijeve soli	Za ta zdravila je znano, da povzročajo hiperkaliemijo (potencialno smrtno), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki). Kombinacija zdravila Euvascor s temi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje kalija v serumu in kreatinina.

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost

Zdravilna učinkovina	Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom	Medsebojno delovanje z drugim zdravilom
atorvastatin	zmerni zaviralci CYP3A4	Zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte Preglednica 1). Med uporabo eritromicina v kombinaciji s statini so opazili večje tveganje za miopatijo. Študij medsebojnega delovanja za oceno učinkov amjodarona ali verapamila na atorvastatin niso izvedli. Znano je, da tako verapamil kot amjodaron zavirata delovanje CYP3A4; sočasna uporaba z atorvastatinom lahko poveča izpostavljenost atorvastatinu. Zato je treba med sočasno uporabo z zmernimi zaviralci CYP3A4 razmisliti o uporabi manjšega največjega odmerka atorvastatina, ki ga vsebuje zdravilo Euvascor, bolnika pa je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. Po uvedbi zaviralca ali prilagoditvah njegovega odmerka je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje.
	induktorji CYP3A4	Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. z efavirenzom, rifampicinom, šentjanževko) lahko v različni meri zmanjša koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte Preglednica 1). Zaradi dvojnega mehanizma medsebojnega delovanja z rifampicinom (indukcija citokroma P450 3A in zaviranje prenašalca privzema v hepatocite OATP1B1) je priporočljiva sočasna uporaba zdravila Euvascor z rifampicinom, saj je dajanje atorvastatina z zamikom po uporabi rifampicina povezano z bistvenim zmanjšanjem koncentracije atorvastatina v plazmi. Vendar pa učinek rifampicina na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan; tako da je potrebno bolnike, kadar se sočasni uporabi ne moremo izogniti, skrbno spremljati glede učinkovitosti.
	digoksin	Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se je koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja rahlo povečala (glejte Preglednica 2). Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
	ezetimib	Uporaba samega ezetimiba je povezana z neželenimi učinki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Sočasna uporaba ezetimiba in zdravila Euvascor lahko poveča tveganje za pojav teh neželenih učinkov. Takšne bolnike je priporočljivo ustrezno klinično spremljati.
	fusidna kislina	Tako kot velja za druge statine, so bili v postmarketinškem obdobju med sočasno uporabo atorvastatina in fusidne kisline opisani neželeni učinki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja ni znan. Sočasna uporaba zdravila Euvascor in fusidne kisline ni priporočljiva, ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Euvascor je treba razmisliti o nadaljevanju zdravljenja samo z učinkovino perindopril. Zdravljenje s statinom se lahko ponovno uvede 7 dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

Zdravilna učinkovina	Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom	Medsebojno delovanje z drugim zdravilom
gemfibrozil/derivati fibrične kisline		Uporaba samih fibratov je občasno povezana z neželenimi učinki na mišice, vključno z rhabdomiolizo (glejte Preglednica 1). Sočasna uporaba derivatov fibrične kisline in atorvastatina lahko poveča tveganje za pojav teh neželenih učinkov. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba uporabiti najmanjši odmerek atorvastatina v zdravilu Euvascor, potreben za doseganje terapevtskega učinka, bolnike pa je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).
zaviralci prenašalcev		Zaviralci prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte Preglednica 1). Vpliv zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka in klinično spremljanje glede učinkovitosti.
varfarin		V klinični študiji pri bolnikih, ki so prejeli dolgotrajno zdravljenje z varfarinom, je sočasna uporaba atorvastatina v odmerku 80 mg na dan in varfarina povzročila majhno skrajšanje (za približno 1,7 sekunde) protrombinskega časa v prvih 4 dneh odmerjanja; protrombinski čas se je normaliziral v 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom. Čeprav so poročali le o zelo redkih primerih klinično pomembnih medsebojnih delovanj z antikoagulanti, je treba bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, izmeriti protrombinski čas pred začetkom zdravljenja z zdravilom Euvascor, nato pa ga med začetnim obdobjem zdravljenja spremljati dovolj pogosto, da je mogoče izključiti pomembno spremembo protrombinskega časa. Ko zabeležimo stabilen protrombinski čas, lahko le-tega spremljamo v časovnih presledkih, ki jih običajno priporočajo za bolnike, ki prejemajo kumarinske antikoagulate. V primeru spremembe odmerka atorvastatina, komponente zdravila Euvascor, ali prekinitve zdravljenja z njim je treba postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali spremembami protrombinskega časa.
perindopril	antidiabetiki (insulin, peroralni antidiabetiki)	Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (insulini, peroralni antidiabetiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.
	baklofen	Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in prilagodite odmerke antihipertenzivov, če je potrebno.

Zdravilna učinkovina	Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom	Medsebojno delovanje z drugim zdravilom
	diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem	Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega tlaka. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindoprila.
	racekadotril	Znano je, da lahko zaviralci ACE (npr. perindopril) povzročijo angioedem. To tveganje je lahko povečano ob sočasnem jemanju racekadotrila (zdravila za zdravljenje akutne diareje).
	zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)	Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zaviralci mTOR, se lahko poveča tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.4).
	nesteroidna protivnetna in antirevmatična zdravila (NSAID) (vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/dan)	Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi in antirevmatičnimi zdravili (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX 2 in neselektivnimi NSAID), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in NSAID lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in zvišanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju zdravila Euvascor z NSAID morate biti previdni, zlasti pri starejših ljudeh. Bolniki morajo dobivati dovolj tekočine, razmisliti pa morate tudi o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati:

Zdravilna učinkovina	Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom	Medsebojno delovanje z drugim zdravilom
atorvastatin	kolhicin	Čeprav študij medsebojnega delovanja atorvastatina in kolhicina niso izvedli, so poročali o primerih miopatije pri sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina. Pri predpisovanju atorvastatina s kolhicinom je potrebna previdnost.
	holestipol	Če je bil holestipol uporabljen sočasno z atorvastatinom, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi nižje (za približno 25 %). Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila atorvastatin in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.
	peroralni kontraceptivi	Sočasna uporaba atorvastatina in peroralnih kontraceptivov je povzročila povečanje koncentracije noretindrona in etinilestradiola v plazmi (glejte Preglednica 2).
perindopril	gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)	Povečano tveganje za angioedem zaradi zmanjšane aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV) zaradi gliptina pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zaviralci ACE.

Zdravilna učinkovina	Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom	Medsebojno delovanje z drugim zdravilom
	simpatikomimetiki	Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.
	triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki	Sočasna uporaba nekaterih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).
	zlato	Pri bolnikih, ki so jih sočasno zdravili z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat) in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).
	antihipertenzivi in vazodilatatorji	Sočasna uporaba teh učinkovin lahko poveča hipotenzivni učinek zdravila Euvascor. Sočasna uporaba z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali vazodilatatorji lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka.

Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo [#]
tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 8 dni (dnevi 14 do 21)	40 mg na 1. dan, 10 mg na 20. dan	↑ 9,4-kratno	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, ne prekoračite odmerka 10 mg atorvastatina dnevno. Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
telaprevir 750 mg vsakih 8 h, 10 dni	20 mg, SD	↑ 7,9-kratno	
ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stalen odmerek	10 mg, OD, 28 dni	↑ 8,7-kratno	
lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dni	20 mg, OD, 4 dni	↑ 5,9-kratno	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, so priporočljivi manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 20 mg, je priporočljivo klinično spremljanje bolnikov.
klaritromicin 500 mg BID, 9 dni	80 mg, OD, 8 dni	↑ 4,4-kratno	
sakvinavir 400 mg BID/ ritonavir (300 mg BID od 5. do 7. dne, 8. dan povečan na 400 mg BID), dnevi 4 do 18, 30 min po odmerjanju atorvastatina	40 mg, OD, 4 dni	↑ 3,9-kratno	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, so priporočljivi manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 40 mg, je priporočljivo klinično spremljanje bolnikov.
darunavir 300 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 9 dni	10 mg, OD, 4 dni	↑ 3,3-kratno	
itakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg, SD	↑ 3,3-kratno	
fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, 4 dni	↑ 2,5-kratno	
fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, 4 dni	↑ 2,3-kratno	
nelfinavir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, 28 dni	↑ 1,7-kratno [^]	Ni posebnih priporočil.
grenivkin sok, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Sočasno uživanje velikih količin grenivkinega soka in atorvastatina ni priporočljivo.
diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51% [^]	Po uvedbi ali prilagajanju odmerka diltiazema je priporočljivo ustrezno

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo [#]
			klinično spremljanje bolnikov.
eritromicin 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33% [^]	Priporočljiv je manjši največji odmerek in klinično spremljanje bolnikov.
amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, SD	↑ 18%	Ni posebnih priporočil.
cimetidin 300 mg QID, 2 tedna	10 mg, OD, 4 tedne	↓ manj kot 1% [^]	Ni posebnih priporočil.
antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml QID, 2 tedna	10 mg, OD, 4 tedne	↓ 35% [^]	Ni posebnih priporočil.
efavirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg, 3 dni	↓ 41%	Ni posebnih priporočil.
rifampicin 600 mg OD, 7 dni (sočasno uporabljen)	40 mg SD	↑ 30%	V primerih, ko se sočasni uporabi z atorvastatinom ne da izogniti, je priporočljiva uporaba rifampicina in atorvastatina ob istem času ter klinično spremljanje.
rifampicin 600 mg OD, 5 dni (ločena odmerka)	40 mg SD	↓ 80%	
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35%	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov.
fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov.
boceprevir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	↑ 2,3-kratno	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov. Med sočasno uporabo z boceprevirjem odmerek atorvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.
glekaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dni	10 mg, OD, 7 dni	↑ 8,3-kratno	Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg, OD, 13 dni	10 mg SD	↑ 1,95-kratno	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.

- OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek; BID = dvakrat na dan; TID = trikrat na dan; QID = štirikrat na dan
- Povečanje je označeno kot "↑", zmanjšanje pa kot "↓".
- [&] Podatki, podani kot x-kratna sprememba, predstavljajo enostavno razmerje med sočasno uporabo in uporabo samega atorvastatina (tj. 1-kratno = ni spremembe). Podatki, podani kot % sprememba, predstavljajo % razliko glede na sam atorvastatin (tj. 0 % = ni spremembe).
- [#] Glejte poglavji 4.4 in 4.5 za klinični pomen.
- * Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4, in lahko povečajo plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Zaužitje 240-ml kozarca grenivkinega soka je povzročilo tudi zmanjšanje AUC aktivnega ortohidroksi presnovka za 20,4 %. Velike količine grenivkinega soka (več kot 1,2 l na dan 5 dni) so povečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnih presnovkov (atorvastatina in presnovkov).
- [^] Celokupna ekvivalentna količina atorvastatina.

Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Režim odmerjanja atorvastatina	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/odmerek (mg)	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo
80 mg OD, 10 dni	digoksin 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg OD, 22 dni	peroralni kontraceptiv OD, 2 meseca	↑ 28% ↑ 19%	Ni posebnih priporočil.

Režim odmerjanja atorvastatina	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/odmerek (mg)	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo
	- noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg		
80 mg OD, 15 dni	*fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Ni posebnih priporočil.
10 mg, SD	tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dni	brez sprememb	Ni posebnih priporočil.
10 mg OD, 4 dni	fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 dni	↓ 27%	Ni posebnih priporočil.
10 mg OD, 4 dni	fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dni	brez sprememb	Ni posebnih priporočil.

- OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek; BID = dvakrat na dan
- Povečanje je označeno kot "↑", zmanjšanje pa kot "↓".
- [&] Podatki, podani kot % sprememba, predstavljajo % razliko glede na sam atorvastatin (tj. 0 % = ni spremembe).
- *Sočasna uporaba večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona ima malo ali nič zaznavnih učinkov na očistek fenazona.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Euvascor uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Glede na razpoložljive podatke o posameznih učinkovinah, ki so opisani spodaj, je uporaba zdravila Euvascor med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Atorvastatin

Varnost pri nosečnicah še ni bila dokazana. Nadzorovanih kliničnih preskušanj z atorvastatinom pri nosečnicah niso izvajali. V redkih primerih so poročali o prirojenih nepravilnostih zaradi intrauterine izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG CoA. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje nosečnice z atorvastatinom lahko zmanjša fetalno koncentracijo mevalonata, ki je prekurzor v biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in prenehanje zdravljenja z zdravili za zniževanje ravni serumskih lipidov med nosečnostjo običajno malo vpliva na dolgoročno tveganje povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Iz omenjenih razlogov se atorvastatin pri ženskah, ki so noseče, poskušajo zanositi ali sumijo, da so noseče, ne sme uporabljati.

Perindopril

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na druge oblike antihipertenzivnega zdravljenja z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti z drugimi oblikami zdravljenja.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnije, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti zato ni priporočljiva. Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje. Dojenčke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Glede na razpoložljive podatke o posameznih učinkovinah, ki so opisani spodaj, je uporaba zdravila Euvascor med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Atorvastatin

Ni znano, ali se pri ljudeh atorvastatin in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Ženske, ki jemljejo atorvastatin, zaradi možnosti pojava resnih neželenih učinkov ne smejo dojeti svojih dojenčkov. Atorvastatin je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Perindopril

Ker informacije glede uporabe perindoprila med dojenjem niso na voljo, uporaba perindoprila med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem ima prednost alternativno antihipertenzivno zdravljenje z dobro uveljavljenim varnostnim profilom, še posebno če gre za novorojenčka ali nedonošenčka.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti pri uporabi zdravila Euvascor ni.

Atorvastatin

V študijah na živalih atorvastatin ni imel vpliva na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

Perindopril

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Euvascor na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

- Atorvastatin ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.
- Perindopril nima direktnega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih zlasti ob začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili pojavijo individualne reakcije, ki so povezane z nizkim krvnim tlakom.

Posledica tega je lahko zmanjšana sposobnost vožnje ali upravljanja strojev pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Euvascor.

4.8. Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila:

Najbolj pogosti neželeni učinki o katerih so poročali ločeno za atorvastatin in perindopril so: nazofaringitis, preobčutljivost, hiperglikemija, omotica, glavobol, disgevizija, parestezija, okvara vida, tinitus, vertigo, hipotenzija, faringo-laringealna bolečina, epistaksa, kašelj, dispneja, navzea, bruhanje, bolečina v zgornjem in spodnjem delu trebuha, dispepsija, diareja, zaprtje, flatulenca, izpuščaj, pruritus, otekanje sklepov, bolečina v okončini, artralgiya, mišični spazmi, mialgija, bolečina v hrbtu, astenija, nenormalen test delovanja jeter, zvišane vrednosti kreatinske kinaze v krvi.

Tabelarni seznam neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z atorvastatinom in perindoprilom ali ko so jih dajali ločeno, so opažali naslednje neželene učinke razvrščene po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in po naslednjih pogostnostih:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA	neželeni učinki	pogostnost
---------------	------------------------	-------------------

razred organskega sistema		atorvastatin	perindopril
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	pogosti	-
	rinitis	-	zelo redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	redki	zelo redki
	levkopenija /nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	eozinofilija	-	občasni*
	agranulocitoza /pancitopenija (glejte poglavje 4.4)		zelo redki
	hemolitična anemija pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem encima G-6PDH (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	pogosti	-
	anafilaksija	zelo redki	-
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	pogosti	-
	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 and 4.5)	občasni	občasni*
	hiponatriemija	-	občasni*
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	-	občasni*
	anoreksija	občasni	-
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni	-
	sprememba razpoloženja	-	občasni
	motnje spanja	-	občasni
	nočne more	občasni	-
	stanje zmedenosti	-	zelo redki
Bolezni živčevja	somnolenca	-	občasni*
	omotica	občasni	pogosti
	glavobol	pogosti	pogosti
	disgevizija	občasni	pogosti
	sinkopa	-	občasni*
	hipestezija	občasni	-
	parestezija	občasni	pogosti
	periferna nevropatija	redki	-
	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	amnezija	občasni	-
Očesne bolezni	okvara vida	redki	pogosti
	zamegljen vid	občasni	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	občasni	pogosti
	vertigo	-	pogosti
	izguba sluha	zelo redki	-

MedDRA razred organskega sistema	neželeni učinki	pogostnost	
		atorvastatin	perindopril
Srčne bolezni	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	angina pektoris	-	zelo redki
	aritmija	-	zelo redki
	tahikardija	-	občasni*
	palpitacije	-	občasni*
Žilne bolezni	hipotenzija (in z njo povezani učinki)	-	pogosti
	vaskulitis	-	občasni*
	Raynaudov fenomen	-	neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina	pogosti	-
	epistaksa	pogosti	-
	kašelj	-	pogosti
	dispneja	-	pogosti
	bronhospazem	-	občasni
	eozinofilna pljučnica	-	zelo redki
Bolezni prebavil	navzea	pogosti	pogosti
	bruhanje	občasni	pogosti
	bolečina v zgornjem in spodnjem delu trebuha	občasni	pogosti
	dispepsija	pogosti	pogosti
	diareja	pogosti	pogosti
	zaprtje	pogosti	pogosti
	suha usta	-	občasni
	pankreatitis	občasni	zelo redki
	spahovanje	občasni	-
	flatulenca	pogosti	-
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis, citolitični ali holestatični (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki
	holestaza	redki	-
	odpoved jeter	zelo redki	-
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	občasni	pogosti
	pruritus	občasni	pogosti
	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	občasni
	hiperhidroza	-	občasni
	poslabšanje psoriaze	-	redki*
	alopecija	občasni	-
	angioedem (glejte poglavje 4.4)	redki	občasni
	pemfigoid	-	občasni*
Stevens-Johnsonov sindrom	redki	-	

MedDRA razred organskega sistema	neželeni učinki	pogostnost	
		atorvastatin	perindopril
	fotosenzitivne reakcije	-	občasni*
	toksična epidermalna nekroliza	redki	-
	multiformni eritem	redki	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	otekanje sklepov	pogosti	-
	bolečina v okončini	pogosti	-
	artralgija	pogosti	občasni*
	mišični spazmi	pogosti	pogosti
	mialgija	pogosti	občasni*
	bolečina v hrbtu	pogosti	-
	bolečina v vratu	občasni	-
	utrujenost mišic	občasni	-
	miopatija	redki	-
	miozitis	redki	-
	rabdomioliza	redki	-
	pretrganje mišice	redki	-
	poškodba kite, ki jo včasih spremlja pretrganje	redki	-
	sindrom podoben lupusu	zelo redki	-
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4)	neznana	-
Bolezni sečil	odpoved ledvic	-	občasni
	akutna poškodba ledvic	-	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	-	občasni
	ginekomastija	zelo redki	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	občasni	pogosti
	utrujenost	občasni	-
	bolečina v prsnem košu	občasni	občasni*
	splošno slabo počutje	občasni	občasni*
	periferni edem	občasni	občasni*
	pireksija	občasni	občasni*
Preiskave	povišane vrednosti sečnine v krvi	-	občasni*
	povišane vrednosti kreatinina v krvi	-	občasni*
	povišane vrednosti jetrnih encimov	-	redki
	povišane vrednosti bilirubina v krvi	-	redki
	znižane vrednosti hemoglobina in hematokrita (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki
	povečana telesna masa	občasni	-
	pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu	občasni	-

MedDRA razred organskega sistema	neželeni učinki	pogostnost	
		atorvastatin	perindopril
	nenormalen test delovanja jeter	pogosti	-
	zvišanje vrednosti kreatinske kinaze v krvi	pogosti	-
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	-	občasni*

* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanih poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG CoA so tudi pri bolnikih, zdravljenih z atorvastatinom, poročali o zvišanju vrednosti serumskih aminotransferaz. Te spremembe so bile ponavadi blage in prehodne ter zdravljenja zaradi njih ni bilo treba prekiniti. Klinično pomembno zvišanje (> 3-kratna zgornja meja normalnih vrednosti) serumskih aminotransferaz se je pojavilo pri 0,8 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin. Zvišanje je bilo povezano z velikostjo odmerka in je bilo pri vseh bolnikih reverzibilno (poglavje 4.4).

Zvišanje vrednosti serumske kreatinske kinaze (CK), ki je presegalo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, se je pojavilo pri 2,5 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin, kar je podobno kot v kliničnih preskušanjih z drugimi zaviralci reduktaze HMG CoA. Ravni, ki so bile več kot 10-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so se pojavile pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z atorvastatinom (glejte poglavje 4.4).

Ob uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- spolna disfunkcija;
- depresija;
- izjemoma so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4);
- sladkorna bolezen: Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, anamneza hipertenzije).

Pri drugih zaviralcih ACE so poročali o primerih sindroma neprimernega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion). SIADH se lahko šteje kot zelo redek a možen zaplet, povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE vključno s perindoprilom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9. Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju z zdravilom Euvascor pri ljudeh ni podatkov.

Atorvastatin

Simptomi in zdravljenje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje atorvastatina ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podporne ukrepe, kot je potrebno. Narediti je treba laboratorijske preiskave jetrne funkcije in spremljati raven CK v serumu. Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno povečala njegov očistek.

Perindopril

Simptomi

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulatorni šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj.

Zdravljenje

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravenska infuzija raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Če se pojavi hipotenzija, morate bolnika namestiti v položaj za šok. Če je na voljo, lahko razmislite o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskih kateholaminov. Perindopril lahko odstranite iz systemskega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Srčni spodbujevalnik je indiciran pri bradikardiji, ki se ne odziva na drugo zdravljenje. Nenehno morate spremljati vitalne znake, serumske vrednosti elektrolitov in koncentracijo kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG CoA, druge kombinacije, **ATC oznaka:** C10BX15

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Atorvastatin

Atorvastatin je selektiven, kompetitiven zaviralec reduktaze HMG CoA, encima, ki omejuje hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutarilkoencima A v mevalonat, ki je predhodnik sterolov, vključno holesterola. Trigliceridi in holesterol se v jetrih vgradijo v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL) in se sprostijo v plazmo, s katero pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL) nastanejo iz VLDL in se razgradijo predvsem prek receptorja z veliko afiniteto za LDL (receptor LDL).

Atorvastatin zniža koncentracijo holesterola v plazmi in lipoproteinov v serumu tako, da zavira reduktazo HMG CoA in posledično biosintezo holesterola v jetrih, poveča pa število jetrnih receptorjev LDL na površini celic, kar poveča privzem LDL v celico in njegovo razgradnjo.

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število delcev LDL. Atorvastatin močno in dolgotrajno poveča dejavnost receptorjev LDL ter ugodno vpliva na kakovost krožečih delcev LDL v obtoku. Atorvastatin učinkovito znižuje vrednost holesterola LDL pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, se pravi v populaciji, ki se ponavadi ne odzove na zdravljenje z zdravili za zniževanje ravni serumskih lipidov.

Perindopril

Perindopril je zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinske konvertaze - ACE). Angiotenzinska konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinina v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje ravni angiotenzina II v plazmi, kar poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšuje izločanje aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindopрила ne zavirajo aktivnosti ACE *in vitro*.

Srčno popuščanje

Perindopril zmanjšuje delo srca tako, da zmanjšuje predobremenitev in poobremenitev.

Klinična učinkovitost in varnost

Z zdravilom Euvascor še niso izvedli študij vpliva na obolevnost in umrljivost.

Atorvastatin

V študiji odziva na odmerke se je pokazalo, da atorvastatin zmanjša koncentracijo celokupnega holesterola (za 30–46 %), holesterola LDL (za 41–61 %), apolipoproteina B (za 34–50 %) in trigliceridov (za 14–33 %), medtem ko v različni meri zviša vrednosti holesterola HDL in apolipoproteina A1. Ti rezultati veljajo za bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, nedružinskimi oblikami hiperholesterolemije in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki s sladkorno boleznijo, ki ni odvisna od inzulina. Znižanje celokupnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčno-žilne zaplete in srčno-žilno umrljivost.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

V multicentrično, odprto 8-tedensko študijo sočutne uporabe z izbirno fazo podaljšanja za spremenljivo dobo je bilo vključenih 335 bolnikov, od katerih je bilo za 89 bolnikov ugotovljeno, da imajo homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Pri teh 89 bolnikih je bilo povprečno znižanje holesterola LDL približno 20 %. Atorvastatin so dajali v odmerkih do 80 mg/dan.

Ateroskleroza

V študiji REVERSAL (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) so pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo uporabili preiskavo z intravaskularnim ultrazvokom (IVUZ) in z njo med angiografijo ocenili učinek intenzivnega znižanja lipidov z 80 mg atorvastatina in standardnega znižanja lipidov s 40 mg pravastatina na koronarno aterosklerozo. Preiskavo z IVUZ so v tem randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem kontroliranem kliničnem preskušanju opravili pri 502 bolnikih, in sicer na začetku in po 18 mesecih. V skupini z atorvastatinom (n = 253) ateroskleroza ni napredovala.

Mediani odstotek spremembe celotnega volumna ateroma (ki je bil v študiji primarno merilo) od izhodišča je bil v skupini z atorvastatinom - 0,4% (p = 0,98) in v skupini s pravastatinom + 2,7 % (p = 0,001) (n = 249). Učinki atorvastatina so bili v primerjavi z učinki pravastatina statistično pomembni (p = 0,02). V študiji niso raziskovali učinka intenzivnega znižanja lipidov na srčno-žilne opazovane dogodke (tj. potrebo po revaskularizaciji, miokardni infarkt brez smrtnega izida, koronarno smrt).

V skupini z atorvastatinom se je koncentracija holesterola LDL z izhodiščnih 3,89 mmol/l ± 0,7 mmol/l (150 mg/dl ± 28 mg/dl) znižala na povprečno 2,04 mmol/l ± 0,8 mmol/l (78,9 mg/dl ± 30 mg/dl), v skupini s pravastatinom pa z izhodiščnih 3,89 mmol/l ± 0,7 mmol/l (150 mg/dl ± 26 mg/dl) na povprečno 2,85 mmol/l ± 0,7 mmol/l (110 mg/dl ± 26 mg/dl) (p < 0,0001). Atorvastatin je tudi pomembno zmanjšal povprečne koncentracije celokupnega holesterola za 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p < 0,0001), trigliceridov za 20 % (pravastatin: -6,8 %, p < 0,0009) in apolipoproteina B za 39,1 % (pravastatin: -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatin je povečal povprečno koncentracijo holesterola HDL za 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p = NZ). V skupini z atorvastatinom se je CRP v povprečju znižal za 36,4 %, v skupini s pravastatinom pa za 5,2 % (p < 0,0001).

Rezultati v tej študiji so bili dobljeni z odmerkom 80 mg atorvastatina in jih tako ni mogoče ekstrapolirati na manjše odmerke.

Skupini sta bila primerljivi, kar zadeva profila varnosti in prenašanja obeh zdravil.

V tej študiji niso raziskovali vpliva intenzivnega znižanja vrednosti lipidov na glavne srčno-žilne opazovane dogodke. Zato je klinični pomen rezultatov teh preiskav slikanja za primarno in sekundarno preprečevanje srčno-žilnih dogodkov neznan.

Akutni koronarni sindrom

V študiji MIRACL so atorvastatin v odmerku 80 mg ocenjevali pri 3.086 bolnikih (atorvastatin n = 1.538, placebo n = 1.548) z akutnim koronarnim sindromom (MI brez zobca Q ali nestabilna angina pectoris). Zdravljenje so uvedli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Zdravljenje z atorvastatinom v odmerku 80 mg na dan je podaljšalo čas do pojava sestavljenega primarnega opazovanega dogodka, opredeljenega kot smrt zaradi katerega koli vzroka, MI brez smrtnega izida, zastoj srca z reanimacijo ali angina pectoris z znaki ishemije miokarda, ki je zahtevala hospitalizacijo; to kaže na 16 % zmanjšanje tveganja (p = 0,048). To je bila predvsem posledica 26 % zmanjšanja rehospitalizacij zaradi

angine pectoris z znaki ishemije miokarda ($p = 0,018$). Drugi sekundarni opazovani dogodki sami niso dosegli statistične značilnosti (skupno: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Varnostni profil atorvastatina v študiji MIRACL je bil v skladu z opisanim v poglavju 4.8.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Vpliv atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in brez njega so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Bolniki so imeli hipertenzijo, stari so bili 40–79 let, brez predhodnega miokardnega infarkta ali zdravljenja angine pectoris in s koncentracijo celokupnega holesterola $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od vnaprej opredeljenih dejavnikov srčno-žilnega tveganja: moški spol, starost ≥ 55 let, kajenje, sladkorno bolezen, anamnezo koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje celokupni holesterol:holesterol HDL > 6 , periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden možganskožilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG ali proteinurijo/albuminurijo. Niso ocenili, da pri vseh vključenih bolnikih obstaja veliko tveganje za prvi srčno-žilni dogodek.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivnim zdravljenjem (shema na osnovi amlodipina ali na osnovi atenolola) ter bodisi z 10 mg atorvastatina na dan ($n = 5.168$), bodisi s placebom ($n = 5.137$).

Učinek atorvastatina na absolutno in relativno zmanjšanje tveganja je bil naslednji:

Dogodek	Relativno zmanjšanje tveganja (%)	Št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	Absolutno zmanjšanje tveganja ¹ (%)	p-vrednost
KSB s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida	36 %	100 v primerjavi z 154	1,1 %	0,0005
Vsi srčno-žilni dogodki in revaskularizacije	20 %	389 v primerjavi z 483	1,9 %	0,0008
Vsi koronarni dogodki	29 %	178 v primerjavi z 247	1,4 %	0,0006

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,3 leta.

KSB = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt

Skupna umrljivost in srčno-žilna umrljivost se nista statistično značilno zmanjšali (185 dogodkov v primerjavi z 212, $p = 0,17$, in 74 dogodkov v primerjavi z 82, $p = 0,51$). V analizi podskupin po spolu (81 % moških, 19 % žensk) so ugoden učinek atorvastatina opazili pri moških, ne pa tudi pri ženskah, verjetno zato, ker je bila pogostost dogodkov v ženski podskupini manjša. Skupna umrljivost in srčno-žilna umrljivost sta bili pri bolnicah številčno večji (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar to ni bilo statistično značilno. Opazili so značilne interakcije z zdravljenjem glede na izhodiščno antihipertenzivno terapijo. Atorvastatin je statistično značilno zmanjšal pojavnost primarnega opazovanega dogodka (KSB s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida) pri bolnikih, ki so se zdravili z amlodipinom (razmerje tveganja 0,47 (0,32–0,69), $p = 0,00008$), ne pa tudi pri tistih, ki so se zdravili z atenololom (razmerje tveganja 0,83 (0,59–1,17), $p = 0,287$).

V naknadni analizi podskupine, randomizirane na zdravljenje na osnovi amlodipina, so bili bolniki zdravljeni s perindoprilom ter bodisi z atorvastatinom ($n = 1.950$) bodisi s placebom ($n = 1.926$).

Tveganje za skupno KSB (MI brez smrtnega izida [vključno z nemim] + KSB s smrtnim izidom) se je zmanjšalo za 42 % (95-odstotni interval zaupanja [IZ] [0,396; 0,837]). Opazili so tudi značilno zmanjšanje tveganja za srčno-žilno umrljivost za 46 % (95-odstotni IZ [0,344; 0,854]), zmanjšanje tveganja za sestavljeni opazovani dogodek (srčno-žilna umrljivost + MI + možganska kap) za 40 % (95-odstotni IZ [0,461; 0,779]), zmanjšanje tveganja za sestavljeni opazovani dogodek (skupna KSB + možganska kap s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida) za 36 % (95-odstotni IZ [0,490; 0,846]), zmanjšanje tveganja za vse koronarne dogodke za 32 % (95-odstotni IZ [0,516; 0,883]) ter zmanjšanje skupne umrljivosti za 29 % (95-odstotni IZ [0,555; 0,915]).

Vpliv atorvastatina na srčno-žilno bolezen s smrtnim izidom in brez njega so ocenjevali tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom primerjanem preskušanju CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 40–75 let, brez anamneze predhodne srčno-žilne bolezni ter s holesterolom LDL $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) in trigliceridi $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzijo, kajenje v času preskušanja, retinopatijo, mikroalbuminurijo ali makroalbuminurijo. Bolniki so med spremljanjem, ki je v mediani trajalo 3,9 leta, prejeli bodisi 10 mg atorvastatina na dan (n = 1.428) bodisi placebo (n = 1.410).

Učinek atorvastatina na absolutno in relativno zmanjšanje tveganja je bil naslednji:

Dogodek	Relativno zmanjšanje tveganja (%)	Št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	Absolutno zmanjšanje tveganja ¹ (%)	p-vrednost
Glavni srčno-žilni dogodki (AMI s smrtnim izidom ali brez njega, nemi MI, akutna smrt zaradi KSB, nestabilna angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizacija, možganska kap)	37 %	83 v primerjavi z 127	3,2 %	0,0010
MI (AMI s smrtnim izidom ali brez njega, nemi MI)	42 %	38 v primerjavi z 64	1,9 %	0,0070
Možganske kapi (s smrtnim izidom ali brez njega)	48 %	21 v primerjavi z 39	1,3 %	0,0163

¹Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v povprečnem obdobju spremljanja 3,9 leta.

AMI = akutni miokardni infarkt; CABG (*coronary artery bypass graft*) = obvodna operacija koronarne arterije; KSB = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt; PTCA (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*) = perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Ni bilo dokazov, da bi se učinek zdravljenja razlikoval glede na spol bolnikov, njihovo starost ali izhodiščno koncentracijo holesterola LDL. Opažen je bil ugoden trend glede stopnje umrljivosti (82 smrti v skupini s placebom v primerjavi z 61 smrtni v skupini z atorvastatinom, $p = 0,0592$).

Ponovna možganska kap

V študiji SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) so vpliv 80 mg atorvastatina na dan oz. placeba na možgansko kap ovrednotili pri 4.731 bolnikih, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA) in v anamnezi niso imeli koronarne srčne bolezni (KSB).

Med bolniki je bilo 60 % moških; starost skupine je bila 21–92 let (povprečna starost 63 let) in povprečni izhodiščna vrednost holesterola LDL je bil 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Povprečna vrednost holesterola LDL je bila 73 mg/dl (1,9 mmol/l) med zdravljenjem z atorvastatinom in 129 mg/dl (3,3 mmol/l) med zdravljenjem s placebom. Mediana spremljanja je bila 4,9 leta.

Atorvastatin v odmerku 80 mg je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek možgansko kap s smrtnim izidom ali brez njega za 15 % (razmerje ogroženosti 0,85, 95-odstotni IZ [0,72; 1,00], $p = 0,05$ ali 0,84, 95-odstotni IZ [0,71; 0,99], $p = 0,03$ po prilagoditvi glede na izhodiščne dejavnike). Skupna umrljivost je bila v skupini z atorvastatinom 9,1 % (216/2.365) in v skupini s placebom 8,9 % (211/2.366).

Naknadna analiza je pokazala, da je atorvastatin v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom zmanjšal pojavnost ishemične možganske kapi (218/2.365, 9,2 % v primerjavi z 274/2.366, 11,6 %, $p = 0,01$) in povečal pojavnost hemoragične možganske kapi (55/2.365, 2,3 % v primerjavi s 33/2.366, 1,4 %, $p = 0,02$).

-
- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo hemoragično možgansko kap (7/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo; razmerje ogroženosti: 4,06; 95-odstotni IZ [0,84; 19,57]), tveganje za ishemično možgansko kap pa je bilo med skupinama podobno (3/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo; razmerje ogroženosti: 1,64; 95-odstotni IZ [0,27; 9,82]).
 - Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo lakunaren infarkt (20/708 za atorvastatin in 4/701 za placebo, razmerje ogroženosti: 4,99; 95-odstotni IZ [1,71; 14,61]), vendar je bilo pri teh bolnikih hkrati manjše tveganje za ishemično možgansko kap (79/708 za atorvastatin in 102/701 za placebo, razmerje ogroženosti: 0,76; 95-odstotni IZ [0,57; 1,02]). Mogoče je, da je neto tveganje za možgansko kap večje pri bolnikih s predhodnim lakunarnim infarktom, ki dobivajo 80 mg atorvastatina na dan.
- V podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo je bila skupna umrljivost z atorvastatinom 15,6 % (7/45) v primerjavi z 10,4 % (5/48) s placebom. V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bila skupna umrljivost z atorvastatinom 10,9 % (77/708), in s placebom 9,1 % (64/701).

Perindopril

Hipertenzija

Perindopril deluje na vse stopnje hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, v ležečem in stoječem položaju.

Perindopril zmanjšuje periferni žilni upor, čemur sledi znižanje krvnega tlaka. Posledično se poveča periferni krvni pretok, ne da bi to vplivalo na srčno frekvenco.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, medtem ko hitrost glomerulne filtracije (GFR) običajno ostaja nespremenjena.

Antihipertenzivni učinek je največji 4 do 6 ur po enkratnem odmerku in traja najmanj 24 ur: najmanjši učinek znaša približno 87-100 % največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo, je normalizacija dosežena v enem mesecu in se ohranja brez pojava tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravila povratni učinek ne nastopi.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje vazodilatacijsko. Izboljšuje prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino v malih arterijah.

Pri dodatnem zdravljenju s tiazidnim diuretikom se učinka zdravil sinergistično seštevata. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika tudi zmanjšuje tveganje za pojav hipokaliemije kot posledice zdravljenja z diuretiki.

Srčno popuščanje

Perindopril zmanjšuje delo srca tako, da zmanjšuje predobremenitev in poobremenitev.

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- zmanjšanje polnilnih tlakov levega in desnega prekata,
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca in izboljšanje srčnega indeksa.

V primerjalnih študijah prvi 2,5-mg odmerek argininijevega perindoprilata pri bolnikih z blagim do zmernim srčnim popuščanjem ni signifikantno znižal krvnega tlaka v primerjavi s placebom.

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo

Študija EUROPA je bila multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje, ki je trajalo 4 leta.

Naključno so razvrstili dvanajst tisoč dvesto osemnajst (12.218) bolnikov, starejših od 18 let, ki so jemali *terc*-butilaminijev perindoprilat v odmerku po 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) (n = 6.110) ali placebo (n = 6.108).

Proučevani bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja. Skupno 90 % bolnikov je imelo miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij v anamnezi. Večina bolnikov je prejela preskušano zdravilo poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje ravni lipidov in antagonist

adrenergičnih receptorjev beta.

Glavno merilo učinkovitosti je bil sestavljeni opazovani dogodek, opredeljen kot srčno-žilna umrljivost, miokardni infarkt brez smrtnega izida in/ali srčni zastoj z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje s *terc*-butilaminijevim perindoprilatom v odmerku 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) enkrat na dan je privedlo do pomembnega absolutnega zmanjšanja primarnega opazovanega dogodka za 1,9 % (zmanjšanje relativnega tveganja za 20 %, 95-odstotni IZ [9,4; 28,6], $p < 0,001$).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi so opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, kar ustreza 22,4-odstotnemu zmanjšanju relativnega tveganja za primarni končni izid (95-odstotni IZ [12,0; 31,6], $p < 0,001$) v primerjavi s placebom.

Ob randomizaciji je 89,41 % bolnikov, zdravljenih z zdravili za zniževanje lipidov (LLT – *lipid lowering therapy*), prejelo statin (89,02 % v skupini s perindoprilom in 89,80 % v skupini, ki je prejela placebo). V podskupini bolnikov, zdravljenih z LLT iz študije EUROPA ter opredeljenih v naknadni analizi, je dodatno zdravljenje s perindoprilom poleg LLT ($n = 3.534$) v primerjavi s placebom poleg LLT ($n = 3.499$) privedlo do pomembnega zmanjšanja absolutnega tveganja za sestavljeni opazovani dogodek (srčno-žilna umrljivost, akutni miokardni infarkt brez smrtnega izida in srčni zastoj z uspešnim oživljanjem) za 1,7 % (relativno zmanjšanje tveganja 21,8 %, 95-odstotni IZ [0,634; 0,964]).

Podatki kliničnih preskušanj dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) in VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo srčno-žilne ali možganskožilne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali srčno-žilnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, srčno-žilno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Srčno-žilna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, številčno pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi neželeni dogodki in resni opazovani neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

Podatkov o zdravlilu Euvascor pri otrocih ni na voljo.

Evropska agencija za zdravila je odobrila produktno-specifičen odstop od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Euvascor za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju srčno-žilnih bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2. Farmakokinetične lastnosti

V študiji medsebojnega delovanja med zdravili pri zdravih osebah je sočasno dajanje atorvastatina 40 mg, argininijevega perindoprilata 10 mg in amlodipina 10 mg privedlo do povečanja AUC atorvastatina za 23 %, ki ne velja za klinično pomembno. Največja koncentracija perindoprilata se je povečala za približno 19 %, kar pa ni imelo vpliva na farmakokinetiko aktivnega presnovka perindoprilata. Hitrost in obseg absorpcije amlodipina ob sočasnem dajanju atorvastatina in perindoprilata se nista pomembno razlikovala od absorpcije amlodipina, ko so ga bolniki jemali samega.

V študiji medsebojnega delovanja med zdravili pri zdravih osebah je sočasno dajanje atorvastatina 40 mg, argininijevega perindoprilata 10 mg in acetilsalicilne kisline 100 mg privedlo do povečanja največje koncentracije perindoprilata za 32 %, kar pa ni imelo vpliva na farmakokinetiko aktivnega presnovka perindoprilata. Farmakokinetičnega medsebojnega delovanja pri atorvastatinu, acetilsalicilni kislini in njihovih presnovkih niso ugotovili.

Atorvastatin

Absorpcija

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) v 1 do 2 urah. Delež absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. V primerjavi s peroralno raztopino atorvastatina je biološka uporabnost atorvastatina po peroralni uporabi filmsko obloženih tablet od 95- do 99-odstotna. Absolutna biološka uporabnost je okrog 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA pa okrog 30 %. Majhna sistemska uporabnost je posledica predsistemskega očistka v sluznici prebavil in/ali med presnovo prvega prehoda v jetrih.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 l. Atorvastatin je $\geq 98\%$ vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Atorvastatin se s citokromom P450 3A4 presnavlja v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Poleg drugih poti poteka nadaljnja presnova teh produktov tudi z glukuronidacijo. Orto- in parahidroksilirani presnovki zavirajo reduktazo HMG CoA *in vitro* enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA v obtoku lahko pripišemo aktivnim presnovkom.

Izločanje

Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter izloči predvsem z žolčem. Kot kaže, zdravilo ni pomembno podvrženo enterohepatični cirkulaciji. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina pri ljudeh je približno 14 ur. Razpolovni čas zaviranja reduktaze HMG CoA znaša zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 – 30 ur.

Atorvastatin je substrat za jetrna prenašalca, organska anionska prenašalna polipeptida 1B1 (OATP1B1) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za izločevalne prenašalce, in sicer beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem.

Posebne populacije

Starejši

Plazemske koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov so pri zdravih starejših osebah večje kot pri mlajših odraslih, medtem ko so učinki na lipide v krvi primerljivi s tistimi opaženimi pri mlajših bolnikih.

Spol

Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna kot pri moških (C_{max} je pri ženskah približno 20 % večja, AUC pa 10 % manjša). Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

Okvara ledvic

Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.

Okvara jeter

Pri bolnikih s kronično boleznijo jeter zaradi alkohola (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi bistveno večja (C_{\max} je približno 16-krat, AUC pa 11-krat večja).

Polimorfizem SLCO1B1

Jetni privzem vseh zaviralcev reduktaze HMG CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, ki lahko vodi do povečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te variante genotipa (c.521TT). Genska okvara jetrnega privzema atorvastatina je možna tudi pri teh bolnikih. Možne posledice na učinkovitost niso znane.

Perindopril

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovni čas perindoprila v plazmi znaša 1 uro.

Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka, perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 – 4 urah. Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki argininijev perindoprilat jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Linearnost

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije znaša približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v 4 dneh.

Posebne populacije

Starejši

Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično insuficienco je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo okvare (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Bolniki s cirozo

Kinetika perindoprila je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker pa se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Z zdravilom Euvascor predklinične študije niso bile izvedene.

Atorvastatin

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in vpliv na plodnost

Iz eksperimentalnih študij na živalih obstajajo dokazi, da lahko zaviralci reduktaze HMG CoA vplivajo na razvoj zarodka ali ploda. Pri podganah, kuncih in psih atorvastatin ni imel vpliva na plodnost in ni bil teratogen, vendar pa so pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, pri podganah in kuncih opazili toksičnost za plod. Med izpostavljenostjo samic velikim odmerkom atorvastatina je bil razvoj potomcev podgan zakasnel in postnatalno preživetje se je zmanjšalo. Pri podganah obstajajo dokazi o prehajanju preko placente. Pri podganah je koncentracija atorvastatina v plazmi podobna koncentraciji v mleku. Ni znano, ali se pri ljudeh atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Kancerogenost, mutagenost

V skupini 4 *in vitro* testov in 1 *in vivo* preskusa atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala. Atorvastatin se pri podganah ni izkazal za kancerogenega, vendar so pri miših ob velikih odmerkih (ki so povzročili od 6- do 11-kratno AUC_{0-24h}, doseženo pri človeku med uporabo največjega priporočenega odmerka) ugotovili adenome jetrnih celic pri samcih in karcinome jetrnih celic pri samicah.

Perindopril

Kronična toksičnost

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih (pri podganah ter opicah) so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in vpliv na plodnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja (pri podganah, miših, kuncih in opicah) niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev angiotenzinske konvertaze dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj ploda, ki privedejo do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opažali so poškodbe ledvic in povečan obporodni ter poporodni pogin. Plodnost ni bila prizadeta ne pri podganjih samcih ne pri samicah.

Kancerogenost, mutagenost

V *in vitro* ali *in vivo* študijah niso opažali nikakršne mutagenosti. V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opažali nikakršne kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

smukec (E553B)

Pelete z atorvastatinom

- kalcijev karbonat (E170)
- hidroksipropilceluloza (E463)
- polisorbat 80 (E433)
- premreženi natrijev karmelozat (E468)
- sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob)

Pelete z argininijevim perindoprilatom

- hidroksipropilceluloza (E463)
- sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob)

Ovojnica kapsule

Euvascor 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg in 40 mg/5 mg

- titanov dioksid (E171)

-
- briljantno modro FCF (E133)
 - želatina

Euvascor 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg in 40 mg/10 mg

- titanov dioksid (E171)
- briljantno modro FCF (E133)
- rumeni železov oksid (E172)
- želatina

Črnilo:

- šelak (E904)
- propilenglikol (E1520)
- koncentrirana raztopina amoniaka (E527)
- črni železov oksid (E172)
- kalijev hidroksid (E525)

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

2 leti

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Euvascor 10 mg/5 mg

- 10 trdih kapsul v vsebniku iz polipropilena, zaprtim z zamaškom iz polietilena majhne gostote
- 30 trdih kapsul v vsebniku iz polipropilena, zaprtim z zamaškom iz polietilena majhne gostote
- 90 (3 x 30) trdih kapsul v 3 vsebnikih iz polipropilena, zaprtih z zamaškom iz polietilena majhne gostote
- 100 trdih kapsul v plastenki iz polietilena velike gostote, zaprti z zamaškom iz polipropilena

Euvascor 20 mg/5 mg, Euvascor 40 mg/5 mg, Euvascor 10 mg/10 mg, Euvascor 20 mg/10 mg, Euvascor 40 mg/10 mg

- 30 trdih kapsul v vsebniku iz polipropilena, zaprtim z zamaškom iz polietilena majhne gostote
- 90 (3 x 30) trdih kapsul v 3 vsebnikih iz polipropilena, zaprtih z zamaškom iz polietilena majhne gostote
- 100 trdih kapsul v plastenki iz polietilena velike gostote, zaprti z zamaškom iz polipropilena

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d. o. o.
Podmilščakova ulica 24
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02448/001-019

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 5. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 11. 2019