

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Euvascor 10 mg/5 mg
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
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10,82 mg trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, čo zodpovedá 10 mg atorvastatínu, 5 mg perindoprilarginínu, čo zodpovedá 3,395 mg perindoprilu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje 21,64 mg trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, čo zodpovedá 20 mg atorvastatínu, 5 mg perindoprilarginínu, čo zodpovedá 3,395 mg perindoprilu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje 43,28 mg trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, čo zodpovedá 40 mg atorvastatínu, 5 mg perindoprilarginínu, čo zodpovedá 3,395 mg perindoprilu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje 10,82 mg trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, čo zodpovedá 10 mg atorvastatínu, 10 mg perindoprilarginínu, čo zodpovedá 6,79 mg perindoprilu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje 21,64 mg trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, čo zodpovedá 20 mg atorvastatínu, 10 mg perindoprilarginínu, čo zodpovedá 6,79 mg perindoprilu.
Každá tvrdá kapsula obsahuje 43,28 mg trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, čo zodpovedá 40 mg atorvastatínu, 10 mg perindoprilarginínu, čo zodpovedá 6,79 mg perindoprilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Sacharóza (33,9 mg/kapsula Euvascor 10/5 mg, 46,8 mg/kapsula Euvascor 20/5 mg, 72,6 mg/kapsula Euvascor 40/5 mg, 54,9 mg/kapsula Euvascor 10/10 mg, 67,8 mg/kapsula Euvascor 20/10 mg, 93,6 mg/kapsula Euvascor 40/10 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

tvrdá kapsula

Euvascor 10/5 mg: tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2, s čiernym vyrazeným "10 5" na bledomodrom tele a čiernym vyrazeným "☞" na bledomodrom uzávere, obsahujúca biele až belavé sférické pelety.
Euvascor 20/5 mg: tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2, s čiernym vyrazeným "20 5" na bledomodrom tele a čiernym vyrazeným "☞" na modrom uzávere, obsahujúca biele až belavé sférické pelety.
Euvascor 40/5 mg: tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2, s čiernym vyrazeným "40 5" na modrom tele a čiernym vyrazeným "☞" na modrom uzávere, obsahujúca biele až belavé sférické pelety.
Euvascor 10/10 mg: tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2, s čiernym vyrazeným "10 10" na bledozelenom a čiernym vyrazeným "☞" na bledozelenom uzávere, obsahujúca biele až belavé sférické pelety.
Euvascor 20/10 mg: tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2, s čiernym vyrazeným "20 10" na bledozelenom tele a čiernym vyrazeným "☞" na zelenom uzávere, obsahujúca biele až belavé sférické pelety.

Euvascor 40/10 mg: tvrdá želatínová kapsula veľkosti 2, s čiernym vyrazeným "40 10" na zelenom tele a čiernym vyrazeným "E" na zelenom uzávere, obsahujúca biele až belavé sférické pelety. Veľkosť 2 tvrdej želatínovej kapsuly zodpovedá dĺžke 18 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Euvascor je indikovaný ako substitučná terapia ako súčasť menežovania kardiovaskulárneho rizika (pozri časť 5.1) u dospelých pacientov, ktorí sú primerane kontrolovaní atorvastatínom a perindoprilom podávanými súčasne v rovnakých dávkach samostatných liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Obvyklé dávkovanie je jedna kapsula jedenkrát denne.

Fixná dávka v kombinácii nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Ak sa vyžaduje zmena dávkovania, titrácia sa má vykonať s jednotlivými zložkami.

Pacienti majú počas liečby Euvascorom pokračovať v štandardnej diéte na zníženie hladiny cholesterolu.

Súbežné podávanie s inými liekmi

U pacientov, ktorí užívajú tipranavir, ritonavir, telaprevir alebo cyklosporín súbežne s Euvascorom, nemá dávka atorvastatínu v Euvascore presiahnuť 10 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

U pacientov, ktorí užívajú antivirotiká proti hepatitíde C s obsahom bocepreviru, elbasviru/grazopreviru súbežne s Euvascorom, nemá dávka atorvastatínu v Euvascore presiahnuť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Euvascor sa môže podávať u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 60 ml/min a nie je vhodný pre pacientov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min. U týchto pacientov sa odporúča titrácia dávky s jednotlivými zložkami (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

Starší ľudia sa môžu liečiť Euvascorom podľa funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Euvascor sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene. Euvascor je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Euvascoru u detí a dospievajúcich neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Preto sa použitie u detí a dospievajúcich neodporúča.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Euvascor sa má užiť ako jednorazová dávka jedenkrát denne ráno pred jedlom.

Kapsuly sa nesmú žuť alebo drviť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na akýkoľvek iný inhibítor ACE (angiotenzín konvertujúci enzým, *Angiotensin Converting Enzyme*) alebo statín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.;
- Aktívne ochorenie pečene alebo neobjasnené pretrvávajúce zvýšenia sérových transamináz prekračujúce 3-násobok hornej hranice normálu;
- Počas gravidity, počas dojčenia a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú vhodné antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.6);
- Súbežné užívanie antivirotik proti hepatitíde typu C glekapreviru/pibrentasviru;
- Anamnéza angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE;
- Hereditárny alebo idiopatický angioedém;
- Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1);
- Súbežné používanie so sakubitrilom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5);
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5);
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia a opatrenia spojené s atorvastatínom a perindoprilom aplikovateľné na Euvascor.

Vplyv na pečeň

Vzhľadom na zložku Euvascoru, atorvastatín, sa majú pravidelne vykonávať testy funkcie pečene. U pacientov, u ktorých sa prejavia akékoľvek prejavy alebo príznaky naznačujúce poruchu funkcie pečene, sa majú vykonať testy funkcie pečene. Pacienti, u ktorých sa prejavia zvýšené hladiny transamináz, sa majú monitorovať, až pokiaľ sa abnormalita (abnormality) neodstráni(a). Ak pretrváva zvýšenie transamináz vyššie ako 3-násobok hornej hranice normálu (ULN, upper limit of normal), odporúča sa znížiť dávku atorvastatínu použitím individuálnych zložiek alebo vysadiť atorvastatín (pozri časť 4.8).

Inhibítory ACE, ako napríklad perindopril, boli zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý začína cholestatickou žltčkou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci Euvascor, u ktorých sa rozvinie žltka alebo výrazné zvýšenie hepatálnych enzýmov, majú ukončiť liečbu Euvascorom a zostať pod náležitým lekárskej dohľadom (pozri časť 4.8).

Berúc do úvahy účinkov atorvastatínu a perindoprilu, je Euvascor kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasnenými pretrvávajúcimi zvýšeniami sérových transamináz prekračujúcimi 3-násobok hornej hranice normálu alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s poruchou funkcie pečene a u pacientov, ktorí konzumujú značné množstvo alkoholu a/alebo majú ochorenie pečene v anamnéze, sa má Euvascor používať s opatrnosťou. Ak sa vyžaduje zmena dávkovania, má sa vykonať titrácia s individuálnymi zložkami.

Vplyv na kostrový sval

Atorvastatín, rovnako ako iné inhibítory HMG-CoA reductázy, môže v zriedkavých prípadoch pôsobiť na kostrový sval a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré môžu progredovať do rabdomyolýzy, potenciálne život ohrozujúceho stavu charakterizovaného výrazným zvýšením hladín kreatínkinázy (CK) (> 10 x ULN), myoglobínémiou a myoglobinúriou, ktoré môžu viesť k zlyhaniu obličiek.

Situácie, kedy sa predispozičné faktory pre vznik rabdomyolýzy identifikovali pred začiatkom liečby zahŕňajú:

- Porucha funkcie obličiek
- Hypotyreóza
- Hereditárna svalová porucha v osobnej alebo rodinnej anamnéze

- Svalová toxicita v súvislosti s liečbou statínmi alebo fibrátmi v predchádzajúcej anamnéze
 - Ochorenie pečene a/alebo konzumovanie väčšieho množstva alkoholu v predchádzajúcej anamnéze
 - U starších ľudí (vek > 70 rokov) má sa zväziť nutnosť vyšetrenia hladiny CK, a to v závislosti od prítomnosti ostatných predispozičných faktorov pre vznik rhabdomyolýzy
 - Situácie, keď môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín CK, ako sú interakcie (pozri časť 4.5) a osobitné skupiny pacientov vrátane genetických subpopulácií (pozri časť 5.2), sa má zväziť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinický monitoring.
- Ak sú hladiny CK na začiatku liečby významne zvýšené (> 5 x ULN), liečba sa nemá začať.

Vyšetrenie hladiny kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá vyšetrovať po namáhavom cvičení alebo v prítomnosti akejkoľvek inej novej alternatívnej príčiny zvýšenia CK, keďže to sťažuje interpretáciu hodnôt. Ak sú hladiny CK na začiatku významne zvýšené (> 5 x ULN), majú sa opäť vyšetriť o 5 až 7 dní neskôr, aby sa potvrdili výsledky.

Počas liečby

- Je potrebné pacientov požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo slabosť, zvlášť ak sú sprevádzané celkovou nevoľnosťou alebo horúčkou alebo ak príznaky a symptómy svalových porúch pretrvávajú aj po prerušení liečby Euvascorom.
- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby Euvascorom, majú sa vyšetriť hladiny CK. Ak sa zistí, že tieto hladiny sú významne zvýšené (> 5 x ULN), liečba sa má ukončiť.
- Ak sú svalové symptómy závažné a zapríčiňujú denný diskomfort, i keď sú hladiny CK zvýšené na ≤ 5 x ULN, má sa zväziť prerušenie liečby.
- Ak príznaky ustúpia a hladiny CK sa vrátia do normálu, môže sa zväziť opätovné podávanie atorvastatínu alebo začatie liečby alternatívnym statínom na najnižšej dávke a s dôkladným monitorovaním.
- Liečba Euvascorom sa musí okamžite prerušiť, ak sa vyskytne klinicky významné zvýšenie hladín CK (> 10 x ULN), alebo ak je diagnostikovaná rhabdomyolýza, alebo je na ňu podozrenie.

Súbežná liečba inými liekmi

Kvôli zložke atorvastatínu je riziko rhabdomyolýzy zvýšené, keď sa Euvascor podáva súbežne s určitými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie atorvastatínu, ako sú silné inhibítory CYP3A4 alebo transportné proteíny (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itakonazol, posakonazol a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru atď.). Riziko myopatie sa môže tiež zvýšiť pri súbežnom používaní gemfibrozilu a iných derivátov kyseliny fibrovej, antivirotik na liečbu hepatitídy typu C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erytromycínu, niacínu alebo ezetimibu. Ak je to možné, majú sa namiesto týchto liekov zväziť alternatívne (neinteragujúce) formy liečby.

V prípadoch, keď je súbežné podávanie týchto liekov s Euvascorom nevyhnutné, sa má starostlivo zväziť prínos a riziko súbežnej liečby. Keď pacienti dostávajú lieky, ktoré zvyšujú plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, odporúča sa nižšia maximálna dávka atorvastatínu, a preto sa má zväziť titrácia nadol s jednotlivými zložkami. Taktiež v prípade silných inhibítorov CYP3A4 sa má zväziť nižšia začiatková dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov (pozri časť 4.5).

Atorvastatín sa nesmie podávať súbežne so systémovými formami kyseliny fusidovej alebo do 7 dní od ukončenia liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých sa používanie kyseliny fusidovej so systémovým účinkom považuje za nevyhnutné, sa má liečba statínmi počas trvania liečby kyselinou fusidovou prerušiť. Vyskytli sa hlásenia rhabdomyolýzy (vrátane niekoľkých úmrtí) u pacientov užívajúcich kombináciu kyseliny fusidovej a statínov (pozri časť 4.5). Pacientovi sa má odporučiť okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti. Liečbu statínmi možno obnoviť sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, keď je potrebná dlhodobá liečba kyselinou fusidovou so systémovým účinkom, napr. na liečbu ťažkých infekcií, sa má súbežná liečba Euvascorom a kyselinou fusidovou zväziť individuálne a len pod prísny lekársky dohľadom.

Imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia

Veľmi zriedkavo bola hlásená imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (IMNM) počas alebo po liečbe niektorými statínmi. IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktoré pretrvávajú napriek prerušeniu liečby statínmi.

Intersticiálne ochorenie pľúc

U niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Prítomné prejavy môžu zahŕňať dyspnoe, neproduktívny kašeľ a zhoršenie celkového zdravotného stavu (únava, pokles telesnej hmotnosti a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta vyvinulo intersticiálne ochorenie pľúc, má sa liečba Euvascorom prerušiť a má sa zväziť zámena za liečbu samotným perindoprilom.

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať takú hladinu hyperglykémie, pri ktorej je potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby Euvascorom. U rizikových pacientov (s glykémiou nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšenými triacylglycerolmi, hypertenziou) sa má pri liečbe Euvascorom monitorovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa má starostlivo monitorovať kontrola glykémie počas prvého mesiaca liečby liekmi obsahujúcimi inhibítory ACE, ako je Euvascor (pozri časť 4.5).

Hypotenzia

Inhibítory ACE, ako je perindopril, môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u hypertenzných pacientov bez komplikácií a s väčšou pravdepodobnosťou sa môže vyskytnúť u pacientov so zníženým objemom, napr. pri diuretickej liečbe, obmedzení príjmu soli potravou, dialýze, hnačke alebo vracaní, alebo u pacientov, ktorí majú závažnú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním, so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Najväčšia pravdepodobnosť výskytu je u pacientov s ťažšími stupňami srdcového zlyhávania, teda pacientov liečených vysokými dávkami kľučkových diuretík, u pacientov s hyponatriémiou alebo s poruchou funkcie obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má začiatok liečby a úprava dávky starostlivo monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8). Podobné opatrenia platia pre pacientov, ktorí trpia ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Ak nastane hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo, a ak je to nutné, má dostať intravenóznú infúziu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa krvný tlak zvýši po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže dôjsť pri liečbe perindoprilom k ďalšiemu zníženiu celkového krvného tlaku. Takýto účinok sa dá očakávať a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky použitím jednotlivých komponentov alebo ukončenie liečby Euvascorom.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Rovnako ako iné lieky obsahujúce inhibítory ACE, ako je perindopril, sa má Euvascor podávať s opatrnosťou pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a s obštrukciou prietoku ľavej komory ako napríklad aortálna stenóza a hypertrofická kardiomyopatia.

Transplantácia obličky

Nie sú skúsenosti s podávaním perindoprilu alebo Euvascoru pacientom po nedávnej transplantácii obličky.

Renovaskulárna hypertenzia

Existuje zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibítormi (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Porucha funkcie obličiek

Euvascor sa môže podávať pacientom s klírensom kreatinínu ≥ 60 ml/min a nie je vhodný pre pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 ml/min a 60 ml/min) a ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky s jednotlivými zložkami. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je rutinné monitorovanie draslíka a kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri časť 4.8).

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitérnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, boli pozorované zvýšenia urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Je to pravdepodobne najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, je zvýšené riziko vzniku ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

U niektorých hypertenzných pacientov bez zjavného existujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu hladín urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré bolo zvyčajne mierne a prechodné, a to najmä ak bol perindopril podávaný súbežne s diuretikom. K tomu môže dôjsť s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov s existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné znížiť dávku a/alebo ukončiť podávanie diuretika a/alebo Euvascoru.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa účinok kombinácie liečiv v Euvascoru netestoval. Dávky Euvascoru majú rešpektovať dávkovacie odporúčania jednotlivých zložiek užívaných oddelene.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán a súbežne liečených inhibítormi ACE boli hlásené anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu boli zriedkavo hlásené prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). To sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch má byť podávanie Euvascoru okamžite ukončené a až do úplného vymiznutia symptómov má prebiehať primerané monitorovanie.

V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmiernení symptómov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. V prípadoch, kedy je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa má okamžite poskytnúť pohotovostná liečba. Tá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekárskeym dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia symptómov.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môže byť riziko angioedému počas užívania Euvascoru zvýšené (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo hlásený črevný angioedém. Títo pacienti mali bolesť brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po zastavení podávania inhibítora ACE. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Kombinácia perindoprilu so sakubitriľom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitriľ/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Pokiaľ je liečba sakubitriľom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitriľu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie iných inhibítorov NEP (napr. racekadotriľ) a inhibítorov ACE môže takisto zvýšiť riziko angioedému (pozri časť 4.5). Preto je potrebné dôkladné zhodnotenie prínosu-rizika pred začiatkom liečby inhibítormi NEP (napr. racekadotriľom) u pacientov liečených perindoprilom.

Súbežné podávanie inhibítorov mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti súbežne užívajúci liečbu inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) môžu mať zvýšené riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5).

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextransu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným prerušením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

U pacientov užívajúcich lieky obsahujúce inhibítory ACE, ako je Euvascor, počas desenzibilizácie (napr. hymenoptera venom) boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa takýmto reakciám predišlo dočasným ukončením podávania inhibítorov ACE, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto reakcie objavili znova.

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopenia/anémia

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE boli hlásené neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Euvascor sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, imunosupresívnou liečbou, liečbou s alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient existujúcu poruchu funkcie obličiek. U niektorých týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa Euvascor používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacienti sa majú poučiť, aby oznámili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka).

Rasa

Inhibítory ACE spôsobujú vyššie percento angioedému u pacientov čiernej rasy ako u pacientov iných rás.

Euvascor, ktorý obsahuje inhibítory ACE perindopril, môže byť menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy v porovnaní s inými rasami, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

Kašeľ

Pri používaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Charakteristickým znakom je, že kašeľ je zvyčajne neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítormi ACE sa má brať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa u pacientov liečených Euvascorom.

Operácia/anestézia

U pacientov, ktorí sa podrobujú väčšiemu chirurgickému zákroku alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže Euvascor blokovať sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má vysadiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá sa považuje za dôsledok tohto mechanizmu, je možné ju korigovať zvýšením objemu.

Hyperkaliémia

Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu. Medzi rizikové faktory vývinu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie renálnej funkcie, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spojené so zvýšením hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, tiež známy ako trimetoprim/sulfametoxazol). Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežné podávanie vyššie uvedených látok s Euvascorom považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Kombinácia s lítiom

Kombinácia lítia a liekov obsahujúcich perindopril, ako je Euvascor, sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa má často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne podávať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

Pomocné látky

Vzhľadom na prítomnosť sacharózy, pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózogalaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať Euvascor.

Množstvo sodíka

Euvascor obsahuje menej ako 1mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Euvascorom a inými liekmi, i keď sa uskutočnili štúdie s atorvastatínom a perindoprilom jednotlivo. Výsledky týchto štúdií sú uvedené nižšie.

Údaje z klinických skúšaní preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, soli draslíka, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II, NSAID, heparíny,

imunosupresíva, ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

Kontraindikované súbežné podávanie (pozri časť 4.3)

| Zložka | Známa interakcia s liekom | Interakcia s iným liekom |
|---------------|----------------------------------|--|
| Perindopril | Aliskirén | U pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek vzhľadom na riziko hyperkaliémie, zhoršenie funkcie obličiek a zvýšenie kardiovaskulárnej morbidity a mortality (pozri časť 4.3). |
| | Extrakorporálne terapie | Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko-priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou so síranom dextransu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pokiaľ je táto liečba potrebná, má sa zvažiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív. |
| | Sakubitril/valsartan | Súbežné používanie perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu (NEP) a ACE môže zvyšovať riziko angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4). |
| Atorvastatín | glekaprevir/pibrentasvir | Súbežná liečba Euvascorom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika myopatie. |

Súbežné podávanie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

| Zložka | Známa interakcia s liekom | Interakcia s iným liekom |
|---------------|----------------------------------|---|
| Atorvastatín | Silné inhibitory CYP3A4 | Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (organic aniontransporting polypeptide 1B1, OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre proteín multiliekovej rezistencie 1 (multi-drug resistance protein 1, MDR1) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľcový klírens (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa tiež môže zvýšiť pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolať myopatiu, ako sú |

| Zložka | Známa interakcia s liekom | Interakcia s iným liekom |
|-------------|--|--|
| | | fibráty a ezetimib (pozri časť 4.4). Ukázalo sa, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu. Súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, atď.) s Euvascorom sa má, pokiaľ je to možné, vyhnúť. V prípadoch, keď sa súbežnému podávaniu týchto liekov s Euvascorom nedá vyhnúť, sa majú zvážiť nižšie dávky atorvastatínu v Euvascor a odporúča sa primerané klinické monitorovanie pacienta (pozri tabuľku 1). |
| | Inhibítory proteínu rezistentného na rakovinu prsníka (BCRP) | Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi BCRP (napr. elbasvir a grazoprevir), môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií atorvastatínu a zvýšenému riziku myopatie; preto je potrebné zvážiť úpravu dávky atorvastatínu v závislosti od predpísanej dávky. Súbežné podávanie elbasviru a grazopreviru s atorvastatínom zvyšuje plazmatické koncentrácie atorvastatínu 1,9-násobne (pozri tabuľku 1); preto dávka atorvastatínu v Euvascor nesmie presiahnuť 20 mg denne u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky s obsahom elbasviru alebo grazopreviru (pozri časti 4.2 a 4.4). |
| | Grapefruit alebo grapefruitový džús | Súbežné podávanie veľkého množstva grapefruitového džúsu a atorvastatínu sa neodporúča (pozri tabuľku 1). |
| Perindopril | Aliskirén | U iných pacientov, ako sú diabetickí pacienti alebo pacienti s poruchou funkcie obličiek, sa súbežná liečba s Euvascorom a aliskirénom neodporúča vzhľadom na riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a zvýšenie kardiovaskulárnej morbidity a mortality. |
| | Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) | U pacientov súbežne užívajúcich kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) môže byť zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4). |
| | Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptora angiotenzínu | V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s preukázaným aterosklerotickým ochorením, srdcovým zlyhávaním alebo diabetom s poškodením cieľového orgánu sa súbežná liečba inhibítorom ACE, ako je perindopril (v Euvascor), a blokátorom receptora angiotenzínu spája s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršením funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím samotnej látky pôsobiacej na systém renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna blokáda (napr. kombináciou inhibítora ACE s antagonistom receptora angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku. |
| | Estramustín | Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov, ako angioneurotický edém (angioedém). |
| | Lítium | Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií lítia a toxicity. Použitie Euvascoru s lítiom sa neodporúča, |

| Zložka | Známa interakcia s liekom | Interakcia s iným liekom |
|--------|--|--|
| | | ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, má sa starostlivo monitorovať hladina lítia v sére (pozri časť 4.4). |
| | Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid, eplerenón, spironolaktón), soli draslíka | O týchto liekoch je známe, že vyvolávajú hyperkaliémiu (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Kombinácia Euvascoru s týmito liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné podávanie predsa len indikované, majú sa užívať s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére. |

Súbežné podávanie, ktoré vyžaduje osobitnú starostlivosť

| Zložka | Známa interakcia s liekom | Interakcia s iným liekom |
|--------------|---------------------------------|--|
| Atorvastatín | Stredne silné inhibítory CYP3A4 | Stredne silné inhibítory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Zvýšené riziko myopatie sa pozorovalo pri užívaní erytromycínu v kombinácii so statínmi. Interakčné štúdie hodnotiace účinky amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín sa neuskutočnili. Je známe, že amiodarón, ako aj verapamil, inhibujú aktivitu CYP3A4 a súbežné podávanie s atorvastatínom môže mať za následok zvýšenú expozíciu atorvastatínu. Preto sa pri súbežnom užívaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 má zvážiť nižšia maximálna dávka atorvastatínu, zložky v Euvascoru, a odporúča sa primerané klinické monitorovanie pacienta. Primerané klinické monitorovanie sa odporúča po začatí liečby inhibítorom alebo po úprave dávky inhibítora. |
| | Induktory CYP3A4 | Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A (napr. efavirenzom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným) môže viesť k variabilnému poklesu plazmatických koncentrácií atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Súbežné podávanie Euvascoru s rifampicínom sa odporúča vzhľadom na duálny mechanizmus interakcií rifampicínu (indukcia cytochrómu P450 3A a inhibícia vychytávania transportéra OATP1B1 hepatocyty), keďže podanie atorvastatínu až po určitom čase po podaní rifampicínu bolo spojené s významným poklesom plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Účinok rifampicínu na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch však nie je známy, a ak sa súčasnému podávaniu nedá vyhnúť, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní z hľadiska účinnosti. |

| Zložka | Známa interakcia s liekom | Interakcia s iným liekom |
|---------------|--|---|
| | Digoxín | Pri súbežnom opakovanom podávaní digoxínu a 10 mg atorvastatínu sa mierne zvýšili rovnovážne koncentrácie digoxínu (pozri tabuľku 2). Pacienti užívajúci digoxín majú byť náležite monitorovaní. |
| | Ezetimib | Užívanie ezetimibu samotného je spojené s účinkami na svaly vrátane rabdomyolózy. Riziko týchto účinkov môže byť preto pri súbežnom podávaní ezetimibu a Euvascoru zvýšené. Odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov. |
| | Kyselina fusidová | Ako v prípade iných statínov sa po uvedení na trh hlásili pri súbežnom užívaní atorvastatínu a kyseliny fusidovej udalosti súvisiace so svalmi vrátane rabdomyolózy. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy. Súbežné užívanie Euvascoru a kyseliny fusidovej sa neodporúča, ak sa vyžaduje ukončenie liečby Euvascorom, má sa zvážiť podávanie perindoprilu samostatne. Liečba statínom sa môže obnoviť 7 dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. |
| | Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrovej | Použitie samotných fibrátov sa príležitostne spája s účinkami na svaly vrátane rabdomyolózy (pozri tabuľku 1). Riziko týchto účinkov sa môže zvýšiť pri súbežnom použití fibrátov a atorvastatínu. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa použiť najnižšia dávka atorvastatínu v Euvascore na dosiahnutie terapeutického cieľa a pacienti majú byť primerane monitorovaní (pozri časť 4.4). |
| | Inhibítory transportérov | Inhibítory transportných proteínov (napr. cyklosporín) môžu zvýšiť systémovú expozíciu atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Vplyv inhibície vychytávania transportérov hepatocytmi na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch nie je známy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky a klinické monitorovanie účinnosti. |

| Zložka | Známa interakcia s liekom | Interakcia s iným liekom |
|-------------|--|--|
| | Warfarín | V klinickej štúdií u pacientov, ktorí dostávali chronickú liečbu warfarínom, súbežné podávanie atorvastatínu 80 mg denne s warfarínom zapríčinilo počas prvých 4 dní podávania malé skrátenie protrombínového času približne o 1,7 sekundy, ktorý sa do 15 dní liečby atorvastatínom opäť normalizoval. Hoci boli hlásené iba veľmi zriedkavé prípady klinicky významných antikoagulačných interakcií, u pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá sa protrombínový čas má stanoviť pred začatím liečby Euvascorom a dostatočne často stanovovať počas prvého obdobia liečby, aby sa zabezpečilo, že nedôjde k žiadnej významnej zmene protrombínového času. Hneď ako je zdokumentovaný stabilný protrombínový čas, protrombínový čas sa môže monitorovať v intervaloch, ktoré sa zvyčajne odporúčajú pre pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá. Ak sa dávka atorvastatínu v Euvascorom zmení alebo sa liečba preruší, má sa opakovať rovnaký postup. Liečba atorvastatínom nebola spojená s krvácaním alebo so zmenami protrombínového času u pacientov, ktorí neužívajú antikoagulanciá. |
| Perindopril | Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemizujúce látky) | Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky) môže spôsobiť zvýšenie účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Zdá sa, že tento jav sa pravdepodobnejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek. |
| | Baklofén | Zvýšený antihypertenzívny účinok. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva. |
| | Diuretiká nešetriace draslík | Pacienti užívajúci diuretiká, predovšetkým pacienti so zníženým objemom krvi a/alebo zníženým obsahom solí môžu po začatí liečby inhibítorom ACE zaznamenať nadmerné zníženie krvného tlaku. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže pred začatím liečby nízkymi a postupnými dávkami perindoprilu znížiť prerušením užívania diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí. |
| | Racekadotril | Inhibitory ACE (napr. perindopril) sú známe tým, že spôsobujú angioedém. Toto riziko sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní s racekadotrilom (liek používaný proti akútnej hnačke). |

| Zložka | Známa interakcia s liekom | Interakcia s iným liekom |
|---------------|---|--|
| | Inhibítory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) | Pacienti užívajúci súbežnú liečbu inhibítormi mTOR môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4). |
| | Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) (vrátane kyseliny acetylsalicylovej \geq 3 g/deň) | Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku. Súbežné užívanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu draslíka v sére, predovšetkým u pacientov s existujúcou slabou funkciou obličiek. Kombinácia Euvascoru s NSAID sa má podávať s opatnosťou, predovšetkým u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch. |

Súbežné podávanie, ktoré treba vziať do úvahy

| Zložka | Známa interakcia s liekom | Interakcia s iným liekom |
|---------------|--|---|
| Atorvastatín | Kolchicín | Hoci sa interakčné štúdie s atorvastatínom a kolchicínom neuskutočnili, pri súbežnom podávaní atorvastatínu s kolchicínom boli hlásené prípady myopatie a je potrebná opatnosť pri predpisovaní atorvastatínu s kolchicínom. |
| | Kolestipol | Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (približne o 25 %) pri súbežnom podávaní kolestipolu s atorvastatínom. Hypolipidemický účinok bol však väčší pri súbežnom podávaní atorvastatínu a kolestipolu ako pri podávaní každého lieku samostatne. |
| | Perorálne kontraceptíva | Súbežné podávanie atorvastatínu s perorálnymi kontraceptívami viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií noretisterónu a etinylestradiolu (pozri tabuľku 2). |
| Perindopril | Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) | Vzhľadom na gliptínmi zníženú aktivitu dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV) je u pacientov súbežne liečených inhibítormi ACE zvýšené riziko angioedému. |
| | Sympatomimetiká | Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE. |

| Zložka | Známa interakcia s liekom | Interakcia s iným liekom |
|--------|---|--|
| | Tricyklické antidepresíva/ antipsychotiká/anestetiká | Súbežné užívanie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s inhibítormi ACE môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku (pozri časť 4.4). |
| | Zlato | Nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli hlásené zriedkavo u pacientov liečených injekčným zlatom (nátriumaurotiomalát) a súbežne inhibítorom ACE vrátane perindoprilu. |
| | Antihypertenzíva a vazodilatanciá | Súbežné podávanie týchto látok môže zvýšiť hypotenzné účinky Euvascoru. Súbežné užívanie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže spôsobiť ďalšie zníženie krvného tlaku. |

Tabuľka 1: Vplyv súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

| Súbežne podávaný liek a dávkovacia schéma | Atorvastatín | | |
|--|--------------------------------------|----------------------------|--|
| | Dávka | Zmena AUC ^{&} | Dávka |
| Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 dní (14. až 21. deň) | 40 mg na 1. deň, 10 mg na 20. deň | ↑ 9,4-násobok | V prípadoch, kde je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, neprekročte dávku 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov. |
| Telaprevir 750 mg, q8h, 10 dní | 20 mg, SD | ↑ 7,9-násobok | |
| Cyklosporín 5,2 mg/kg/deň, stabilná dávka | 10 mg, OD, počas 28 dní | ↑ 8,7-násobok | |
| Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní | 20 mg, OD ,počas 4 dní | ↑ 5,9-násobok | V prípadoch, kde je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu prekračujúcich 20 mg sa odporúča klinické monitorovanie týchto pacientov. |
| Klaritromycín 500 mg BID, 9 dní | 80 mg, OD, počas 8 dní | ↑ 4,4-násobok | |
| Sachinavir 400 mg BID/ritonavir (300 mg BID od 5. - 7. dňa, zvýšenie na 400 mg BID na 8. deň), 4. - 18. deň, 30 min po dávke atorvastatínu | 40 mg, OD, počas 4 dní | ↑ 3,9-násobok | V prípadoch, kde je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu prekračujúcich 40 mg sa odporúča klinické monitorovanie týchto pacientov. |
| Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 dní | 10 mg, OD, počas 4 dní | ↑ 3,3-násobok | |
| Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni | 40 mg, SD | ↑ 3,3-násobok | |

| Súbežne podávaný liek a dávkovacia schéma | Atorvastatín | | |
|---|----------------------------|------------------------------|---|
| | Dávka | Zmena AUC ^{&} | Dávka |
| Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní | 10 mg, OD, počas 4 dní | ↑ 2,5-násobok | |
| Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní | 10 mg, OD, počas 4 dní | ↑ 2,3-násobok | |
| Nelfinavir 1 250 mg BID, 14 dní | 10 mg, OD, počas 28 dní | ↑ 1,7-násobok [^] | Žiadne osobitné odporúčania. |
| Grapefruitový džús, 240 ml OD* | 40 mg, SD | ↑ 37 % | Súbežný príjem veľkého množstva grapefruitového džúsu a atorvastatínu sa neodporúča. |
| Diltiazem 240 mg OD, 28 dní | 40 mg, SD | ↑ 51 % | Po začatí liečby diltiazemom alebo po úprave dávok diltiazemu sa odporúča primerané klinické monitorovanie týchto pacientov. |
| Erytromycín 500 mg QID, 7 dní | 10 mg, SD | ↑ 33 % [^] | Odporúča sa nižšia maximálna dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov. |
| Amlodipín 10 mg, jednorazová dávka | 80 mg, SD | ↑ 18 % | Žiadne osobitné odporúčania. |
| Cimetidín 300 mg QID, 2 týždne | 10 mg, OD, počas 4 týždňov | ↓ menej ako 1 % [^] | Žiadne osobitné odporúčania. |
| Antacidová suspenzia hydroxidu horečnatého a hydroxidu hlinitého, 30 ml QID, 2 týždne | 10 mg, OD, počas 4 týždňov | ↓ 35 % [^] | Žiadne osobitné odporúčania. |
| Efavirenz 600 mg OD, 14 dní | 10 mg počas 3 dní | ↓ 41 % | Žiadne osobitné odporúčania. |
| Rifampicín 600 mg OD, 7 dní (podávaný súbežne) | 40 mg, SD | ↑ 30 % | Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa simultánne súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom s klinickým monitorovaním. |
| Rifampicín 600 mg OD, 5 dní (samostatné dávky) | 40 mg, SD | ↓ 80 % | |
| Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní | 40 mg, SD | ↑ 35 % | Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov. |
| Fenofibrát 160 mg OD, 7 dní | 40 mg, SD | ↑ 3 % | Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov. |

| Súbežne podávaný liek a dávkovacia schéma | Atorvastatín | | |
|--|--------------------------|----------------------------|---|
| | Dávka | Zmena AUC ^{&} | Dávka |
| Boceprevir 800 mg TID, 7 dní | 40 mg, SD | ↑ 2,3-násobok | Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov. Dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania bocepreviru. |
| Glekaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní | 10 mg OD, počas 7 dní | ↑ 8,3 | Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi glekaprevir alebo pibrentasvir je kontraindikované (pozri časť 4.3). |
| Elbasvir 50 mg OD / Grazoprevir 200 mg OD, 13 dní | 10 mg, SD | ↑1.95-násobok | Dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania s liekmi obsahujúcimi elbasvir or grazoprevir. |

- OD (once daily) = jedenkrát denne, SD (single dose) = jednorazová dávka, BID (*bis in die*) = dvakrát denne, QID (*quater in die*) = štyrikrát denne, TID (*ter in die*) = trikrát denne
- Zvýšenie sa označuje ako „↑“, pokles ako „↓“
- [&] Údaje uvedené ako x-násobok zmeny predstavujú jednoduchý pomer medzi súbežným podávaním a atorvastatínom samotným (t.j. 1-násobok = žiadna zmena). Údaje uvedené ako % zmeny predstavujú % rozdiel voči atorvastatínu samotnému (t.j. 0 % = žiadna zmena).
Klinický význam pozri v častiach 4.4 a 4.5.
*Obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4. Požitie jedného 240 ml pohára grapefruitového džúsu malo za následok tiež pokles AUC aktívneho ortohydroxymetabolitu o 20,4 %. Veľké množstvo grapefruitového džúsu (viac ako 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšilo AUC atorvastatínu 2,5-násobne a AUC aktívnych zložiek (atorvastatínu a metabolitov).
^ Celková aktivita zodpovedajúca atorvastatínu

Tabuľka 2: Vplyv atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov

| Dávkovacia schéma atorvastatínu | Súbežne podávaný liek | | |
|---------------------------------|---|------------------------------|--|
| | Liek/dávka (mg) | Zmena v AUC ^{&} | Klinické odporúčanie |
| 80 mg, OD, počas 10 dní | Digoxín 0,25 mg, OD, 20 dní | ↑ 15 % | Pacienti užívajúci digoxín sa majú náležite monitorovať. |
| 40 mg, OD, počas 22 dní | Perorálne kontraceptívum OD, 2 mesiace – Noretisterón 1 mg – Etinylestradiol 35 µg | ↑ 28 % ↑ 19 % | Žiadne osobitné odporúčania. |
| 80 mg, OD, počas 15 dní | *Fenazón, 600 mg, SD | ↑ 3 % | Žiadne osobitné odporúčania. |
| 10 mg, SD | Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dní | Bez zmeny | Žiadne osobitné odporúčania. |
| 10 mg, OD | Fosamprenavir 1 400 mg BID, | ↓ 27 % | Žiadne osobitné odporúčania. |

| | | | |
|------------------------|--|-----------|------------------------------|
| počas 4 dní | 14 dní | | |
| 10 mg, OD, počas 4 dní | Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní | Bez zmeny | Žiadne osobitné odporúčania. |

- OD (once daily) = jedenkrát denne, SD (single dose) = jednorazová dávka, BID (bis in die) = dvakrát denne;
- Zvýšenie je označené ako „↑“, pokles ako „↓“
- *Údaje uvedené ako % zmeny predstavujú % rozdiel voči atorvastatínu samotnému (t.j. 0 % = žiadna zmena)
- *Súbežné podávanie opakovaných dávok atorvastatínu a fenazónu malo len malý alebo nedetegovateľný účinok na klírens fenazónu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby Euvascorom používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

Gravidita

Na základe existujúcich údajov pre jednotlivé zložky popísaných nižšie je Euvascor počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Atorvastatín

Bezpečnosť u gravidných žien nebola potvrdená. U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne kontrolované klinické skúšania s atorvastatínom. Boli zaznamenané zriedkavé hlásenia o kongenitálnych anomáliách po vnútromaternicovej expozícii inhibítorom HMG-CoA reductázy. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu na reprodukciu (pozri časť 5.3).

Liečba matky atorvastatínom môže znížiť fetálne hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a spravidla prerušenie liečby liekmi znižujúcimi lipidy počas gravidity by malo mať malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Z týchto dôvodov sa atorvastatín nemá používať u žien, ktoré sú gravidné, pokúšajú sa otehotniť alebo majú podozrenie, že sú gravidné.

Perindopril

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenicity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pacientky, ktoré plánujú otehotniť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba inhibítormi ACE, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva humánnu fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie funkcie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Preto sa používanie inhibítorov ACE počas prvého trimestra gravidity neodporúča. Používanie inhibítorov ACE je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity.

Ak by došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu funkcií obličiek a lebky. U dojčiat, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa má starostlivo sledovať hypotenzia (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Na základe existujúcich údajov pre jednotlivé zložky popísaných nižšie je Euvascor počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Atorvastatín

Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u potkanov sú podobné ako v mlieku (pozri

časť 5.3). Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich reakcií nemajú ženy užívajúce atorvastatín dojiť svoje deti. Atorvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Perindopril

Pretože nie sú k dispozícii žiadne informácie týkajúce sa užívania perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným profilom bezpečnosti, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Fertilita

Klinické údaje o vplyve na fertilitu pri použití Euvascoru nie sú dostupné.

Atorvastatín

V štúdiách na zvieratách atorvastatín nemal žiadny účinok na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

Perindopril

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyve Euvascoru na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

- Atorvastatín má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.
- Perindopril nemá priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace so znížením krvného tlaku, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri kombinácii s iným antihypertenzívom.

Následkom toho môže byť u pacientov užívajúcich Euvascor znížená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na samostatne podávaný atorvastatín a perindopril zahŕňajú: nazofaryngitídu, hypersenzitivitu, hyperglykémiu, závrat, bolesť hlavy, dysgeúziu, parestéziu, poruchy zraku, tinnitus, vertigo, hypotenziu, faryngolaryngeálnu bolesť, epistaxu, kašeľ, dyspnoe, nauzeu, vracanie, bolesť v hornej a dolnej časti brucha, dyspepsiu, hnačku, zápchu, flatulenciu, vyrážku, pruritus, opuch kĺbov, bolesť v končatinách, artralgiu, svalové spazmy, myalgiu, bolesť chrbta, asténiu, abnormálne hodnoty pečeňových testov, zvýšenie kreatínkinázy v krvi.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas liečby atorvastatínom a perindoprilom podávaných samostatne boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú zoradené v súlade s terminológiou MedDRA vzhľadom na orgánové systémy a frekvenciu výskytu podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA | Nežiaduce účinky | Frekvencia | |
|---|------------------|--------------|-----------------|
| | | Atorvastatín | Perindopril |
| Infekcie a nákazy | Nazofaryngitída | Časté | - |
| | Rinitída | - | Veľmi zriedkavé |
| Poruchy krvi | Trombocytopenia | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA a lymfatického systému | Nežiaduce účinky | Frekvencia | |
|--|--|-----------------|-----------------|
| | | Atorvastatín | Perindopril |
| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA a lymfatického systému | Leukopénia/neutropénia (pozri časť 4.4) | - | Veľmi zriedkavé |
| | Eozinofília | - | Menej časté* |
| | Agranulocytóza alebo pancytopénia (pozri časť 4.4) | - | Veľmi zriedkavé |
| | Hemolytická anémia u pacientov s vrodenou deficienciou G-6PDH (pozri časť 4.4) | - | Veľmi zriedkavé |
| Poruchy imunitného systému | Hypersenzitívitá | Časté | - |
| | Anafylaxia | Veľmi zriedkavé | - |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Hyperglykémia | Časté | - |
| | Hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5) | Menej časté | Menej časté* |
| | Hyponatriémia | - | Menej časté* |
| | Hyperkaliémia reverzibilná po ukončení liečby (pozri časť 4.4) | - | Menej časté* |
| | Anorexia | Menej časté | - |
| Psychické poruchy | Insomnia | Menej časté | - |
| | Zmenená nálada (vrátane úzkosti) | - | Menej časté |
| | Porucha spánku | | Menej časté |
| | Nočné mory | Menej časté | - |
| | Stav zmätenosti | - | Veľmi zriedkavé |
| Poruchy nervového systému | Somnolencia | - | Menej časté* |
| | Závrat | Menej časté | Časté |
| | Bolesť hlavy | Časté | Časté |
| | Dysgeúzia | Menej časté | Časté |
| | Synkopa | - | Menej časté* |
| | Hypestézia | Menej časté | - |
| | Parestézia | Menej časté | Časté |
| | Periférna neuropatia | Zriedkavé | - |
| | Cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4) | - | Veľmi zriedkavé |
| Amnézia | Menej časté | - | |
| Poruchy oka | Poruchy zraku | Zriedkavé | Časté |
| | Rozmazané videnie | Menej časté | - |
| Poruchy ucha | Tinnitus | Menej časté | Časté |

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA a labyrintu | Nežiaduce účinky | Frekvencia | |
|---|---|-----------------|-----------------|
| | | Atorvastatín | Perindopril |
| | Vertigo | - | Časté |
| | Strata sluchu | Veľmi zriedkavé | - |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | Infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4) | - | Veľmi zriedkavé |
| | Angína pectoris | - | Veľmi zriedkavé |
| | Arytmia | - | Veľmi zriedkavé |
| | Tachykardia | - | Menej časté* |
| | Palpitácie | - | Menej časté* |
| Poruchy ciev | Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou) | - | Časté |
| | Vaskulitída | - | Menej časté* |
| | Raynaudov fenomén | - | Neznáme |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Faryngolaryngeálna bolesť | Časté | - |
| | Epistaxa | Časté | - |
| | Kašeľ | - | Časté |
| | Dyspnoe | - | Časté |
| | Bronchospazmus | - | Menej časté |
| | Eozinofilná pneumónia | - | Veľmi zriedkavé |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Nauzea | Časté | Časté |
| | Vracanie | Menej časté | Časté |
| | Bolesť v hornej a dolnej časti brucha | Menej časté | Časté |
| | Dyspepsia | Časté | Časté |
| | Hnačka | Časté | Časté |
| | Zápcha | Časté | Časté |
| | Sucho v ústach | - | Menej časté |
| | Pankreatitída | Menej časté | Veľmi zriedkavé |
| | Eruktácia | Menej časté | - |
| | Flatulencia | Časté | - |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Hepatitída buď cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4) | Menej časté | Veľmi zriedkavé |
| | Cholestáza | Zriedkavé | - |
| | Zlyhanie pečene | Veľmi zriedkavé | - |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Vyrážka | Menej časté | Časté |
| | Pruritus | Menej časté | Časté |
| | Úrtikária (pozri časť 4.4) | Menej časté | Menej časté |

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA | Nežiaduce účinky | Frekvencia | |
|--|--|-----------------|-----------------|
| | | Atorvastatín | Perindopril |
| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA | Hyperhidróza | - | Menej časté |
| | Zhoršenie psoriázy | - | Zriedkavé * |
| | Alopécia | Menej časté | - |
| | Angioedém (pozri časť 4.4) | Zriedkavé | Menej časté |
| | Pemfigoid | - | Menej časté* |
| | Stevensov-Johnsonov syndróm | Zriedkavé | - |
| | Fotosenzitívne reakcie | - | Menej časté* |
| | Toxická epidermálna nekrolýza | Zriedkavé | - |
| | Multiformný erytém | Zriedkavé | Veľmi zriedkavé |
| | Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Opuch kĺbov | Časté |
| Bolesť v končatine | | Časté | - |
| Artralgia | | Časté | Menej časté* |
| Svalové spazmy | | Časté | Časté |
| Myalgia | | Časté | Menej časté* |
| Bolesť chrbta | | Časté | - |
| Bolesť krku | | Menej časté | - |
| Svalová únava | | Menej časté | - |
| Myopatia | | Zriedkavé | - |
| Myozitída | | Zriedkavé | - |
| Rabdomyolýza | | Zriedkavé | - |
| Natrhnutie svalu | | Zriedkavé | - |
| Tendinopatia, niekedy komplikovaná ruptúrou | | Zriedkavé | - |
| Syndróm podobný lupusu | | Veľmi zriedkavé | - |
| Imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (pozri časť 4.4) | | Neznáme | - |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Zlyhanie obličiek | - | Menej časté |
| | Akútne zlyhanie obličiek | - | Veľmi zriedkavé |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov | Erektálna dysfunkcia | - | Menej časté |
| | Gynekomastia | Veľmi zriedkavé | - |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Asténia | Menej časté | Časté |
| | Únava | Menej časté | - |
| | Bolesť na hrudi | Menej časté | Menej časté* |
| | Pocit choroby | Menej časté | Menej časté* |

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA | Nežiaduce účinky | Frekvencia | |
|--|--|--------------|-----------------|
| | | Atorvastatín | Perindopril |
| | Periférny edém | Menej časté | Menej časté* |
| | Pyrexia | Menej časté | Menej časté* |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Zvýšená hladina urey v krvi | - | Menej časté* |
| | Zvýšená hladina kreatinínu v krvi | - | Menej časté* |
| | Zvýšenie pečenejových enzýmov | - | Zriedkavé |
| | Zvýšená hladina bilirubínu v krvi | - | Zriedkavé |
| | Znížený hemoglobín a znížený hematokrit (pozri časť 4.4) | - | Veľmi zriedkavé |
| | Zvýšená telesná hmotnosť | Menej časté | - |
| | Pozitívny nález bielych krviniek v moči | Menej časté | - |
| | Abnormálne hodnoty pečenejových testov | Časté | - |
| | Zvýšená hladina kreatínkinázy v krvi | Časté | - |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Pád | - | Menej časté* |

* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce udalosti zistené zo spontánnych hlásení

Rovnako ako u iných inhibítorov HMG-CoA reduktázy bol u pacientov liečených atorvastatínom hlásený vzostup transamináz v sére. Tieto zmeny boli zvyčajne mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky významné (> 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt) zvýšenie sérových transamináz sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených atorvastatínom. Tieto zvýšenia boli závislé od dávky a u všetkých pacientov boli reverzibilné (pozri časť 4.4).

Zvýšené hladiny kreatínkinázy (CK) v sére na viac ako 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených atorvastatínom, podobne ako v klinických skúšaní s inými inhibítormi HMG-CoA reduktázy. Hladiny vyššie ako 10-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 0,4 % pacientov liečených atorvastatínom (pozri časť 4.4).

Nasledujúce nežiaduce udalosti boli hlásené pri niektorých statínoch:

- Sexuálna dysfunkcia.
- Depresia.
- Výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4).
- Diabetes mellitus: Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zvýšené triacylglyceroly, hypertenzia v anamnéze).

Boli hlásené prípady SIADH s inými ACE inhibítormi. SIADH môže byť považovaný za veľmi zriedkavú, ale možnú komplikáciu spojenú s liečbou ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Žiadne informácie o predávkovaní Euvascorom u ľudí nie sú dostupné.

Atorvastatín

Symptómy a liečba

Špecifická liečba pri predávkovaní atorvastatínom nie je k dispozícii. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacient sa má liečiť symptomaticky a v prípade potreby sa má začať s podpornými opatreniami. Majú sa vykonať pečeňové testy a majú sa monitorovať hladiny CK v sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické bielkoviny, hemodialýza nemá význam pre významné zvýšenie klirensu atorvastatínu.

Perindopril

Symptómy

Symptómy spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ.

Liečba

Odporúčaná liečba predávkovania je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Ak nastane hypotenzia, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Ak je k dispozícii, môže sa tiež zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi. Perindopril je možné odstrániť zo systémovej cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite sa majú monitorovať životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: atorvastatín a perindopril, ATC kód: C10BX15

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Atorvastatín

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA reduktázy, ktorá je enzým katalyzujúci premenu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triacylglyceroly a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a plazmou sú transportované do periférnych tkanív. Lipoproteín s nízkou hustotou (LDL) sa tvorí z VLDL a je primárne katabolizovaný receptormi s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatín znižuje plazmatické koncentrácie cholesterolu a sérové koncentrácie lipoproteínov inhibíciou HMG-CoA-reduktázy a následne biosyntézy cholesterolu v pečeni a zvyšuje počet LDL receptorov pečene na povrchu bunky, čím sa urýchľuje vychytávanie a katabolizmus LDL.

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s výhodnou zmenou kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín je účinný v znižovaní LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na hypolipidemické lieky.

Perindopril

Perindopril je inhibítor enzýmu, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín-konvertujúci enzým, ACE). Tento konvertujúci enzým alebo kináza je exopeptidáza, ktorá umožňuje konverziu angiotenzínu I na vazokonstrikčný angiotenzín II a zároveň spôsobuje rozpad vazodilatačného bradykinínu na neaktívny heptapeptid. Inhibícia ACE vedie k redukcii angiotenzínu II v plazme, čo vedie k zvýšenej aktivite plazmatického renínu (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľnenia renínu) a zníženej sekrécii aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE vedie zároveň k zvýšenej aktivite obehového a lokálneho kalikreín-kinínového systému (a tým aj k aktivácii prostaglandínového systému). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku inhibítorov ACE na zníženie krvného tlaku a je čiastočne zodpovedný za ich niektoré vedľajšie účinky (napr. kašeľ).

Perindopril pôsobí prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity nemajú *in vitro* žiadnu ACE inhibičnú aktivitu.

Zlyhanie srdca

Perindopril znižuje prácu srdca znížením preloadu a afterloadu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Euvascor nebol skúšaný z hľadiska vplyvu na morbiditu a mortalitu.

Atorvastatín

V klinickej štúdií sledujúcej odozvu liečby v závislosti od dávky sa ukázalo, že atorvastatín znižuje koncentrácie celkového cholesterolu (30 %– 46 %), LDL-cholesterolu (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triacylglycerolov (14 % – 33 %), pričom súčasne vyvolal variabilné zvýšenia HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sú zhodné u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanou hyperlipidémiou vrátane pacientov s diabetom mellitus nezávislých od inzulínu. Bolo dokázané, že zníženia celkového-C, LDL-C a apolipoproteínu B znižujú riziko kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej mortality.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

V multicentrickej 8 týždňov trvajúcej otvorenej štúdií umožňujúcej poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov s dobrovoľnou pokračujúcou fázou variabilnej dĺžky bolo zaradených 335 pacientov, pričom 89 z nich bolo identifikovaných ako pacienti s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. U týchto 89 pacientov došlo k priemernému percentuálnemu zníženiu LDL-C približne o 20 %. Atorvastatín sa podával v dávkach až do 80 mg/deň.

Ateroskleróza

V štúdií REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) bol u pacientov s koronárnym ochorením srdca (CHD) hodnotený intenzívny hypolipidemický účinok s 80 mg atorvastatínu a štandardný hypolipidemický účinok s 40 mg pravastatínu na koronárnu aterosklerózu intravaskulárnym ultrazvukom (IVUS) počas angiografie. V tejto randomizovanej dvojito zaslepenej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdií sa IVUS vyšetrenie vykonalo na začiatku liečby a po 18 mesiacoch u 502 pacientov. V skupine s atorvastatínom (n = 253) nedošlo k progresii aterosklerózy.

Zmena mediánu v skupine s atorvastatínom v porovnaní s východiskovou hodnotou v celkovom objeme aterómu (primárny koncový ukazovateľ) bol -0,4% (p = 0,98) v skupine s atorvastatínom a +2,7% (p = 0,001) v skupine s pravastatínom (n=249). V porovnaní s pravastatínom boli účinky atorvastatínu štatisticky významné (p = 0,02). Účinok intenzívneho znižovania lipidov na kardiovaskulárne koncové ukazovatele (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu a koronárna smrť) sa v tejto štúdií neskúmal.

V skupine s atorvastatínom sa hladina LDL-cholesterolu znížila na 2,04 mmol/l ± 0,8 mmol/l (78,9 mg/dl ± 30 mg/dl) z východiskovej hodnoty 3,89 mmol/l ± 0,7 mmol/l (150 mg/dl ± 28 mg/dl) a v skupine s pravastatínom sa hladina LDL-cholesterolu znížila na 2,85 mmol/l ± 0,7 mmol/l (110 mg/dl

± 26 mg/dl) z východiskovej hodnoty 3,89 mmol/l $\pm 0,7$ mmol/l (150 mg/dl ± 26 mg/dl) ($p < 0,0001$). Atorvastatín tiež významne znížil priemernú hodnotu TC o 34,1 % (pravastatín: -18,4 %, $p < 0,0001$), priemernú hladinu TG o 20 % (pravastatín: -6,8 %, $p < 0,0009$) a priemernú hladinu apolipoproteínu B o 39,1 % (pravastatín: -22,0 %, $p < 0,0001$). Atorvastatín zvýšil priemerný HDL-cholesterol o 2,9 % (pravastatín: +5,6 %, $p = \text{NS}$). Pri skupine s atorvastatínom došlo k priemernému zníženiu hodnoty CRP o 36,4 % v porovnaní s 5,2 % redukciovou v skupine s pravastatínom ($p < 0,0001$).

Výsledky štúdie sa získali s dávkou 80 mg. Preto nemôžu byť extrapolované na nižšiu dávku.

Profily bezpečnosti a znášanlivosti dvoch liečebných skupín boli porovnateľné.

Účinok intenzívneho znižovania lipidov na hlavné kardiovaskulárne koncové ukazovatele sa v tejto štúdii neskúmal. Preto nie je známy klinický význam týchto výsledkov vzhľadom na primárnu a sekundárnu prevenciu kardiovaskulárnych príhod.

Akútny koronárny syndróm

V štúdiu MIRACL bol atorvastatín 80 mg hodnotený u 3 086 pacientov (atorvastatín $n = 1 538$, placebo $n = 1 548$) s akútnym koronárnym syndrómom (non-Q-wave MI alebo nestabilná angína). Liečba sa začala počas akútnej fázy po hospitalizácii a trvala 16 týždňov. Liečba atorvastatínom 80 mg/deň zvýšila čas do výskytu kombinovaného primárneho koncového ukazovateľa definovaného ako smrť z akejkoľvek príčiny, nefatálneho MI, resuscitovanej zástavy srdca alebo angíny pectoris s dôkazom ischemie myokardu vyžadujúcej hospitalizáciu, čo poukazuje na zníženie rizika o 16% ($p = 0,048$). Dôvodom bolo najmä 26% zníženie opätovnej hospitalizácie pre angínu pectoris s prejavmi ischemie myokardu ($p = 0,018$). Ostatné sekundárne parametre nedosiahli štatistickú významnosť (celkovo: placebo: 22,2 %, atorvastatín: 22,4 %).

Bezpečnostný profil atorvastatínu v štúdiu MIRACL bol v súlade s popisom v časti 4.8.

Prevencia kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na fatálnu a nefatálnu koronárnu srdcovú chorobu sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). Pacienti boli hypertenzní, vo veku 40-79 rokov bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo predchádzajúcej liečby angíny a s hladinami TC $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali najmenej 3 z preddefinovaných kardiovaskulárnych rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek ≥ 55 rokov, fajčenie, diabetes, anamnézu koronárnej srdcovej choroby prvého stupňa, pomer TC:HDL-cholesterol > 6 , periférne cievne ochorenie, ventrikulárna hypertrofia, predchádzajúca cerebrovaskulárna príhoda, špecifická abnormalita EKG, proteinúria/albuminúria. Nevyžadovalo sa, aby všetci pacienti mali vysoké riziko vzniku prvej kardiovaskulárnej príhody.

Pacienti boli liečení antihypertenzívami (buď amlodipínom alebo liečbou založenou na atenolole) v kombinácii s atorvastatínom 10 mg denne ($n = 5 168$) alebo placebom ($n = 5 137$).

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

| Udalosť | Relatívna redukcia rizika (%) | Počet udalostí (atorvastatín vs. placebo) | Absolútna redukcia rizika ¹ (%) | hodnota p |
|---|-------------------------------|---|--|-----------|
| Fatálna CHD + nefatálny MI | 36 % | 100 vs. 154 | 1,1 % | 0.0005 |
| Celkové kardiovaskulárne príhody a revaskularizačné postupy | 20 % | 389 vs. 483 | 1,9 % | 0.0008 |
| Koronárne príhody celkovo | 29 % | 178 vs. 247 | 1,4 % | 0.0006 |

¹Na základe rozdielu v hrubých udalostiach, ktoré sa vyskytli pri strednom sledovaní 3,3 roka. CHD = koronárna srdcová choroba; MI = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulárna mortalita neboli významne znížené (185 vs. 212 udalostí, $p = 0,17$ a 74 oproti 82 udalostiam, $p = 0,51$). V analýzach podskupín podľa pohlavia (81% mužov, 19% žien) bol u mužov pozorovaný priaznivý účinok atorvastatínu, ale u žien sa nedá určiť pravdepodobne kvôli nízkej miere výskytu v podskupine žien. Celková úmrtnosť a kardiovaskulárna mortalita boli početné u žien (38 oproti 30 a 17 oproti 12), ale to nebolo štatisticky významné. Zaznamenala sa významná liečebná interakcia s východiskovou antihypertenznou liečbou. Primárny koncový ukazovateľ (fatálna CHD + nefatálny IM) sa významne znížil atorvastatínom u pacientov liečených amlodipínom (HR 0,47 (0,32-0,69), $p = 0,00008$), ale nie u pacientov liečených atenololom (HR 0,83 (0,59-1,17), $p = 0,287$).

V post-hoc analýze bola podskupina pacientov randomizovaných na liečbu založenú na amlodipíne liečená perindoprilom v kombinácii s atorvastatínom ($n = 1\,950$) alebo placebom ($n = 1\,926$). Riziko celkovej CHD [nefatálneho IM (vrátane tichého) + smrteľného CHD] bolo znížené o 42% (95% IS [0,396, 0,837]). Zaznamenalo sa tiež významné zníženie rizika vzniku kardiovaskulárnej mortality (95% IS [0,344, 0,854]) o 46%, zníženie kombinovanej kardiovaskulárnej úmrtnosti + MI + mŕtvica (95% IS [0,461, 0,779]) o 40%, zníženie celkovej kombinovanej CHD + fatálnej a nefatálnej mozgovej príhody (95% IS [0,490; 0,846]) o 36%, zníženie celkových koronárnych príhod o 32% (95% IS [0,516; 0,883]) zníženie o 29% pre všetky príčiny mortality (95% IS [0,555; 0,915]).

Účinok atorvastatínu na fatálnu a nefatálnu kardiovaskulárnu chorobu sa tiež hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdií (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS) u pacientov s diabetom 2. typu, 40 až 75 rokov bez LDL-C $\leq 4,14$ mmol / l (160 mg / dl) a TG $\leq 6,78$ mmol / l (600 mg / dl) bez predchádzajúcej anamnézy kardiovaskulárnych ochorení. Všetci pacienti mali aspoň jeden z nasledujúcich rizikových faktorov: hypertenziu, súčasné fajčenie, retinopatiu, mikroalbuminúriu alebo makroalbuminúriu. Pacienti boli liečení atorvastatínom 10 mg denne ($n = 1\,428$) alebo placebom ($n = 1\,410$) s mediánom sledovania 3,9 roka.

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

| Udalosť | Relatívna redukcia rizika (%) | Počet udalostí (atorvastatín vs placebo) | Absolútna redukcia rizika ¹ (%) | hodnota p |
|--|-------------------------------|--|--|-----------|
| Významné kardiovaskulárne udalosti (fatálny a nefatálny AMI, tichý MI, akútne úmrtie na CHD, nestabilná angína, CABG, PTCA, revaskularizácia, mŕtvica) | 37 % | 83 vs. 127 | 3,2 % | 0.0010 |
| MI (fatálny a nefatálny AMI, tichý MI) | 42 % | 38 vs. 64 | 1,9 % | 0.0070 |
| Mŕtvica (fatálna a nefatálna) | 48 % | 21 vs. 39 | 1,3 % | 0.0163 |

¹Na základe rozdielu v hrubých udalostiach, ktoré sa vyskytli pri strednom sledovaní 3,9 roka.

AMI = akútny infarkt myokardu; CABG = koronárny artériový bypass; CHD = koronárne ochorenie srdca; MI = infarkt myokardu; PTCA = perkutánna transluminálna koronárna angioplastika.

Neexistujú žiadne dôkazy o rozdieloch v účinku liečby podľa pohlavia, veku alebo východiskovej hladiny LDL-cholesterolu. Priaznivý trend bol pozorovaný v súvislosti s mortalitou (82 úmrtí v skupine s placebom vs. 61 úmrtí v skupine s atorvastatínom, $p = 0,0592$).

Rekurentná mŕtvica

V štúdiu SPARCL zameranej na prevenciu mŕtvice prostredníctvom agresívnej redukcie hladiny cholesterolu (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) bol účinný atorvastatín 80 mg denne alebo placebo na mŕtvicu hodnotenú u 4 731 pacientov, ktorí v predchádzajúcich 6 mesiacoch mali mŕtvicu alebo prechodný ischemický záchvat (TIA) a nemali koronárnu chorobu srdca (CHD) v anamnéze. 60 % pacientov boli muži vo veku 21-92 rokov (priemerný vek 63 rokov) a mali priemernú základnú hodnotu LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Pri liečbe placebo bola priemerná hladina LDL-cholesterolu 73 mg/dl (1,9 mmol/l) počas liečby atorvastatínom a 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Medián sledovania bol 4,9 roka.

Atorvastatín 80 mg znížil riziko primárneho koncového ukazovateľa fatálnej alebo nefatálnej mozgovej príhody o 15% (HR 0,85, 95% IS [0,72; 1,00], $p = 0,05$ alebo 0,84, 95% IS [0,71; 0,99], $p = 0,03$ po úprave na východiskové faktory) v porovnaní s placebo. Celková úmrtnosť bola pri liečbe atorvastatínom 9,1% (216 / 2 365) oproti 8,9% (211 / 2 366) v skupine s placebo.

V post-hoc analýze znížil atorvastatín 80 mg výskyt ischemickej mŕtvice (218 / 2 365, 9,2% oproti 274 / 2 366, 11,6%, $p = 0,01$) a zvýšil výskyt hemoragickej mozgovej príhody (55/2 365, 2,3% vs 33 / 2 366, 1,4%, $p = 0,02$) v porovnaní s placebo.

- Riziko hemoragickej mŕtvice sa zvýšilo u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s predchádzajúcou hemoragickou mŕtvicou (7/45 pre atorvastatín oproti 2/48 pre placebo, HR 4,06; 95% IS [0,84; 19,57]) a riziko (3/45 pre atorvastatín oproti 2/48 pre placebo, HR 1,64, 95% IS [0,27; 9,82]).

- Riziko hemoragickej mŕtvice sa zvýšilo u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s predchádzajúcim lakunárnym infarkt (20/708 pre atorvastatín oproti 4/701 pre placebo, HR 4,99, 95% IS [1,71; 14,61]), ale riziko ischemickej mŕtvice bolo u tejto skupiny pacientov naopak nižšie (79/708 pre atorvastatín oproti 102/701 pre placebo, HR 0,76; 95% IS [0,57; 1,02]). Je možné, že čisté riziko mŕtvice sa zvýši u pacientov s predchádzajúcim lakunárnym infarkt, ktorí dostávajú atorvastatín 80 mg/deň.

Celková úmrtnosť bola 15,6% (7/45) pre atorvastatín oproti 10,4% (5/48) pre placebo v podskupine pacientov s predchádzajúcou hemoragickou mŕtvicou. Celková úmrtnosť bola u podskupiny pacientov s predchádzajúcim lakunárnym infarkt 10,9% (77/708) u atorvastatínu oproti 9,1% (64/701) u placeba.

Perindopril

Hypertenzia

Perindopril je účinný vo všetkých druhoch hypertenzie: ľahká, stredne ťažká, ťažká; pozoruje sa zníženie systolického a diastolického krvného tlaku v polohe ležmo aj v stoji.

Perindopril znižuje periférny odpor ciev, čo vedie k zníženiu krvného tlaku. V dôsledku toho sa zvyšuje tok periférnej krvi bez účinku na srdcovú frekvenciu.

Prietok krvi obličkami sa spravidla zvyšuje, zatiaľ čo rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) sa zvyčajne nemení.

Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4. a 6. hodinou po podaní jednorazovej dávky a pretrváva najmenej 24 hodín: účinok v čase minimálnej účinnosti predstavuje približne 87 – 100 % účinku v čase maximálnej účinnosti.

Zníženie krvného tlaku prichádza rýchlo. U reagujúcich pacientov sa normalizácia tlaku dosiahne v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfyliaxie.

Ukončenie liečby nevedie k rebound efektu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U ľudí boli potvrdené vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer media: lúmen malých artérií.

Podporná liečba tiazidovým diuretikom vedie k synergii aditívneho typu. Kombinácia inhibítora ACE a tiazidu tiež znižuje riziko vzniku hypokaliémie navodenej diuretickou liečbou.

Zlyhanie srdca

Perindopril znižuje prácu srdca znížením preloadu a afterloadu.

Štúdie u pacientov so zlyhaním srdca preukázali:

- zníženie tlaku v ľavej a pravej komore,
- zníženie celkového periférneho vaskulárneho odporu,
- zvýšený srdcový výkon a zlepšený srdcový index.

V porovnávacích štúdiách nebolo prvé podanie 2,5 mg perindoprilarginínu pacientom s miernym až stredne ťažkým srdcovým zlyhaním spojené so žiadnym významným znížením krvného tlaku v porovnaní s placebom.

Pacienti so stabilnou koronárnou chorobou srdca:

Štúdia EUROPA bolo multicentrické medzinárodné randomizované dvojito zaslepené placebom kontrolované klinické skúšanie, ktoré trvalo 4 roky.

Dvanásťtisícdivoosemnaásť (12 218) pacientov vo veku nad 18 rokov bolo randomizovaných na 8 mg terc-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindoprilarginínu) (n = 6 110) alebo placebo (n = 6 108).

Populácia v skúšaní mala potvrdenú koronárnu chorobu srdca bez klinických prejavov srdcového zlyhávania. Celkovo 90 % pacientov prekonal v minulosti infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšina pacientov dostávala skúšaný liek navyše ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej antiagregačné látky, hypolipidemiká a betablokátory.

Hlavné kritérium účinnosti bolo zložené z kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba 8 mg terc-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindoprilarginínu) raz denne viedla k významnému absolútnemu zníženiu primárneho cieľa o 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 %, 95 % IS [9,4; 28,6] – p < 0,001).

U pacientov s infarktomyokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo v porovnaní s placebom pozorované absolútne zníženie primárneho cieľa o 2,2 % zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4 % (95 % IS [12,0; 31,6] – p < 0,001).

Pri randomizácii dostalo statíny 89,41% pacientov s hypolipidemickou liečbou (LLT) (89,02% v skupine s perindoprilom a 89,80% v skupine s placebom).

V podskupine pacientov liečených LLT zo štúdie EUROPA, definovanej v post-hoc analýze, preukázalo pridanie perindoprilu k LLT (n = 3534) významné absolútne zníženie rizika o 1,7% (relatívne zníženie rizika, *relative risk reduction*, RRR 21,8%, 95% IS [0,634; 0,964]) v porovnaní s placebom pridaným k LLT (n = 3499) v kompozitnom koncovom bode kardiovaskulárnej úmrtnosti, nefatálneho akútneho infarktu myokardu a zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované kontrolované skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

ONTARGET bola štúdia uskutočnená u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo s diabetom mellitus 2. typu, sprevádzané poškodením cieľových orgánov. VA NEPHRON-D bola štúdia u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto štúdie neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo štúdia navrhnutá na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorm receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo oboma ochoreniami. Štúdia bola predčasne ukončená pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí v dôsledku kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Euvascoru u detí.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Euvascorom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu kardiovaskulárnych ochorení (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V liekovej interakčnej štúdiu u zdravých jedincov viedlo súbežné podávanie atorvastatínu 40 mg, perindoprilarginínu 10 mg a amlodipínu 10 mg k 23 % zvýšeniu AUC atorvastatínu, ktoré nie je klinicky významné. Maximálna koncentrácia perindoprilu sa zvýšila približne o 19 %, ale farmakokinetika aktívneho metabolitu perindoprilátu nebola ovplyvnená. Miera a rozsah absorpcie amlodipínu pri súbežnom podaní s atorvastatínom a perindoprilom neboli významne odlišné od rýchlosti a miery absorpcie amlodipínu, keď sa užije samostatne.

V liekovej interakčnej štúdiu u zdravých jedincov viedlo súbežné podávanie atorvastatínu 40 mg, perindoprilarginínu 10 mg a kyseliny acetylsalicylovej 100 mg k 32 % zvýšeniu maximálnej koncentrácie perindoprilu, ale farmakokinetika aktívneho metabolitu perindoprilátu nebola ovplyvnená. Nezistili sa žiadne farmakokinetické interakcie atorvastatínu, kyseliny acetylsalicylovej a ich príslušných metabolitov.

Atorvastatín

Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje; maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu do 1 až 2 hodín. Miera absorpcie vzrastá proporcionálne s dávkou atorvastatínu. Po perorálnom podaní majú filmom obalené tablety atorvastatínu v porovnaní s perorálnym roztokom 95 % až 99 % biologickú dostupnosť. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémovo dosiahnuteľná inhibičná aktivita HMG-CoA reduktázy je približne 30 %. Nízka systémová dostupnosť býva pripisovaná presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo tzv. „first-pass“ metabolizmu v pečeni.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Atorvastatín je z ≥ 98 % viazaný na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a rôzne betaoxidačné produkty. Okrem iných ciest sú tieto produkty ďalej metabolizované glukuronidáciou. *In vitro* je inhibícia HMG-CoA reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolitmi ekvivalentná inhibíciou atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA reduktázy sa pripisuje aktívnym metabolitom.

Eliminácia

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po hepatálnej a/alebo extrahepatálnej metabolizácii. Nezdá sa však, že by atorvastatín prechádzal významnou enterohepatálnou recirkuláciou. Priemerný eliminačný polčas atorvastatínu v plazme u ľudí je približne 14 hodín. Polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA reduktázy je približne 20 až 30 hodín vzhľadom na prínos aktívnych metabolitov.

Atorvastatín je substrátom pečňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry proteín multiliekovej rezistencie 1 (MDR1) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľový klírens.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších jedincov ako u mladých dospelých osôb, pričom účinky na lipidy boli porovnateľné s účinkami v populácii mladších pacientov.

Pohlavie

Koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u žien sa líšia od koncentrácií u mužov (ženy: približne o 20 % vyššie C_{max} a približne o 10 % nižšia hodnota AUC). Tieto rozdiely neboli klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky významné rozdiely v účinku na lipidy medzi mužmi a ženami.

Renálna insuficiencia

Ochorenie obličiek nemá vplyv na plazmatické koncentrácie alebo účinky atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov na lipidy.

Hepatálna insuficiencia

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (približne 16-násobne u C_{max} a približne 11-násobne u AUC) u pacientov s chronickou alkoholickou chorobou pečene (stupeň B Childovej-Pughovej klasifikácie).

Polymorfizmus SLC11B1

Na hepatálnom vychytávaní všetkých inhibítorov HMG-CoA reductázy vrátane atorvastatínu sa podieľa transportér OATP1B1. U pacientov s polymorfizmom SLC11B1 existuje riziko zvýšenej expozície atorvastatínu, ktoré môže viesť ku zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Polymorfizmus v géne s kódovaním OATP1B1 (SLC11B1 c.521CC) je spojený s 2,4-násobne vyššou expozíciou atorvastatínu (AUC) ako u jedincov bez tohto genotypového variantu (c.521TT). U týchto pacientov je tiež možné geneticky poškodené hepatálne vychytávanie atorvastatínu. Možné dôsledky pre účinnosť nie sú známe.

Perindopril

Absorpcia

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je rovný 1 hodine.

Biotransformácia

Perindopril je prodrug. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, perindoprilarginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Linearita

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

Distribúcia

Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na angiotenzín-konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

Eliminácia

Perindoprilát sa eliminuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších ľudí a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pri renálnej insuficiencii je žiaduca úprava dávkovania v závislosti od stupňa poruchy (klírens kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

U pacientov s cirhózou

Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne predklinické štúdie s Euvascorom.

Atorvastatín

Reprodukčná toxikológia a vplyv na fertilitu

Na základe experimentálnych štúdií na zvieratách bolo dokázané, že inhibitory HMG-CoA reductázy môžu ovplyvňovať vývin embryí alebo plodov. U potkanov, králikov a psov nemal atorvastatín žiaden účinok na fertilitu a nebol teratogénny. Avšak u potkanov a králikov sa pozorovala fetálna toxicita pri toxických dávkach pre matku. Vývin potkaních potomkov bol oneskorený a postnatálne prežívanie pokleslo počas expozície potkaních matiek vyšším dávkam atorvastatínu. U potkanov bol dokázaný transfer cez placentu. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu u potkanov sú podobné koncentráciám v mlieku. Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí.

Karcinogenita, mutagenita

Atorvastatín mal negatívny mutagénny a klastogénny potenciál v súbore 4 *in vitro* testov a 1 *in vivo* skúške. Bolo zistené, že atorvastatín nebol karcinogénny u potkanov, ale vysoké dávky u myší (vedúce k 6- až 11-násobku AUC_{0-24h} dosiahnutému u ľudí pri najvyššej odporúčanej dávke) preukázali hepatocelulárne adenómy u samcov a hepatocelulárne karcinómy u samíc.

Perindopril

Chronická toxicita

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením.

Reprodukčná toxikológia a vplyv na fertilitu

Štúdie reprodukčnej toxicity (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne známky embryotoxicity alebo teratogenity. Pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupine sa však preukázalo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality. Fertilita nebola porušená ani u samcov ani u samíc potkanov.

Karcinogenita, mutagenita

V *in vitro* alebo *in vivo* štúdiách sa nepozorovala žiadna mutagenita. V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach sa nepozorovala žiadna karcinogenita.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mastenec (E553b)

Pelety atorvastatínu

- uhličitan vápenatý (E170)
- hydroxypropylcelulóza (E463)
- polysorbát 80 (E433)
- sodná soľ kroskarmelózy (E468)
- cukrové guľôčky (sacharóza a kukuričný škrob)

Pelety perindoprilarginínu

- hydroxypropylcelulóza (E463)
- cukrové guľôčky (sacharóza a kukuričný škrob)

Obal kapsuly

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

- oxid titaničitý (E171)
- brilantná modrá FCF – FD&C modrá 1 (E133)
- želatína

Euvascor 10/10 mg, 20/10 mg a 40/10 mg

- oxid titaničitý (E171)
- brilantná modrá FCF – FD&C modrá 1 (E133)
- oxid železitý, žltý (E172)
- želatína

Atramentová potlač

- šelak (E904)
- propylénglykol (E1520)
- koncentrovaný roztok amoniaku (E527)
- oxid železitý, čierny (E172)
- hydroxid draselný (E525).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Euvascor 10mg/5 mg

- 10 tvrdých kapsúl v obale z polypropylénu uzavretom LDPE zátkou
- 30 tvrdých kapsúl v obale z polypropylénu uzavretom LDPE zátkou
- 90 (3x30) tvrdých kapsúl v 3 obaloch z polypropylénu uzavretých LDPE zátkou

- 100 tvrdých kapsúl v HDPE fľaši uzavretej PP zátkou

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

- 30 tvrdých kapsúl v obale z polypropylénu uzavretom LDPE zátkou
- 90 (3x30) tvrdých kapsúl v 3 obaloch z polypropylénu uzavretých LDPE zátkou
- 100 tvrdých kapsúl v HDPE fľaši uzavretej PP zátkou

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francúzsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Euvascor 10mg/5mg : 58/0029/18-S
Euvascor 20 mg/5 mg : 58/0030/18-S
Euvascor 40mg/5mg : 58/0031/18-S
Euvascor 10mg/10mg : 58/0032/18-S
Euvascor 20mg/10mg : 58/0033/18-S
Euvascor 40mg/10mg : 58/0034/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>.