

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Euvascor 10 mg/5 mg tvrdé tobolky
[Euvascor 20 mg/5 mg tvrdé tobolky]
[Euvascor 40 mg/5 mg tvrdé tobolky]
[Euvascor 10 mg/10 mg tvrdé tobolky]
[Euvascor 20 mg/10 mg tvrdé tobolky]
[Euvascor 40 mg/10 mg tvrdé tobolky]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje atorvastatinum calcicum trihydricum 10,82 mg odpovídající atorvastatinum 10 mg, perindoprilum argininum 5 mg odpovídající perindoprilum 3,395 mg.
[Jedna tvrdá tobolka obsahuje atorvastatinum calcicum trihydricum 21,64 mg odpovídající atorvastatinum 20 mg, perindoprilum argininum 5 mg odpovídající perindoprilum 3,395 mg.]
[Jedna tvrdá tobolka obsahuje atorvastatinum calcicum trihydricum 43,28 mg odpovídající atorvastatinum 40 mg, perindoprilum argininum 5 mg odpovídající perindoprilum 3,395 mg.]
[Jedna tvrdá tobolka obsahuje atorvastatinum calcicum trihydricum 10,82 mg odpovídající atorvastatinum 10 mg, perindoprilum argininum 10 mg odpovídající perindoprilum 6,79 mg.]
[Jedna tvrdá tobolka obsahuje atorvastatinum calcicum trihydricum 21,64 mg odpovídající atorvastatinum 20 mg, perindoprilum argininum 10 mg odpovídající perindoprilum 6,79 mg.]
[Jedna tvrdá tobolka obsahuje atorvastatinum calcicum trihydricum 43,28 mg odpovídající atorvastatinum 40 mg, perindoprilum argininum 10 mg odpovídající perindoprilum 6,79 mg.]

Pomocná látka se známým účinkem: sacharosa (33,9 mg v přípravku Euvascor 10/5 mg, 46,8 mg v přípravku Euvascor 20/5 mg, 72,6 mg v přípravku Euvascor 40/5 mg, 54,9 mg v přípravku Euvascor 10/10 mg, 67,8 mg v přípravku Euvascor 20/10 mg, 93,6 mg v přípravku Euvascor 40/10 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Euvascor 10/5 mg: Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2, s černým potiskem "10 5" na světle modrém těle a s černým potiskem "☞" na světle modrém víčku, obsahující bílé až téměř bílé kulaté pelety.

Euvascor 20/5 mg: Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2, s černým potiskem "20 5" na světle modrém těle a s černým potiskem "☞" na modrém víčku, obsahující bílé až téměř bílé kulaté pelety.

Euvascor 40/5 mg: Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2, s černým potiskem "40 5" na modrém těle a s černým potiskem "☞" na modrém víčku, obsahující bílé až téměř bílé kulaté pelety.

Euvascor 10 mg/10 mg: Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2, s černým potiskem "10 10" na světle zeleném těle a s černým potiskem "☞" na světle zeleném víčku, obsahující bílé až téměř bílé kulaté pelety.

Euvascor 20/10 mg: Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2, s černým potiskem "20 10" na světle zeleném těle a s černým potiskem "☞" na zeleném víčku, obsahující bílé až téměř bílé kulaté pelety.

Euvascor 40 mg/10 mg: Tvrdá želatinová tobolka velikosti 2, s černým potiskem "40 10" na zeleném těle a s černým potiskem "☞" na zeleném víčku, obsahující bílé až téměř bílé kulaté pelety.

Tobolky velikosti 2 mají délku přibližně 18 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Euvascor je indikován v rámci léčby ke snížení kardiovaskulárního rizika (viz bod 5.1) jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce, ale jako samostatné přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Obvyklá dávka je jedna tobolka denně.

Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu.

Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami.

Během léčby přípravkem Euvascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu.

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

U pacientů, kteří současně s přípravkem Euvascor užívají tipranavir, ritonavir, telaprevir nebo cyklosporin, nesmí dávka atorvastatinu v přípravku Euvascor překročit 10 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

U pacientů, kteří současně s přípravkem Euvascor užívají přípravky proti hepatitidě C obsahující boceprevir, elbasvir/grazoprevir nebo letermovir v profylaxi infekce cytomegalovirem, nesmí dávka atorvastatinu v přípravku Euvascor překročit 20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

Použití přípravku Euvascor se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávaný s cyklosporinem (viz body 4.4 a 4.5).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Přípravek Euvascor lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min a není vhodný u pacientů s clearance kreatininu <60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Starší pacienti mohou být léčeni přípravkem Euvascor v závislosti na renální funkci (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek Euvascor má být podáván s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater. Přípravek Euvascor je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Euvascor u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití u dětí a dospívajících se proto nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Euvascor se užívá v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Tobolky se nesmí žvýkat ani drtit.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na jiné inhibitory ACE (angiotensin-konvertujícího enzymu) nebo statiny, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot,
- Během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod 4.6),

- Současné užívání s antivirotyky glekaprevir/pibrentasvir proti hepatitidě C,
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE,
- Hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém,
- Současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1),
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, přípravek Euvascor nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5),
- Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5),
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění a opatření pro použití atorvastatinu a perindoprilu platí i pro přípravek Euvascor.

Vliv na játra

Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Euvascor mají být pravidelně prováděny jaterní funkční testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení aminotransferáz, musí být sledováni až do doby, než se abnormální hodnoty opět znormalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit (viz bod 4.8).

Vzácně byly inhibitory ACE jako je perindopril spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a progreduje v náhlou jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající přípravek Euvascor, u nichž se projeví žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají užívání přípravku ukončit a mají být přiměřeně lékařsky sledováni (viz bod 4.8).

Vzhledem k účinkům atorvastatinu a perindoprilu je přípravek Euvascor kontraindikován u pacientů s onemocněním jater v aktivním stavu nebo nevysvětlitelným trvalým zvýšením sérových aminotransferáz nad 3násobek horní hranice normálních hodnot (viz bod 4.3). Pacientům s poruchou funkce jater a pacientům, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné podávat přípravek Euvascor s opatrností. Pokud je nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami.

Vliv na kosterní svalstvo

Atorvastatin, stejně jako ostatní inhibitory HMG-CoA reductázy, může mít v ojedinělých případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myositidy a myopatie, které mohou progredovat do rhabdomyolýzy, což je potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami kreatinfosfokinázy (CK) (> desetinásobek horní hranice normálních hodnot - ULN), myoglobinemií a myoglobinurií, která může vyústit v selhání ledvin.

Před zahájením léčby, v situacích, kdy byly zjištěny faktory predisponující k rhabdomyolýze, tj.:

- porucha funkce ledvin,
- hypotyreóza,
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičného svalového onemocnění,
- svalová toxicita způsobená statiny nebo fibráty v anamnéze,
- jaterní onemocnění v anamnéze a/nebo nadměrná konzumace alkoholu,
- u pacientů starších 70 let je třeba zvážit potřebu měření CK s ohledem na přítomnost predisponujících faktorů pro rhabdomyolýzu,
- případy, kdy může dojít ke zvýšení plazmatických hladin, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a zvláštní populace včetně subpopulací s geneticky podmíněnými chorobami (viz bod 5.2), je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem a je doporučeno klinické monitorování. Pokud jsou hladiny CK signifikantně zvýšeny (> 5x ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena.

Měření kreatinfosfokinázy

Kreatinfosfokináza (CK) se nemá měřit po namáhavém cvičení, nebo existuje-li jiná pravděpodobná příčina zvýšení CK, neboť se tím ztěžuje interpretace hodnot. Pokud jsou hladiny CK signifikantně zvýšeny (> 5násobek ULN) oproti normálním hodnotám, hodnoty mají být znovu změřeny za 5 až 7 dnů k potvrzení výsledků.

Během léčby

- Pacient musí okamžitě oznámit bolest svalů, křeče nebo slabost, zvláště je-li provázena malátností a horečkou.
- Objeví-li se tyto příznaky během léčby přípravkem Euvascor, je třeba změřit pacientovi hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (>5x ULN), léčba má být ukončena.
- Jsou-li svalové příznaky vážné a způsobují každodenní nepohodlí, je vhodné zvážit ukončení léčby, i když hladiny CK jsou nižší než $\leq 5x$ ULN.
- Pokud příznaky vymizí a hladiny CK se vrátí k normě, je možné zvážit opětovné zahájení podávání atorvastatinu nebo nasazení jiného statinu, při nejnižší dávce a pod pečlivým dohledem.
- Léčbu přípravkem Euvascor je nutné neprodleně ukončit, objeví-li se významné zvýšení hladin CK (> 10x ULN), nebo je-li diagnostikována rhabdomyolýza nebo podezření na ni.

Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky

Vzhledem k obsahu atorvastatinu je riziko rhabdomyolýzy zvýšené při současném podávání přípravku Euvascor s určitými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posokonazol, letermovir a inhibitory HIV proteázy jako ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Je-li to možné, mají být namísto těchto léčivých přípravků zváženy alternativní (neinteraktivní) typy léčby.

Pokud je současné podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Euvascor nezbytné, je třeba pečlivě posoudit přínos a riziko souběžné léčby. Pokud pacient užívá léčivé přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace atorvastatinu, doporučuje se nižší maximální dávka atorvastatinu, tudíž má být zváženo snižování dávky pomocí jednotlivých složek. Také u silných inhibitorů CYP3A4 je třeba uvažovat o nižší úvodní dávce atorvastatinu a doporučuje se adekvátní klinické monitorování těchto pacientů (viz bod 4.5). Atorvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně několika fatálních případů) u pacientů užívajících kyselinu fusidovou současně se statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je zapotřebí dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání přípravku Euvascor a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie

Během léčby nebo po léčbě některými statiny včetně atorvastatinu byly velmi vzácně hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM). IMNM je klinicky charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšenými sérovými hladinami kreatinfosfokinázy, které přetrvávají i po přerušení léčby statiny.

Intersticiální plicní onemocnění

V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.8). Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta tělesné hmotnosti a horečka). Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Euvascor přerušena a má být zvážen přechod na terapii samotným perindopilem.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů, kteří mají vysoké riziko vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad přínosem snížení vaskulárního rizika při léčbě statiny, a nemá být proto důvodem pro ukončení léčby přípravkem Euvascor. Riziková pacientí (glykemie nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triacylglycerolů v krvi, hypertenze) mají být během léčby přípravkem Euvascor klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby přípravky obsahujícími inhibitor ACE, jako je přípravek Euvascor, pečlivě sledována glykemie (viz bod 4.5).

Hypotenze

Inhibitory ACE, jako je perindopril, mohou způsobit pokles krevního tlaku. U nekomplikovaných hypertenzních pacientů byla symptomatická hypotenze pozorována vzácně a její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, např. vlivem diuretické terapie, dietním omezením soli, dialýzou, průjmem nebo zvracením, nebo u pacientů, kteří trpí závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). U pacientů se symptomatickým srdečním selháním se současnou renální insuficiencí nebo bez ní byla pozorována symptomatická hypotenze. Pravděpodobnost jejího výskytu je nejvyšší u pacientů se závažnějšími stupni srdečního selhání užívajících vysoké dávky kličkových diuretik, s hyponatremií nebo poruchou funkce ledvin. U pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze je při zahájení léčby a změně dávky zapotřebí pečlivé monitorování (viz body 4.2 a 4.8). Podobné úvahy platí pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární chorobou, u kterých by mohl nadměrný pokles krevního tlaku způsobit infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární příhodu.

Pokud dojde k hypotenzii, pacient má být umístěn do polohy vleže na zádech, a je-li třeba, má být podána intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Přejídná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek přípravku Euvascor, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak.

U některých pacientů s městnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může perindopril vyvolat další snížení systémového krevního tlaku. Tento účinek je očekávaný a obvykle není důvodem pro ukončení léčby. Pokud hypotenze začne být symptomatická, může být nutné snížení dávky s použitím jednotlivých složek nebo ukončení léčby přípravkem Euvascor.

Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u jiných léků obsahujících inhibitory ACE, jako je perindopril, přípravek Euvascor se má podávat s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně nebo obstrukcí v oblasti výtokového traktu levé komory, jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie.

Transplantace ledvin

Nejsou zkušenosti s podáváním perindoprilu nebo přípravku Euvascor pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin.

Renovaskulární hypertenze

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčení inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

Porucha funkce ledvin

Přípravek Euvascor lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min a není vhodný pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 60 ml/min) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. Běžné lékařské sledování u pacientů s poruchou funkce ledvin má zahrnovat monitorování hladiny draslíku a kreatininu (viz bod 4.8).

U některých pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny, kteří byli léčení inhibitory ACE, bylo pozorováno zvýšení hladiny urey v krvi a sérové koncentrace kreatininu, které byly obvykle při přerušení terapie reverzibilní. Jejich výskyt je zvláště

pravděpodobný u pacientů s renální insuficiencí. Pokud byla u pacienta současně zjištěna renovaskulární hypertenze, je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené.

U některých pacientů s hypertenzí bez zjevné přítomnosti renovaskulárního onemocnění byly pozorovány vzestupy hladiny urey v krvi a sérové koncentrace kreatininu, obvykle mírného stupně a přechodné, zejména pokud užívali perindopril současně s diuretikem. S větší pravděpodobností k tomu dochází u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. Může být zapotřebí snížení dávky s použitím jednotlivých složek a/nebo ukončení léčby diuretikem a/nebo přípravkem Euvascor.

Účinek kombinovaného přípravku Euvascor nebyl testován u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dávky přípravku Euvascor by měly odpovídat doporučenému dávkování pro jednotlivé složky užívané samostatně.

Pacienti na hemodialýze

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán a současně léčených ACE inhibitory byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Hypersenzitivita/angioedém

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně perindoprilu byl vzácně pozorován angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být přípravek Euvascor okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, které má pokračovat do úplného vymizení příznaků. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná na zmírnění příznaků.

Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžitě zahájení akutní léčby. Ta má zahrnovat podání adrenalinu a/nebo opatření k zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má zůstat pod pečlivým dohledem až do úplného a trvalého vymizení příznaků.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisějící s léčbou ACE inhibitory mohou mít při užívání přípravku Euvascor zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.3).

U pacientů léčených ACE inhibitory byl vzácně hlášen intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou nebo zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k předchozímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl prokázán diagnostickými postupy, jako je CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku, a příznaky ustoupily po vysazení ACE inhibitoru. Intestinální angioedém má být zahrnut do diferenciální diagnostiky u pacientů s bolestí břicha užívajících přípravky Euvascor.

Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5). Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)

U pacientů užívajících ACE inhibitory, jako je přípravek Euvascor, se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace

U pacientů léčených ACE inhibitory, jako je přípravek Euvascor, byly zaznamenány anafylaktoidní reakce během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídých). U těchto pacientů se bylo možno těmto reakcím vyhnout dočasným vysazením ACE inhibitoru, nicméně znovu se objevily po neúmyslné expozici.

Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie

U pacientů užívajících ACE inhibitory byla hlášena neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Přípravek Euvascor má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva, u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. U některých pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit přípravek Euvascor, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku).

Rasa

Inhibitory ACE vyvolávají častěji angioedém u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. Přípravek Euvascor, který obsahuje inhibitor ACE perindopril, může být méně účinný na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských pacientů s hypertenzí.

Kašel

Při používání inhibitorů ACE byl zaznamenán kašel. Tento kašel je typický tím, že je neproduktivní, perzistentní a že ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem má být považován za součást diferenciální diagnostiky kašle u pacientů léčených přípravkem Euvascor.

Operace/anestezie

U pacientů, kteří se podrobují velkému chirurgickému zákroku nebo anestezii za použití látek, které způsobují hypotenzi, může přípravek Euvascor blokovat tvorbu angiotensinu II sekundárně po kompenzačním uvolnění reninu. Léčbu je třeba přerušit jeden den před tímto chirurgickým zákrokem. Pokud dojde k vývoji hypotenze a uvažuje se, že je způsobená tímto mechanismem, může se upravit doplněním objemu.

Hyperkalemie

U některých pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací draslíku, ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Rizikovými faktory pro rozvoj hyperkalemie jsou renální insuficience, zhoršené renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené patologické stavy, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza a současné užívání diuretik šetřících draslík (například spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu nebo amiloridu), draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol, také známý jako trimetoprim/sulfametoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. Užívání draslíkových doplňků, diuretik šetřících draslík nebo náhrad solí s obsahem draslíku, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému vzestupu draslíku v krevním séru. Hyperkalemie může způsobit závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud se podávání přípravku Euvascor za kterékoli z výše zmíněných situací považuje za nutné, má být podáván s opatrností a za pravidelného monitorování sérových koncentrací draslíku (viz bod 4.5).

Kombinace s lithiem

Kombinace lithia a léků obsahujících perindopril, jako je přípravek Euvascor, se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

Pomocné látky

Vzhledem k obsahu sacharosy by přípravek Euvascor neměli užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo nedostatkem sacharaso-isomaltasy.

Hladina sodíku

Euvascor obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí mezi přípravkem Euvascor a jinými léky nebyly prováděny, byly však prováděny samostatné studie s atorvastatinem a perindopilem. Výsledky těchto studií jsou uvedeny níže.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Léky zvyšující riziko angioedému

Současné užívání inhibitorů ACE a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindopilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5). Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Léky vyvolávající hyperkalemii

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ACE inhibitory objevit hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, diuretika šetřící draslík (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů angiotensinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace s těmito léky zvyšuje riziko hyperkalemie.

Proto není kombinace přípravku Euvascor s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Současné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3):

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
Perindopril	Aliskiren	U pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení renální funkce a zvýšení kardiovaskulární morbidity a mortality.

Mimotělní léčba	Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, mělo by být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.
Atorvastatin Glekaprevir/pibrentasvir	Souběžná terapie přípravkem Euvacor je kontraindikována kvůli zvýšenému riziku myopatie.

Současné užívání se nedoporučuje (viz bod 4.4):

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
Atorvastatin	Silné inhibitory CYP3A4	<p>Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance (viz bod 5.2). Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu a zvýšení rizika myopatie. Toto riziko může být zvýšeno i při současném podávání atorvastatinu s jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat myopatii, např. fibráty a ezetimib (viz bod 4.4).</p> <p>Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k významně zvýšeným koncentracím atorvastatinu. Současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, některá antivirotika používaná k léčbě hepatitidy C (např. elbasvir/grazoprevir) a inhibitory HIV proteázy jako ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir atd.) s přípravkem Euvascor je třeba se vyhnout, je-li to možné. V případech, kdy současnému podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Euvascor nelze zabránit, je třeba zvážit nejnižší dávky atorvastatinu v přípravku Euvascor a doporučuje se odpovídající klinické monitorování pacienta (viz tabulka 1).</p>
	Inhibitory proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP)	<p>Souběžné podávání přípravků, které jsou inhibitory BCRP (např. elbasvir a grazoprevir) může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu a zvýšení rizika myopatie. Proto má být zvážena úprava dávky atorvastatinu dle předepsané dávky. Souběžné podávání elbasviru a grazopreviru s atorvastatinem zvyšuje plazmatické koncentrace atorvastatinu 1,9násobně (viz tabulka 1), proto u pacientů souběžně užívajících přípravky obsahující elbasvir a grazoprevir dávka atorvastatinu v přípravku Euvascor nemá překročit 10/20 mg denně (viz body 4.2 a 4.4).</p>
	Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	<p>Současná konzumace velkého množství grapefruitové šťávy a atorvastatinu se nedoporučuje (viz tabulka 1).</p>
Perindopril	Aliskiren	<p>U jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin, se současná léčba přípravkem Euvascor a aliskirenem nedoporučuje vzhledem k riziku hyperkalemie, zhoršení renální funkce a zvýšení kardiovaskulární morbidity a mortality.</p>

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
Současná léčba inhibítorem ACE a blokátorem receptoru angiotensinu		Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s poškozením cílových orgánů, je současná léčba inhibítorem ACE, jako je perindopril (obsažený v přípravku Euvascor), a blokátorem receptoru angiotensinu spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkce (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotensin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibítora ACE s antagonistou receptoru angiotensinu II) má být limitována v individuálních definovaných případech s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.
Estramustín		Riziko zvýšení nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).
Lithium		Při současném podávání lithia s inhibitory ACE bylo hlášeno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a toxicity lithia. Podávání přípravku Euvascor současně s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, má být prováděno pečlivé monitorování sérových hladin lithia (viz bod 4.4).
Draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku		Je známo, že tyto léky vyvolávají hyperkalemii (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní účinky hyperkalemie). Kombinace přípravku Euvascor s těmito léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné užívání indikováno, léky mají být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku a kreatininu v séru.

Současné užívání vyžadující zvláštní opatrnost:

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
Atorvastatin	Středně silné inhibitory CYP3A4	Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvýšit plazmatické koncentrace atorvastatinu (viz tabulka 1). Při použití erythromycinu v kombinaci se statiny bylo pozorováno zvýšené riziko myopatie. Studie interakcí hodnotící účinky amiodaronu nebo verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Amiodaron a verapamil jsou známými inhibitory aktivity CYP3A4 a jejich současné podávání s atorvastatinem může zvýšit expozici atorvastatinu. Proto je třeba zvážit nižší maximální dávku atorvastatinu v přípravku Euvascor a doporučuje se odpovídající klinické monitorování pacienta při současném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A4. Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky inhibitoru se doporučuje adekvátní klinické monitorování.
	Induktory CYP3A4	Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A (např. efavirenz, rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést k proměnlivým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu (viz tabulka 1). Vzhledem k duálnímu mechanismu interakce rifampicinu (indukce cytochromu P450 3A a inhibice transportéru OATP1B1 jaterní buňky) se doporučuje souběžné podávání přípravku Euvascor současně s rifampicinem, protože podání atorvastatinu s odstupem po podání rifampicinu bylo spojeno se signifikantním snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Účinek rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v jaterních buňkách ovšem není znám, a není-li možné současnému podávání zabránit, je nutné pacienta pečlivě sledovat kvůli účinnosti léčby.
	Digoxin	Při souběžném podávání opakovaných dávek digoxinu a atorvastatinu v dávce 10 mg se mírně zvýšila koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (viz tabulka 2). Pacienti léčení digoxinem mají být adekvátně monitorováni.
	Ezetimib	Použití ezetimibu samotného je spojováno s účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto příhod může být vyšší za současného užívání ezetimibu s přípravkem Euvascor. Doporučuje se adekvátní klinické monitorování těchto pacientů.

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
Kyselina fusidová		Stejně jako u jiných statinů, po uvedení na trh byly při souběžném podávání systémové kyseliny fusidové spolu se statiny hlášeny svalové příhody. Mechanismus této interakce není dosud znám. Souběžné užívání přípravku Euvascor a kyseliny fusidové se nedoporučuje, a pokud je nutné ukončení léčby přípravkem Euvascor, má být zvaženo převedení pacienta na samotný perindopril. Léčba statinem může být znovu zahájena za 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.
Gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové		Užívání samotných fibrátů je občas spojováno s nežádoucími účinky na svaly včetně rhabdomyolýzy (viz tabulka 1). Riziko těchto příhod může být zvýšeno při současném užívání derivátů kyseliny fibrové a atorvastatinu. Pokud je současné podávání nezbytné, má být použita nejnižší dávka atorvastatinu v přípravku Euvascor postačující k dosažení terapeutického cíle a pacienti mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.4).
Inhibitory transportérů		Inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin, letermovir) mohou zvýšit systémovou expozici atorvastatinu (viz tabulka 1). Vliv inhibice transportérů hepatálního vychytávání na koncentrace atorvastatinu v jaterních buňkách není znám. Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se snížení dávky a klinické monitorování z hlediska účinnosti léčby (viz tabulka 1). Použití přípravku Euvascor se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávaný s cyklosporinem (viz bod 4.4).

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
	Warfarin	V klinické studii u pacientů na chronické terapii warfarinem způsobilo souběžné podávání atorvastatinu v dávce 80 mg denně s warfarinem mírné snížení protrombinového času asi o 1,7 vteřiny během prvních 4 dnů léčby, které se normalizovalo po 15 dnech léčby atorvastatinem. Ačkoli byly hlášeny jen velmi vzácné případy klinicky významných antikoagulačních interakcí, před zahájením léčby přípravkem Euvascor u pacientů užívajících kumarinová antikoagulancia a v častých intervalech během léčby je zapotřebí měřit protrombinový čas k ověření, že nedochází k významným změnám protrombinového času. Jakmile se prokáže stabilní protrombinový čas, je možno jej měřit v intervalech obvykle doporučovaných u pacientů léčených kumarinovými antikoagulacii. Pokud se dávka atorvastatinu v přípravku Euvascor změní nebo dojde k jeho vysazení, je třeba opakovat stejný postup. Terapie atorvastatinem nebyla spojena s krvácením nebo změnami protrombinového času u pacientů, kteří neužívali antikoagulancia.
Perindopril	Antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika)	Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání inhibitorů ACE a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení krevní glukózy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.
	Baklofen	Zvýšený antihypertenzní účinek. Sledujte krevní tlak a přizpůsobte antihypertenzní dávku, pokud je to nutné.
	Diuretika nešetřící draslík	Pacienti užívající diuretika, zejména mají-li depleci objemu a/nebo solí, mohou zaznamenat nadměrný pokles krevního tlaku po zahájení léčby inhibitorem ACE. Možnost hypotenzního účinku lze snížit vysazením diuretika, zvýšením objemu nebo příjmem solí před zahájením léčby nízkými a postupně se zvyšujícími dávkami perindoprilu.

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
	Nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den),	<p>Při současném podávání inhibitorů ACE a nesteroidních antiflogistik (tj. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku.</p> <p>Současné podávání inhibitorů ACE a NSAID může vést ke zvýšení rizika zhoršení renální funkce, včetně možnosti akutního renálního selhání a zvýšení draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace přípravku Euvascor s NSAID má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zvaženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.</p>

Současné užívání, které vyžaduje určitou opatrnost:

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
Atorvastatin	Kolchicin	Ačkoli studie interakcí mezi atorvastatinem a kolchicinem nebyly dosud provedeny, při současném podávání atorvastatinu a kolchicinu byly hlášeny případy myopatie, proto je zapotřebí opatrnost při současné preskripci atorvastatinu a kolchicinu.
	Kolestipol	Při současném podávání atorvastatinu a kolestipolu byly plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nižší (asi o 25 %). Hypolipidemické účinky však byly při současném podávání atorvastatinu a kolestipolu vyšší než při podání každého přípravku samostatně.
	Perorální kontraceptiva	Současné podávání atorvastatinu s perorálními kontraceptivy vedlo ke zvýšení plazmatických koncentrací norethisteronu a ethinylestradiolu (viz tabulka 2).
Perindopril	Sympatomimetika	Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.
	Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/Anestetika	Současné použití některých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s inhibitory ACE může způsobit další snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).
	Zlato	Nitritoidní reakce (se symptomy jako zčervenání v obličeji, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně hlášeny u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně ACE inhibitorem včetně perindoprilu.

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
	Antihypertenziva a vasodilatancia	Souběžné užívání těchto látek může zvýšit hypotenzní účinek přípravku Euvascor obsahujícího perindopril. Souběžné užívání přípravku Euvascor s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vasodilatancii může ještě více snížit krevní tlak.

Tab. 1. Vliv současně užívaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Současně podávaný léčivý přípravek a jeho dávkování	Atorvastatin		
	Dávka	Změna AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]
Tipranavir 500 mg 2xd/Ritonavir 200 mg 2xd, 8 dnů (14. - 21. den)	40 mg 1. den, 10 mg 20. den	↑ 9,4krát	V případech, kdy je současné podávání s atorvastatinem nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg atorvastatinu denně. U těchto pacientů se doporučuje klinické monitorování těchto pacientů.
Telaprevir 750 mg, po 8 hodinách, 10 dnů	20 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 7,9krát	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg, 1xd, 28 dnů	↑ 8,7krát	
Lopinavir 400 mg 2xd/Ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	20 mg, 1xd, 4 dny	↑ 5,9krát	V případech, kdy je současné podávání s atorvastatinem nezbytné, se doporučuje nižší udržovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 20 mg se doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Klarithromycin 500 mg 2xd, 9 dnů	80 mg, 1xd, 8 dnů	↑ 4,4krát	
Sachinavir 400 mg 2xd/Ritonavir (300 mg 2xd od 5.-7. dne, zvýšení na 400 mg 2xd 8. den), 4.18. den, 30 min po dávce atorvastatinu	40 mg, 1xd, 4 dny	↑ 3,9krát	V případech, kdy je současné podávání s atorvastatinem nezbytné, se doporučuje nižší udržovací dávka atorvastatinu. Pokud dávky atorvastatinu překračují 40 mg, doporučuje se klinické monitorování těchto pacientů.
Darunavir 300 mg 2xd/Ritonavir 100 mg 2xd, 9 dnů	10 mg, 1xd, 4 dny	↑ 3,3krát	
Itrakonazol 200 mg 1xd, 4 dny	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 3,3krát	
Fosamprenavir 700 mg 2xd/ Ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	10 mg, 1xd, 4 dny	↑ 2,5krát	
Fosamprenavir 1400 mg 2xd, 14 dnů	10 mg, 1xd, 4 dny	↑ 2,3krát	
Letermovir 480 mg 1xd, 10 dnů	20 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 3,29krát	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími letermovir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.
Nelfinavir 1250 mg 2xd, 14 dnů	10 mg, 1xd, 28 dnů	↑ 1,7krát [^]	Žádné zvláštní doporučení.

Současné podávaný léčivý přípravek a jeho dávkování	Atorvastatin		
	Dávka	Změna AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]
Grapefruitová šťáva, 240 ml 1xd*	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 37%	Příjem velkého množství grapefruitové šťávy současně s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg 1xd, 28 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 51% [^]	Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky diltiazemu se doporučuje adekvátní klinické monitorování těchto pacientů.
Erythromycin 500 mg 4xd, 7 dnů	10 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 33% [^]	Doporučuje se nižší maximální dávka a klinické monitorování těchto pacientů.
Amlodipin 10 mg, jednorázová dávka	80 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 18%	Žádné zvláštní doporučení.
Cimetidin 300 mg 4xd, 2 týdny	10 mg, 1xd, 4 týdny	↓ méně než 1% [^]	Žádné zvláštní doporučení.
Kolestipol 10 g 2xd, 24 týdnů	40 mg 1xd, 8 týdnů	0,74**	Žádné zvláštní doporučení.
Antacida obsahující suspenzi hydroxidu hořečnatého a hlinitého, 30 ml 4xd, 2 týdny	10 mg, 1xd, 4 týdny	↓ 35% [^]	Žádné zvláštní doporučení.
Efavirenz 600 mg 1xd, 14 dnů	10 mg, 3 dny	↓ 41%	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampicin 600 mg 1xd, 7 dnů (současně podávaný)	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 30%	Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se užívání atorvastatinu s rifampicinem ve stejnou dobu, za klinického monitorování.
Rifampicin 600 mg 1xd, 5 dnů (samostatně podávaný)	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg 2xd, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 35%	U těchto pacientů se doporučuje nižší úvodní dávka a klinické monitorování.
Fenofibrát 160 mg 1xd, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 3%	U těchto pacientů se doporučuje nižší úvodní dávka a klinické monitorování.
Boceprevir 800 mg 3xd, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 2,3krát	U těchto pacientů se doporučuje nižší úvodní dávka a klinické monitorování. Dávka atorvastatinu nesmí překročit denní dávku 20 mg při současném podávání s boceprevirem.
Glekaprevir 400 mg 1xd/Pibrentasvir 120 mg 1xd, 7 dnů	10 mg, 1xd, 7 dnů	↑ 8,3krát	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Elbasvir 50 mg 1xd/ Grazoprevir 200 mg 1xd, 13 dnů	10 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 1,95krát,	Dávka atorvastatinu nesmí překročit denní dávku 20 mg při současném podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir.

• 1xd= jednou denně, SD = jednorázová dávka, 2xd = dvakrát denně, 4xd = čtyřikrát denně, 3xd = třikrát denně

• Zvýšení je označeno symbolem "↑", snížení symbolem "↓"

[&] Údaje uváděné jako x-násobek změny představují jednoduchý poměr mezi současným podáváním a samotným atorvastatinem (tj. 1x = žádná změna). Údaje uváděné jako změna v % představují relativní % rozdíl v porovnání se samotným atorvastatinem (tj. 0 % = žádná změna).

[#] Klinický význam viz body 4.4 a 4.5.

*Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4. Příjem 240 ml grapefruitové šťávy také způsobil pokles AUC o 20,4 % u aktivního orthohydroxy metabolitu. Velké množství grapefruitové šťávy (více než 1,2 l denně po dobu 5 dnů) zvýšila AUC atorvastatinu 2,5krát a AUC aktivních látek (atorvastatinu a metabolitů).

** Poměr založený na jediném vzorku odebraném 8-16 hodin po podání dávky.

^ Celková aktivita ekvivalentní atorvastatinu

Tab. 2. Vliv atorvastatinu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků

Dávkový režim atorvastatinu	Souběžně podávaný léčivý přípravek		
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Změna AUC ^{&}	Klinické doporučení
80 mg, 1xd, 10 dnů	Digoxin, 0,25 mg, 1xd, 20 dnů	↑ 15 %	Pacienti užívající digoxin mají být adekvátně monitorováni.
40 mg, 1xd, 22 dnů	Perorální kontraceptivum 1xd, 2 měsíce - Norethisteron, 1 mg - Etinylestradiol, 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Žádné zvláštní doporučení.
80 mg, 1xd, 15 dnů	*Fenazon, 600 mg, jednorázová dávka (SD)	↑ 3 %	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, jednorázová dávka (SD)	Tipranavir 500 mg, 2xd/ritonavir 200 mg 2xd, 7 dnů	Žádná změna	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, 1xd, 4 dny	Fosamprenavir 1400 mg, 2xd, 14 dnů	↓ 27 %	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, 1xd, 4 dny	Fosamprenavir 700 mg 2xd/ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	Žádná změna	Žádné zvláštní doporučení.

• 1xd= jednou denně, SD = jednorázová dávka, 2xd = dvakrát denně

• Zvýšení je označeno symbolem “↑”, snížení symbolem “↓”

• [&] Údaje uváděné jako změna v % představují relativní % rozdíl v porovnání se samotným atorvastatinem (tj. 0 % = žádná změna).

• Souběžné podání několika dávek atorvastatinu a fenazonu mělo za následek malý nebo nedetekovatelný účinek na clearance fenazonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Euvascor používat vhodné antikoncepční prostředky (viz bod 4.3).

Těhotenství

Na základě níže uvedených dostupných údajů týkajících se jednotlivých složek je přípravek Euvascor kontraindikován během těhotenství (viz bod 4.3).

Atorvastatin

Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. U těhotných žen nebyly provedeny kontrolované klinické studie s atorvastatinem. Po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reductázy byly vzácně hlášeny kongenitální anomálie. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Léčba matek atorvastatinem může snížit hladinu mevalonátu u plodu, jenž je prekurzorem biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a obvyklé vysazení hypolipidemik během těhotenství může mít malý vliv na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemií.

Z těchto důvodů nemá být atorvastatin používán u těhotných žen, žen plánujících těhotenství nebo pravděpodobně těhotných.

Perindopril

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pacientky plánující těhotenství by měly být převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem pro podávání v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání inhibitorů ACE a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům během druhého a třetího trimestru těhotenství vede k fetotoxicitě (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitě (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3).

Z těchto důvodů se podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje.

Podávání ACE inhibitorů je kontraindikováno během 2. a 3. trimestru těhotenství.

Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření renálních funkcí a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, mají být důkladně sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Na základě níže uvedených dostupných údajů týkajících se jednotlivých složek je přípravek Euvascor kontraindikován během kojení (viz bod 4.3).

Atorvastatin

Není známo, zda atorvastatin nebo jeho metabolity přestupují do lidského mateřského mléka. U potkanů byla zjištěna prakticky stejná plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů v mléce jako v plazmě (viz bod 5.3). Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků nesmějí ženy užívající atorvastatin kojit. Atorvastatin je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Perindopril

Protože nejsou dostupné informace ohledně užívání perindoprilu během kojení, není perindopril doporučován a je preferována alternativní léčba s lépe doloženým bezpečnostním profilem během kojení, zejména co se týče kojení novorozenců a nedonošených dětí.

Fertilita

Nejsou k dispozici klinické údaje týkající se fertility při podávání přípravku Euvascor.

Atorvastatin

Ve studiích se zvířaty neměl atorvastatin vliv na samčí ani samičí fertilitu (viz bod 5.3).

Perindopril

Vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu nebyl zjištěn.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Euvascor na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

- Atorvastatin má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.
- Perindopril nemá přímý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, nicméně u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby nebo při kombinaci s jinými antihypertenzivy.

V důsledku toho může být u pacientů užívajících přípravek Euvascor schopnost řídit nebo obsluhovat stroje narušena.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu:

Nejčastějšími nežádoucími účinky samostatně podávaného atorvastatinu a perindoprilu byly: nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, závratě, bolest hlavy, dysgeusie, parestezie, poruchy zraku, tinitus, vertigo, hypotenze, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dušnost, nauzea, zvracení,

bolest horní a dolní oblasti břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, plynatost, vyrážka, svědění, otok kloubů, bolest končetin, artralgie, svalové spasmy, myalgie, bolest v zádech, astenie, abnormální testy jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Během léčby kombinací atorvastatinu a perindoprilu nebo těmito látkami podávanými samostatně byly pozorovány následující nežádoucí účinky uváděné podle klasifikace MedDRA a následujících kategorií četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $\leq 1/1000$); velmi vzácné ($\leq 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Atorvastatin	Perindopril
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Časté	-
	Rinitida	-	Velmi vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Vzácné	Velmi vzácné
	Leukopenie/neutropenie (viz bod 4.4.)	-	Velmi vzácné
	Eosinofilie	-	Méně časté*
	Agranulocytóza/Pancytopenie (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté	-
	Anafylaxe	Velmi vzácné	-
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie	Časté	-
	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	Méně časté	Méně časté*
	Hyponatremie	-	Méně časté*
	Hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby (viz bod 4.4)	-	Méně časté*
	Anorexie	Méně časté	-
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Méně časté	-
	Deprese	-	Méně časté*
	Změny nálad	-	Méně časté
	Poruchy spánku	-	Méně časté
	Noční můry	Méně časté	-
	Stavy zmatenosti	-	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Somnolence	-	Méně časté*
	Závrať	Méně časté	Časté
	Bolest hlavy	Časté	Časté
	Dysgeuzie	Méně časté	Časté
	Synkopa	-	Méně časté*
	Hypestezie	Méně časté	-
	Parestezie	Méně časté	Časté

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Atorvastatin	Perindopril
	Periferní neuropatie	Vzácné	-
	Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Amnézie	Méně časté	-
Poruchy oka	Porucha zraku	Vzácné	Časté
	Rozmazané vidění	Méně časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Méně časté	Časté
	Vertigo	-	Časté
	Ztráta sluchu	Velmi vzácné	-
Srdeční poruchy	Infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Arytmie	-	Velmi vzácné
	Tachykardie	-	Méně časté*
	Palpitace	-	Méně časté*
Cévní poruchy	Hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí)	-	Časté
	Zčervenání	-	Vzácné*
	Vaskulitida	-	Méně časté*
	Raynaudův fenomén	-	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngeální bolest	Časté	-
	Epistaxe	Časté	-
	Kašel	-	Časté
	Dyspnoe	-	Časté
	Bronchospasmus	-	Méně časté
	Eosinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté
	Bolest horní a dolní části břicha	Méně časté	Časté
	Dyspepsie	Časté	Časté
	Průjem	Časté	Časté
	Zácpa	Časté	Časté
	Sucho v ústech	-	Méně časté
	Pankreatitida	Méně časté	Velmi vzácné
	Říhání	Méně časté	-
	Flatulence	Časté	-

Třídy orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Atorvastatin	Perindopril
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida cytolytická nebo cholestatická (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné
	Cholestáza	Vzácné	-
	Jaterní selhání	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Méně časté	Časté
	Pruritus	Méně časté	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Méně časté
	Hyperhidróza	-	Méně časté
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné*
	Alopecie	Méně časté	-
	Angioedém (viz bod 4.4)	Vzácné	Méně časté
	Pemfigoid	-	Méně časté*
	Stevens-Johnsonův syndrom	Vzácné	-
	Fotosenzitivní reakce	-	Méně časté*
	Toxická epidermální nekrolýza	Vzácné	-
	Erythema multiforme	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otok kloubů	Časté	-
	Bolest končetin	Časté	-
	Artralgie	Časté	Méně časté*
	Svalové spasmy	Časté	Časté
	Myalgie	Časté	Méně časté*
	Bolest zad	Časté	-
	Bolest šíje	Méně časté	-
	Svalová slabost	Méně časté	-
	Myopatie	Vzácné	-
	Myozitida	Vzácné	-
	Rhabdomyolýza	Vzácné	-
	Ruptura svalu	Vzácné	-
	Tendinopatie, někdy komplikovaná rupturou	Vzácné	-
	Lupus-like syndrom	Velmi vzácné	-
Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)	Není známo	-	
Poruchy ledvin a močových cest	Renální selhání	-	Méně časté
	Akutní renální selhání	-	Vzácné
	Anurie/Oligurie	-	Vzácné*
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	-	Méně časté
	Gynekomastie	Velmi vzácné	-
	Astenie	Méně časté	Časté

Třídy orgánových systémů MedDRA Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Atorvastatin	Perindopril
	Únava	Méně časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté*
	Malátnost	Méně časté	Méně časté*
	Periferní edém	Méně časté	Méně časté*
	Pyrexie	Méně časté	Méně časté*
Vyšetření	Zvýšená hladina urey v krvi	-	Méně časté*
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	-	Méně časté*
	Vzestup jaterních enzymů	-	Vzácné
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	-	Vzácné
	Snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Zvýšení tělesné hmotnosti	Méně časté	-
	Pozitivní nález leukocytů v moči	Méně časté	-
	Abnormální výsledky testů jaterních funkcí	Časté	-
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi	Časté	-
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté*

* Frekvence počítána z klinických studií, kde nežádoucí účinky byly zaznamenány ze spontánních hlášení

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u pacientů léčených atorvastatinem pozorován vzestup sérových aminotransferáz. Tyto změny byly obvykle mírné, přechodné a nevyžadovaly přerušeni léčby. Klinicky významné zvýšení (více než trojnásobek normálních hodnot) sérových aminotransferáz se vyskytlo u 0,8 % pacientů léčených atorvastatinem. Toto zvýšení je závislé na dávce a u všech pacientů bylo reverzibilní (viz bod 4.4).

Zvýšení sérové kreatinfosfokinázy (CK) na více než na trojnásobek normálních hodnot se v klinických studiích vyskytlo při léčbě atorvastatinem u 2,5 % pacientů, což bylo obdobné jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Hodnoty, které byly vyšší než desetinásobek normálních hodnot, se vyskytly u 0,4 % pacientů léčených atorvastatinem (viz bod 4.4).

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- Sexuální dysfunkce.
- Deprese.
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii (viz bod 4.4)
- Diabetes mellitus: frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolů, hypertenze v anamnéze) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Informace o předávkování přípravkem Euvascor u lidí nejsou k dispozici.

Atorvastatin:

Příznaky a léčba

Zvláštní léčba při předávkování atorvastatinem neexistuje. Pokud dojde k předávkování, je třeba pacienta léčit symptomaticky a v případě potřeby použít podpůrnou léčbu. Je třeba monitorovat jaterní testy a hladiny kreatinfosfokinázy v krevním séru. Jelikož se léčivá látka výrazně váže na plazmatické proteiny, nemá léčba hemodialýzou pro urychlení vyloučení atorvastatinu význam.

Perindopril:

Příznaky:

Příznaky související s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat hypotenzi, oběhový šok, poruchy elektrolytové rovnováhy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

Léčba:

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Pokud nastane hypotenze, má být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li to možné, lze též uvážit léčbu infuzí angiotensinu II a/nebo intravenózní podání katecholaminů. Perindopril se může odstraňovat ze systémové cirkulace hemodialýzou (viz bod 4.4). Při bradykardii rezistentní na léčbu je indikována terapie kardiostimulátorem. Je třeba nepřetržitě monitorovat vitální známky, sérové koncentrace elektrolytů a kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reduktázy, jiné kombinace.

ATC kód: C10BX15

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Atorvastatin

Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Tento enzym katalyzuje přeměnu z 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A na mevalonát, což je prekurzor sterolů včetně cholesterolu. V játrech jsou triacylglyceroly a cholesterol zabudovány do lipoproteinů velmi nízké hustoty (VLDL) a plazmou jsou transportovány do periferních tkání. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL), vzniklé z VLDL, jsou katabolizovány primárně receptory s vysokou afinitou vůči LDL (LDL receptory).

Atorvastatin snižuje hladiny cholesterolu a lipoproteinů v plazmě inhibicí HMG-CoA reduktázy a následně biosyntézy cholesterolu v játrech a zvyšuje počet jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu, a tím urychluje absorpci a katabolismus LDL.

Atorvastatin snižuje tvorbu LDL a počet LDL částic. Zapříčiňuje výrazné a trvalé zvýšení aktivity LDL receptorů, spojené s výhodnými změnami kvality cirkulujících LDL částic. Atorvastatin účinně snižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií, což je populace pacientů, která obvykle nereaguje na hypolipidemickou léčbu.

Perindopril

Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. Tento konvertující enzym neboli kináza je exopeptidáza, která umožňuje přeměnu angiotensinu I na vazokonstriční angiotensin II a způsobuje degradaci vasodilatační látky bradykininu na neaktivní heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotensinu II v krevní plazmě, což způsobuje zvýšení plazmatické aktivity reninu (inhibicí negativní zpětné vazby uvolnění reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, vede inhibice ACE též ke zvýšené aktivitě cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (tím též k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku inhibitorů ACE na snížení krevního tlaku a že je částečně odpovědný za jejich nežádoucí účinky (například kašel).

Perindopril působí prostřednictvím svého aktivního metabolitu perindoprilátu. Ostatní metabolity nevykazují žádnou ACE-inhibiční aktivitu *in vitro*.

Srdeční selhání:

Perindopril redukuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

Klinická účinnost a bezpečnost:

Přípravek Euvascor nebyl hodnocen z hlediska morbidity a mortality.

Atorvastatin

V klinické studii sledující vliv dávky na účinnost léčby bylo prokázáno, že atorvastatin snížil hladiny celkového cholesterolu (o 30-46 %), LDL-cholesterolu (o 41-61 %), apolipoproteinu B (o 34-50 %) a trigacylglycerolů (o 14-33 %), přičemž současně vyvolává ve variabilní míře zvýšení HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A1. Tyto výsledky byly zjištěny u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliárními formami hypercholesterolemie a smíšenými hyperlipidemiemi včetně pacientů s non-inzulín dependentním diabetem mellitem.

Bylo prokázáno, že snížení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

V multicentrické, 8týdenní, otevřené studii s použitím ze soucitu s dobrovolnou možností prodloužení bylo zapojeno 335 pacientů, z nichž u 89 byla zjištěna homozygotní familiární hypercholesterolemie. U těchto 89 pacientů bylo průměrné snížení LDL-cholesterolu přibližně 20%. Atorvastatin byl podáván v dávce až 80 mg/den.

Ateroskleróza

Ve studii REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) se hodnotil účinek intenzivní hypolipidemické léčby atorvastatinem 80 mg a standardní hypolipidemické léčby pravastatinem 40 mg na aterosklerózu koronárních arterií pomocí IVUS (intravascular ultrasound) během angiografie u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS). V randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, kontrolované klinické studii byl IVUS proveden při zahájení a poté po 18 měsících u 502 pacientů. Ve skupině léčené atorvastatinem (n=253) nebyla zjištěna žádná progresse aterosklerózy. Střední změna celkového objemu ateromu (primární kritérium klinického hodnocení) oproti základním hodnotám, vyjádřená v procentech byla -0,4 % (p=0,98) ve skupině léčené atorvastatinem a +2,7 % (p=0,001) ve skupině léčené pravastatinem (n=249). V porovnání s pravastatinem byly účinky atorvastatinu statisticky významné (p=0,02). Účinek intenzivního snižování hladiny lipidů na kardiovaskulární cílové parametry (např. potřeba revaskularizace, nefatální IM, fatální koronární příhody) nebyl v rámci tohoto klinického hodnocení zkoumán.

Ve skupině léčené atorvastatinem byla hladina LDL-C snížena na průměrnou hodnotu 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) oproti výchozí hodnotě 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) a ve skupině léčené pravastatinem byla hladina LDL-C snížena na průměrnou hodnotu 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) oproti základní hladině 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin rovněž vedl ke statisticky významnému snížení průměrné hodnoty TC o 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p < 0,0001), průměrných hladin TG o 20 % (pravastatin: -6,8 %, p < 0,0009) a průměrné hladiny apolipoproteinu B o 39,1 % (pravastatin: -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatin vedl k nárůstu průměrné hladiny HDL-C o 2,9 %

(pravastatin: +5,6 %, p=NS). Ve skupině léčené atorvastatinem byl zjištěn průměrný pokles CRP o 36,4 %, v porovnání se snížením o 5,2 % ve skupině léčené pravastatinem (p <0,0001).

Výsledky tohoto klinického hodnocení byly získány při použití dávky 80 mg. Nelze je tudíž extrapolovat na nižší dávky.

Profily bezpečnosti a snášenlivosti byly u obou léčebných skupin srovnatelné.

Účinek intenzivního snižování lipidů na hlavní kardiovaskulární cílové parametry nebyl v této studii sledován. Proto není klinický význam těchto výsledků s ohledem na primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod znám.

Akutní koronární syndrom

Ve studii MIRACL byl hodnocen atorvastatin 80 mg u 3086 pacientů (atorvastatin n=1538; placebo n=1548) s akutním koronárním syndromem (non-Q infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris). Léčba byla zahájena v akutní fázi po přijetí do nemocnice a trvala po dobu 16 týdnů. Léčba atorvastatinem 80 mg/den prodloužila dobu do výskytu kombinovaného primárního cílového parametru účinnosti (definovaného jako úmrtí ze všech příčin, nefatální IM, resuscitovaná srdeční zástava nebo angina pectoris s prokázanou ischemií vyžadující hospitalizaci) ukazující snížení rizika o 16 % (p=0,048). K tomuto výsledku přispělo především 26% (p=0,018) snížení opakovaných hospitalizací pro anginu pectoris s prokázanou ischemií. Další sekundární cílové ukazatele nedosáhly statistické significance (souhrnně: placebo 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Bezpečnostní profil atorvastatinu ve studii MIRACL byl v souladu s popisem v bodu 4.8.

Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální koronární onemocnění byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Pacienti byli hypertonici ve věku 40-79 let, bez předchozího infarktu myokardu nebo léčené anginy pectoris a s hladinami TC ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Všichni pacienti měli alespoň 3 předem definované kardiovaskulární rizikové faktory: mužské pohlaví, věk ≥ 55 let, kouření, diabetes, pozitivní rodinná anamnéza ICHS u příbuzných 1. stupně, TC: HDL-C > 6, ischemická choroba dolních končetin, hypertrofie levé komory, předchozí cerebrovaskulární příhoda, specifické abnormality na EKG, proteinurie/albuminurie. Ne u všech pacientů bylo odhadované riziko první kardiovaskulární příhody považováno za vysoké.

Pacienti byli léčeni antihypertenzní terapií (buď režimem založeným na amlodipinu nebo na atenololu) a buď atorvastatinem 10 mg denně (n=5168) nebo placebem (n=5137).

Snížení absolutního a relativního rizika atorvastatinem bylo následující:

Příhoda	Pokles relativního rizika (%)	Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)	Pokles absolutního rizika ¹ (%)	Hodnota p
Fatální ICHS nebo nefatální IM	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Celkové kardiovaskulární příhody a revaskularizace	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Celkové koronární příhody	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹ Založeno na rozdílu příhod, které se vyskytly v průběhu střední doby sledování 3,3 roku. ICHS = ischemická choroba srdeční; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulární mortalita nebyly významně sníženy (185 vs. 212 příhod, p=0,17 a 74 vs. 82 příhod, p=0,51). V analýze podskupin založené na pohlaví (81 % mužů a 19 % žen) bylo možno sledovat přínosný účinek použití atorvastatinu u mužů, ale nemohl být stanoven u žen pravděpodobně v důsledku malého počtu příhod v ženské podskupině. Celková a kardiovaskulární mortalita byly číselně vyšší u žen (38 vs. 30 a 17 vs. 12), ale nedosáhly statistické významnosti. Byla nalezena statisticky významná interakce v závislosti na použité antihypertenzní terapii. Primární cílový ukazatel (fatální ICHS a nefatální

IM) byl signifikantně snížen atorvastatinem u pacientů léčených amlodipinem (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), ale nikoli u pacientů léčených atenololem (HR 0,83 (0,59–1,17), p=0,287).

V post-hoc analýze byla podskupina pacientů randomizovaných k léčbě založené na amlodipinu léčena perindopilem a atorvastatinem (n = 1950) nebo perindopilem a placebem (n=1926).

Riziko všech koronárních onemocnění [nefatální IM (včetně němého) + fatální koronární onemocnění] se snížilo o 42 % (95 % CI [0,396; 0,837]). Zároveň došlo k signifikantnímu snížení rizika kardiovaskulární mortality o 46 % (95 % CI [0,344, 0,854]), snížení souhrnu kardiovaskulární mortality + IM + cévní mozkové příhody o 40 % (95 % CI [0,461; 0,779]), snížení souhrnu všech koronárních onemocnění + fatální a nefatální cévní mozkové příhody o 36 % (95 % CI [0,490; 0,846]), snížení celkového počtu koronárních příhod o 32 % (95 % CI [0,516; 0,883]) a snížení celkové mortality z jakékoli příčiny o 29 % (95 % CI [0,555; 0,915]).

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální kardiovaskulární onemocnění byl též hodnocen v randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii „Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“ (CARDS) u pacientů s diabetem II. typu, ve věku 40-75 let, bez kardiovaskulárního onemocnění v anamnéze a s LDL-C \leq 4,14 mmol/l (160 mg/dl) a TG \leq 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Všichni pacienti měli přítomen alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: hypertenze, kouření, retinopatie, mikroalbuminurie a makrolalbuminurie.

Pacienti byli léčeni buď atorvastatinem 10 mg denně (n=1428) nebo placebem (n=1410), medián doby sledování byl 3,9 let.

Snížení absolutního a relativního rizika atorvastatinem bylo následující:

Příhoda	Pokles relativního rizika (%)	Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)	Pokles absolutního rizika ¹ (%)	Hodnota p
Závažné kardiovaskulární příhody (fatální a nefatální AIM, němý IM, náhlá srdeční smrt, nestabilní angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizace, CMP)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
IM (fatální a nefatální AIM, němý IM)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Cévní mozková příhoda (fatální a nefatální)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹ Založeno na rozdílu příhod, které se vyskytly v průběhu sledování 3,9 roku.

AIM = akutní infarkt myokardu, CABG = aortokoronární bypass,

IM = infarkt myokardu, PTCA = perkutánní transluminální koronární angioplastika

Nebyl nalezen rozdíl účinku léčby v závislosti na pohlaví pacienta, věku nebo vstupních hodnotách LDL-C. Byl zaznamenán příznivý trend ve výskytu celkové mortality ve prospěch atorvastatinu (82 úmrtí ve skupině užívající placebo vs. 61 úmrtí ve skupině léčené atorvastatinem, p=0,0592).

Opakovaná cévní mozková příhoda

Ve studii SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) byl hodnocen účinek atorvastatinu 80 mg denně nebo placebo na následný výskyt CMP u 4731 pacientů, kteří prodělali CMP nebo transitorní ischemickou ataku (TIA) během předcházejících 6 měsíců a neměli ischemickou chorobu srdeční (ICHS) v anamnéze. 60 % pacientů byli muži ve věku 21-92 let (průměrný věk 63 let), a měli průměrné vstupní hodnoty LDL-C 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Průměrný LDL-C byl 1,9 mmol/l (73 mg/dl) během léčby atorvastatinem a 3,3 mmol/l (129 mg/dl) během léčby placebem. Medián doby sledování byl 4,9 let.

Atorvastatin v dávce 80 mg snižoval riziko primárního cílového parametru fatální nebo nefatální CMP o 15 % (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 nebo 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 po úpravě vstupních faktorů)

v porovnání s placebem. Mortalita ze všech příčin byla 9,1 % (216/2365) u atorvastatinu vs. 8,9 % (211/2366) u placeba.

V post-hoc analýze, atorvastatin 80 mg snižoval výskyt ischemické CMP (218/2365, 9,2 % vs. 274/2366, 11,6 %, $p=0,01$) a zvyšoval výskyt hemoragické CMP (55/2365, 2,3 % vs. 33/2366, 1,4 %, $p=0,02$) ve srovnání s placebem.

- Riziko hemoragické CMP bylo zvýšené u pacientů, kteří vstupovali do studie s hemoragickou CMP v anamnéze (7/45 u atorvastatinu vs. 2/48 u placeba; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), a riziko ischemické CMP bylo mezi skupinami podobné (3/45 u atorvastatinu vs. 2/48 u placeba; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Riziko hemoragické CMP bylo zvýšené u pacientů, kteří vstupovali do studie s lakunárním infarktem v anamnéze (20/708 u atorvastatinu versus 4/701 u placeba; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ovšem riziko ischemické CMP bylo u těchto pacientů sníženo (79/708 u atorvastatinu vs. 102/701 u placeba; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Je možné, že riziko CMP je zvýšené u pacientů s lakunárním infarktem v anamnéze, kteří užívají atorvastatin 80 mg/den.

Celková mortalita z jakékoli příčina byla 15,6 % (7/45) u atorvastatinu versus 10,4 % (5/48) u podskupiny pacientů s dříve prodělanou hemoragickou CMP. Mortalita ze všech příčin byla 10,9 % (77/708) u atorvastatinu vs. 9,1 % (64/701) u placeba u podskupiny pacientů s dříve prodělaným lakunárním infarktem.

Perindopril

Hypertenze

Perindopril je účinný při všech stupních hypertenze: mírná, středně závažná, závažná; bylo pozorováno snížení systolického i diastolického krevního tlaku vleže na zádech i ve stoje.

Perindopril snižuje periferní vaskulární rezistenci, čímž způsobuje snížení krevního tlaku. Následkem toho vzrůstá periferní krevní průtok bez ovlivnění srdeční tepové frekvence.

Renální krevní průtok obvykle stoupá, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GFR) zůstává obvykle nezměněná.

Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4 - 6 hodin po podání jedné dávky a přetrvává nejméně 24 hodin: účinek v čase minimální účinnosti představuje přibližně 87-100 % účinku v čase maximální účinnosti.

Pokles krevního tlaku nastává rychle. U pacientů vykazujících odpověď se normalizace dosahuje během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfylaxe.

Přerušení léčby nevede k rebound efektu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

U lidí byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu velkých artérií a snižuje poměr media/lumen malých artérií.

V případě potřeby přidání thiazidového diuretika dochází k synergistickému aditivnímu účinku.

Kombinace inhibitoru ACE a thiazidového diuretika také snižuje riziko hypokalemie vyvolané diuretickou léčbou.

Srdeční selhání

Studie u pacientů se srdečním selháním prokázaly:

- snížení plicního tlaku levé a pravé komory,
- snížení celkového periferního cévního odporu,
- zvýšený srdeční výdej a zlepšení srdečního indexu.

Ve srovnávacích studiích nebylo první podání 2,5 mg perindopril-argininu pacientům s mírným až středně vážným srdečním selháním spojeno se signifikantním snížením krevního tlaku v porovnání s placebem.

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční:

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindopril-erbuminu (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) (n=6110) nebo placebem (n=6108). Populace pacientů

zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční bez výskytu klinických příznaků srdečního selhání. Celkově 90 % pacientů mělo předchozí infarkt myokardu a/nebo předchozí koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii včetně antiagregancií, hypolipidemik a betablokátorů.

Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cíl zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindopril erbuminem v dávce 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindoprilu argininu) jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cíli o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo pozorováno absolutní snížení o 2,2 %, což odpovídá RRR o 22,4 % (95% CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$) u primárního hodnoceného parametru v porovnání s placebem.

Při randomizaci dostávalo 89,41 % pacientů s léčbou snižující hladinu lipidů (LLT) statiny (89,02 % ve skupině léčené perindoprilem a 89,80 % pacientů ve skupině s placebem).

V podskupině pacientů léčených látkami snižujícími hladinu lipidů (LLT) a antiagregancií (PI) ze studie EUROPA definovaných jako post-hoc analýza bylo po přidání perindoprilu k LLT a PI ($n=3288$) prokázáno signifikantní snížení absolutního rizika o 1,42 % (RRR 20,3 %, 95% CI [0,645; 0,985]) v porovnání s placebem přidaným k LLT a PI ($n=3293$) v kombinovaném cíli zahrnujícím kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotensin II. Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici údaje o použití přípravku Euvascor u dětí.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Euvascor u všech podskupin pediatrické populace v léčbě ischemické choroby srdeční, hypertenze a zvýšeného cholesterolu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ve studiích lékových interakcí u zdravých subjektů způsobilo současné podání atorvastatinu 40 mg, perindopril-argininu 10 mg a amlodipinu 10 mg zvýšení AUC perindoprilu o 23 %, které není klinicky významné. Maximální koncentrace perindoprilu se zvýšila asi o 19 %, ale farmakokinetika aktivního metabolitu perindoprilátu nebyla ovlivněna. Míra a rozsah absorpce amlodipinu při současném podávání s atorvastatinem a perindoprilem se signifikantně nelišily od míry a rozsahu absorpce amlodipinu užívaného samostatně.

Ve studii lékových interakcí u zdravých subjektů způsobilo současné podání atorvastatinu 40 mg, perindopril-argininu 10 mg a kyseliny acetylsalicylové 100 mg zvýšení maximální koncentrace perindoprilu o 32 %, ale farmakokinetika aktivního metabolitu perindoprilátu nebyla ovlivněna. U atorvastatinu, kyseliny acetylsalicylové a jejich metabolitů nebyly zjištěny žádné farmakokinetické interakce.

Atorvastatin

Absorpce

Atorvastatin je po perorálním podání rychle absorbován; maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo po 1-2 hodinách. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Tablety s atorvastatinem mají v porovnání s roztokem 95 až 99% biologickou dostupnost. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12 % a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reduktázy je cca 30 %. Nízká systémová dostupnost bývá připisována presystémové clearance na sliznici GIT a/nebo tzv. first-pass metabolismu v játrech.

Distribuce

Průměrný distribuční objem atorvastatinu je přibližně 381 litrů. Atorvastatin je vázán z více než 98 % na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a různé betaoxidační produkty. Bez ohledu na jiné cesty je tento přípravek metabolizován cestou glukuronidace. In vitro je inhibice HMG-CoA reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolity ekvivalentní inhibici atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je připisováno aktivním metabolitům.

Eliminace

Atorvastatin je vylučován žlučí po hepatální a/nebo extrahepatální metabolizaci. Nezdá se však, že by lék procházel signifikantní enterohepatální recirkulací. Průměrný eliminační poločas atorvastatinu z plazmy je u člověka přibližně 14 hod. Poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je asi 20 až 30 hodin vzhledem k přítomným aktivním metabolitům.

Atorvastatin je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou vyšší u zdravých starších subjektů než u mladých dospělých jedinců, přičemž hypolipidemické účinky byly u obou skupin srovnatelné.

Pohlaví

Koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou odlišné u žen (zhruba o 20 % vyšší C_{max} a o 10 % nižší AUC) než u mužů. Tyto rozdíly nejsou klinicky významné a nepředstavují žádné klinicky významné rozdíly v účinku na lipidy mezi muži a ženami.

Porucha funkce ledvin

Onemocnění ledvin nemá vliv na plazmatickou hladinu atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nebo na jeho účinek na lipidy.

Porucha funkce jater

Plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů je výrazně zvýšena (zhruba 16x vyšší C_{max} a 11x vyšší AUC) u pacientů s chronickým alkoholickým poškozením jater (Child-Pugh skóre B).

Polymorfismus SLOC1B1

Na jaterním zpětném vychytávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy včetně atorvastatinu se podílí transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLOC1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus genu kódujícího OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) souvisí s 2,4krát vyšší expozicí atorvastatinu (AUC) než u osob bez této genotypové varianty (c. 521TT). Geneticky narušené jaterní zpětné vychytávání atorvastatinu je u těchto pacientů též možné. Možné důsledky pro účinnost přípravku nejsou známy.

Perindopril

Absorpce

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximálních koncentrací je dosaženo během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina.

Biotransformace

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny. Požití potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto by měl být perindopril arginin užíván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

Linearita

Byl prokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a jeho expozicí v plazmě.

Distribuce

Distribuční objem volného perindoprilátu je přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na plazmatické proteiny je 20 %, hlavně na angiotensin konvertující enzym, ale je závislá na koncentraci.

Eliminace

Perindoprilát je eliminován močí a konečný poločas nenavázané frakce je přibližně 17 hodin, vyúsťující po 4 dnech v rovnovážný stav.

Zvláštní skupiny pacientů:

Starší pacienti

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů, a také u pacientů se srdečnímnebo renálním selháním.

Porucha funkce ledvin

Při renální insuficienci je doporučována úprava dávkování v závislosti na renální funkci (clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

Pacienti s cirhózou

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: hepatální clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S přípravkem Euvascor nebyly prováděny předklinické studie.

Atorvastatin

Reprodukční toxikologie a vliv na fertilitu

Z experimentálních studií na zvířatech existují důkazy, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivnit vývoj embryí nebo plodů. U potkanů, králíků a psů atorvastatin neměl vliv na fertilitu a nebyl teratogenní,

ovšem v toxických dávkách pro matku byla pozorována fetální toxicita u potkanů a králíků. Vývoj potomků potkanů byl opožděn a postnatální přežití se snížilo po expozici samic vysokým dávkám atorvastatinu. U potkanů byly pozorovány důkazy placentárního přenosu. U potkanů jsou koncentrace atorvastatinu v plazmě podobné jako v mléce. Není známo, jestli je atorvastatin nebo jeho metabolity vylučován do lidského mléka.

Karcinogenita, mutagenita

Ve 4 testech *in vitro* a 1 testu *in vivo* atorvastatin neměl žádný mutagenní a klastogenní potenciál. U potkanů nebyla zjištěna karcinogenita atorvastatinu, ale vysoké dávky u myši (611krát vyšší $AUC_{(0-24h)}$ dosažené u lidí při nejvyšší doporučené dávce) měly za následek hepatocelulární adenomy u samců a hepatocelulární karcinomy u samic.

Perindopril

Chronická toxicita

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

Reprodukční toxikologie a vliv na fertilitu

Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu jako skupiny se však ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality. Fertilita nebyla narušena u samců ani samic potkanů.

Karcinogenita, mutagenita

Ve studiích *in vitro* a *in vivo* nebyla pozorována mutagenita. V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována karcinogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mastek (E553b)

Pelety atorvastatinu

- Uhličitan vápenatý (E170)
- Hyprolosa (E463)
- Polysorbát 80 (E433)
- Sodná sůl kroskarmelosy (E468)
- Zrněný cukr (sacharosa a kukuřičný škrob)

Pelety perindopril-argininu

- Hyprolosa (E463)
- Zrněný cukr (sacharosa a kukuřičný škrob)

Tobolka

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

- Oxid titaničitý (E171)
- Brilantní modř FCF (E133)
- Želatina

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

- Oxid titaničitý (E171)

- Brilantová modř FCF (E133)
- Žlutý oxid železitý (E172)
- Želatina

Složení inkoustu

- Šelak (E904)
- Propylenglykol (E1520)
- Koncentrovaný roztok amoniaku (E527)
- Černý oxid železitý (E172)
- Hydroxid draselný (E525)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Euvascor 10/5 mg

- 10 tvrdých tobolek v PP obalu uzavřeném LDPE uzávěrem
- 30 tvrdých tobolek v PP obalu uzavřeném LDPE uzávěrem
- 90 (3x30) tvrdých tobolek ve 3 PP obalech uzavřených LDPE uzávěrem
- 100 tvrdých tobolek v HDPE lahvičce uzavřené PP uzávěrem

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

- 30 tvrdých tobolek v PP obalu uzavřeném LDPE uzávěrem
- 90 (3x30) tvrdých tobolek ve 3 PP obalech uzavřených LDPE uzávěrem
- 100 tvrdých tobolek v HDPE lahvičce uzavřené PP uzávěrem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádná zvláštní opatření pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Euvascor 10 mg/ 5 mg: 31/985/16-C
Euvascor 20 mg/5 mg: 31/986/16-C

Euvascor 40 mg/5 mg: 31/987/16-C
Euvascor 10 mg/10 mg: 31/988/16-C
Euvascor 20 mg/10 mg: 31/989/16-C
Euvascor 40 mg/10 mg: 31/990/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 3. 2018
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 1. 2022