

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

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

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Euvascor 20 mg/5 mg tvrde kapsule: Jedna tvrda kapsula sadrži 21,64 mg atorvastatinkalcij trihidrata što odgovara 20 mg atorvastatina i 5 mg perindoprilarginina što odgovara 3,395 mg perindoprila

Euvascor 40 mg/5 mg tvrde kapsule: Jedna tvrda kapsula sadrži 43,28 mg atorvastatinkalcij trihidrata što odgovara 40 mg atorvastatina i 5 mg perindoprilarginina što odgovara 3,395 mg perindoprila

Euvascor 20 mg/10 mg tvrde kapsule: Jedna tvrda kapsula sadrži 21,64 mg atorvastatinkalcij trihidrata što odgovara 20 mg atorvastatina i 10 mg perindoprilarginina što odgovara 6,79 mg perindoprila

Euvascor 40 mg/10 mg tvrde kapsule: Jedna tvrda kapsula sadrži 43,28 mg atorvastatinkalcij trihidrata što odgovara 40 mg atorvastatina i 10 mg perindoprilarginina što odgovara 6,79 mg perindoprila

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: saharoza (46,8 mg u Euvascoru 20/5 mg, 72,6 mg u Euvascoru 40/5 mg, 67,8 mg u Euvascoru 20/10 mg, 93,6 mg u Euvascoru 40/10 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Euvascor 20/5 mg: tvrde želatinske kapsule veličine 2, sa svijetloplavim tijelom na kojem je crnom tintom otisnuta oznaka "20 5" i plavom kapicom na kojoj je crnom tintom otisnuta oznaka "☞", te sadrže bijele do gotovo bijele pelete sfernog oblika.

Euvascor 40/5 mg: tvrde želatinske kapsule veličine 2, sa plavim tijelom na kojem je crnom tintom otisnuta oznaka "40 5" i plavom kapicom na kojoj je crnom tintom otisnuta oznaka "☞", te sadrže bijele do gotovo bijele pelete sfernog oblika.

Euvascor 20/10 mg: tvrde želatinske kapsule veličine 2, sa svijetlozelenim tijelom na kojem je crnom tintom otisnuta oznaka "20 10" i zelenom kapicom na kojoj je crnom tintom otisnuta oznaka "☞", te sadrže bijele do gotovo bijele pelete sfernog oblika.

Euvascor 40/10 mg: tvrde želatinske kapsule veličine 2, sa zelenim tijelom na kojem je crnom tintom otisnuta oznaka "40 10" i zelenom kapicom na kojoj je crnom tintom otisnuta oznaka "☞", te sadrže bijele do gotovo bijele pelete sfernog oblika.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Euvascor je indiciran kao zamjenska terapija za zbrinjavanje kardiovaskularnog rizika (vidjeti dio 5.1), u odraslih bolesnika čija je bolest već dobro kontrolirana s istodobnom primjenom atorvastatina i perindoprila u istim dozama kao u fiksnoj kombinaciji.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### *Odraslih*

Uobičajena doza je jedna kapsula jedanput na dan.

Fiksna kombinacija doza lijeka nije prikladna za započinjanje terapije.

Ako je potrebna promjena doziranja, titriranje treba provesti s pojedinačnim komponentama.

Tijekom liječenja Euvascorom, bolesnik treba nastaviti sa standardnom dijetom za snižavanje koncentracije kolesterola.

#### *Istodobna primjena s drugim lijekovima*

U bolesnika koji istodobno uzimaju tipranavir, ritonavir, telaprevir ili ciklosporin s Euvascorom, doza atorvastatina u Euvascoru ne smije biti viša od 10 mg dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

U bolesnika koji za liječenje hepatitisa C uzimaju antivirusne lijekove koji sadrže boceprevir, elbasvir/grazoprevir ili letermovir za profilaksu kod citomegalovirusnih infekcija istodobno s Euvascorom, doza atorvastatina u Euvascoru ne smije biti viša od 20 mg dnevno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjena Euvascora se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno s ciklosporinom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Euvascor se može primijeniti u bolesnika s klirensom kreatinina  $\geq 60$  ml/min, ali nije prikladan za bolesnike s klirensom kreatinina  $< 60$  ml/min. U ovih bolesnika, preporuča se individualna titracija doze svake pojedine komponente (vidjeti dio 4.4).

#### *Starije osobe*

Starije osobe se mogu liječiti Euvascorom u skladu s funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Euvascor se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Euvascor je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Djelotvornost i sigurnost primjene Euvascora u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Shodno tome, ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata.

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Euvascor se mora uzimati jedanput na dan, ujutro prije jela.

Kapsule se ne smiju žvakati niti lomiti.

## 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili na bilo koji ACE inhibitor ili statin ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- aktivna bolest jetre ili neobjašnjiv trajni porast serumskih transaminaza, koje premašuje vrijednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti;
- tijekom trudnoće i dojenja i kod žena generativne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6);
- istodobna primjena s glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C;
- anamneza angioedema povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima;
- hereditarni ili idiopatski angioedem;
- istodobna primjena s aliskirenom u bolesnika s dijabetesom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1);

- istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Primjena Euvascora se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5);
- izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5);
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi povezani s primjenom atorvastatina i perindoprila primjenjivi su na primjenu Euvascor.**

###### Učinci na jetru

Zbog prisutnosti atorvastatina kao djelatne tvari u Euvascoru, periodički se moraju provesti pretrage funkcije jetre. U bolesnika u kojih se pojavi bilo kakav znak ili simptom koji bi upućivao na oštećenje funkcije jetre, treba odmah učiniti laboratorijske testove. Bolesnike u kojih porastu vrijednosti transaminaza treba pratiti sve dok se vrijednosti ne vrate na normalne razine. Ukoliko povećanje vrijednosti transaminaza koje premašuje vrijednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti potraje, preporučuje se smanjiti dozu atorvastatina koristeći pojedinačne komponente ili prekinuti liječenje atorvastatinom (vidjeti dio 4.8).

U rijetkim je slučajevima primjena ACE inhibitora bila povezana s pojavom sindroma koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (katkada) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije utvrđen. Bolesnici koji primaju Euvascor i razviju žuticu ili im se znatno povise vrijednosti jetrenih enzima trebaju prekinuti uzimanje lijek te ih se treba odgovarajuće medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8).

Uzimajući u obzir učinak atorvastatina i perindoprila, Euvascor je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre ili s perzistirajućim, neobjašnjivim povišenjem razine transaminaza koje premašuje vrijednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti (vidjeti dio 4.3). Euvascor se treba primijeniti uz oprez u bolesnika s oštećenjem jetre i u bolesnika koji konzumiraju značajne količine alkohola i/ili imaju u svojoj anamnezi bolest jetre. Ukoliko je potrebno prilagoditi dozu lijeka, titraciju je potrebno provesti pojedinačnim komponentama.

###### Učinci na skeletne mišiće

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-KoA reduktaze, može u rijetkim slučajevima djelovati na skeletne mišiće uzrokujući mijalgiju, miozitis i miopatiju koja može progredirati do rabdomiolize, potencijalno po život opasnog stanja karakteriziranog značajno povišenim vrijednostima kreatin kinaze (> 10 puta višom od gornje granice normale), mioglobinemijom i mioglobinurijom koje mogu dovesti do zatajenja bubrega.

U situacijama gdje je postojeće stanje povezano s povećanim rizikom za nastanak rabdomiolize, poput:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotireoidizam
- mišićni poremećaji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi
- mišićna toksičnost uzrokovana statinom ili fibratom u anamnezi
- prijašnje jetrene bolesti i/ili konzumacija većih količina alkohola
- u starijih osoba (starijih od 70 godina), treba razmotriti neophodnost mjerenje CK (CK; engl. *Creatine Kinase*) zbog prisutnosti drugih predisponirajućih čimbenika za nastanak rabdomiolize
- slučajevi u kojima može doći do porasta razine u plazmi, kao što su interakcije (vidjeti dio 4.5) te primjena u posebnim populacijama, uključujući i genetske subpopulacije (vidjeti dio 5.2)

potrebno je procijeniti rizik liječenja naspram moguće koristi, a također se preporučuje kliničko praćenje.

Ukoliko je početna vrijednost CK značajno povišena (> 5 puta više od gornje granice normale) ne smije se započeti liječenje.

###### *Mjerenje kreatin kinaze:*

Kreatin kinazu ne smije se mjeriti nakon intenzivne fizičke aktivnosti, ili u prisutnosti bilo kojeg drugog uzroka povećanja CK, jer je tad interpretacija vrijednosti otežana. Ukoliko je početna vrijednost CK značajno povišena (> 5 puta više od gornje granice normale), vrijednosti se moraju ponovno mjeriti unutar 5 do 7 dana kasnije kako bi se nalaz potvrdio.

### Tijekom liječenja

- Bolesnike se mora uputiti da hitno prijave mišićnu bol, grčeve ili slabost, pogotovo ako su udruženi s malaksalošću ili vrućicom ili ako znakovi i simptomi potraju i nakon prestanka uzimanja Euvascora.
- Ako se takvi simptomi pojave u bolesnika za vrijeme liječenja Euvascorom, moraju se izmjeriti vrijednosti CK. Ukoliko se pokaže da su vrijednosti značajno povišene (> 5 puta više od gornje granice normale), liječenje se mora prekinuti.
- Ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu, čak i ako su vrijednosti CK povišene  $\leq 5$  puta više od gornje granice normale, mora se razmisliti o prekidu liječenja.
- Ako se simptomi povuku i CK vrijednosti vrate na normalu, može se razmotriti ponovno liječenje s atorvastatinom ili liječenje s drugim statinom u najnižoj dozi, ali uz strogi nadzor.
- Euvascor se mora prekinuti ako se klinički značajno povisi vrijednost CK (> 10 puta više od gornje granice normale) ili ako je dijagnosticirana rabdomioliza, odnosno ako se na nju sumnja.

### *Istodobno liječenje s drugim lijekovima*

Zbog prisutnosti atorvastatina, rizik za nastanak rabdomiolize se povećava kada se Euvascor primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi kao što su potentni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir te inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, itd.). Također, istodobnom primjenom gemfibrozila i drugih derivata fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina, niacina ili ezetimiba može doći do povećanog rizika za pojavu miopatije. Stoga, ako je moguće, umjesto navedenih lijekova mora se razmotriti primjena drugih lijekova kod kojih ne dolazi do interakcija.

U slučajevima kada je istodobna primjena ovih lijekova i Euvascora neophodna, mora se pažljivo odvojeno koristiti i rizike takvog liječenja. Ako bolesnici uzimaju lijekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, mora se razmotriti smanjenje najveće doze atorvastatina, a titraciju na nižu dozu se preporuča provesti pojedinačnim komponentama. U slučaju potentnih inhibitora CYP3A4, mora se razmotriti primjenu niže početne doze atorvastatina te se preporuča odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Atorvastatin se ne smije istodobno uzimati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se primjena formulacija fusidatne kiseline za sistemsku primjenu smatra neophodnom, liječenje statinom se mora prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su uzimali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnika se mora savjetovati da odmah zatraži liječničku pomoć ako primijeti simptome poput slabosti, osjetljivosti ili boli u mišićima

Terapiju statinima se može ponovo započeti 7 dana nakon primjene posljednje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produžena primjena formulacije fusidatne kiseline za sistemsku primjenu, npr. za liječenje teških infekcija, istodobnu primjenu Euvascora i fusidatne kiseline smije se samo razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja i pod strogim liječničkim nadzorom.

### *Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija*

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM, engl. *Immune-Mediated Necrotising Myopathy*). IMNM je klinički karakterizirana perzistirajućom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

### Intersticijska bolest pluća

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća pri primjeni nekih statina, posebice pri dugotrajnoj terapiji (vidjeti dio 4.8). Simptomi mogu uključivati: dispneju, neproduktivni kašalj, pogoršanje općeg zdravstvenog stanja (umor, gubitak tjelesne težine, vrućica). Ukoliko se pojavi sumnja na pojavu intersticijske bolesti pluća u bolesnika, mora se prekinuti terapiju Euvascorom i mora se razmotriti terapija samo perindoprilom.

### Dijabetes melitus

Postoje dokazi da statini, kao skupina, povisuju razinu glukoze u krvi te u nekih bolesnika, s visokim rizikom za razvoj dijabetesa, mogu dovesti do razine hiperglikemije za koju je primjerena formalna dijabetička skrb. Doduše, s obzirom da smanjenje krvožilnog rizika zbog primjene statina prevladava ovaj rizik, ne bi smio biti razlogom prekida liječenja Euvascorom. Bolesnici s povišenim rizikom (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija) moraju biti pod kliničkim i biokemijskim promatranjem sukladno nacionalnim smjernicama tijekom liječenja Euvascorom.

Mora se pažljivo pratiti glikemija u dijabetičara koji su prethodno liječeni peroralnim antidijabeticima ili inzulinom tijekom prvog mjeseca liječenja s lijekovima koji sadrže ACE inhibitore, poput Euvascora (vidjeti dio 4.5).

#### Hipotenzija

ACE inhibitori, poput perindoprila, mogu uzrokovati sniženje krvnog tlaka. Simptomatska hipotenzija se rijetko javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom, vjerojatnija je u bolesnika s nedostatnim volumenom, npr. zbog terapije diureticima, zbog ograničenog unosa soli hranom, dijalize, proljeva ili povraćanja, te u bolesnika s teškom hipertenzijom ovisnom o reninu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Simptomatska hipotenzija uočena je i u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca, uz istodobnu bubrežnu insuficijenciju ili bez nje. Njena je pojava vjerojatnija u bolesnika s težim stupnjevima zatajenja srca, koji uzimaju visoke doze diuretika Henleove petlje i u kojih postoji hiponatrijemija ili oštećenje funkcije bubrega. U bolesnika s povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije, mora se pomno pratiti početak terapije i prilagodbu doze. (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Slično vrijedi i za bolesnike s ishemijskom bolešću srca i za one s cerebrovaskularnim inzultom, u kojih bi zbog pretjeranog sniženja krvnog tlaka mogao nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni inzult.

Nastupi li hipotenzija, bolesnika se mora staviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, mora mu se dati 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida (9 mg/ml) intravenskom infuzijom. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za uzimanje idućih doza, pri čijoj primjeni obično nema poteškoća jednom kada se tlak povisi, nakon povećanja volumena.

U nekih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca i normalnim ili niskim krvnim tlakom, sistemski se krvni tlak može dodatno sniziti uz primjenu perindoprila. Ovaj učinak je očekivan i liječenje zbog toga obično ne treba prekidati. Postane li hipotenzija simptomatska, možda će biti potrebno smanjenje doze ili prekid liječenja Euvascorom.

#### Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sa svakim drugim lijekom koji sadrži ACE inhibitor, poput perindoprila, tako se i Euvascor mora oprezno davati bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska i s opstrukcijom istjecanja krvi iz lijeve klijetke kao što je aortna stenoza ili hipertrofična kardiomiopatija.

#### Presadivanje bubrega:

Nema iskustava s primjenom perindoprila ili Euvascorom u bolesnika s nedavno presađenim bubregom.

#### Renovaskularna hipertenzija:

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je povećan rizik nastanka hipotenzije i insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.3). Primjena diuretika može biti dodatni čimbenik rizika. Gubitak funkcije bubrega se može pojaviti uz male promjene kreatinina u serumu čak i kod bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Euvascor se može primjenjivati u bolesnika s klirensom kreatinina  $\geq 60$  ml/min, a nije prikladan za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 do 60 ml/min) ili s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min). U ovih bolesnika preporučuje se individualna titracija doze s pojedinačnim komponentama. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega rutinsko praćenje razine kalija i kreatinina mora biti sastavni dio uobičajene medicinske prakse (vidjeti dio 4.8).

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada je postojao samo jedan bubreg, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je porast vrijednosti ureje i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prekida terapije. Ta je pojava posebno vjerojatna u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećava se rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega.

U nekih bolesnika s hipertenzijom i bez jasne bolesti bubrežnih krvnih žila u anamnezi, porasla je razina ureje i kreatinina u serumu, obično malo i prolazno, osobito ako se perindopril uzimao istodobno s diureticima. Ta je pojava vjerojatnija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u anamnezi. Može se pokazati potrebnim prilagoditi dozu ili obustaviti diuretik i/ili Euvascor.

Učinak fiksne kombinacije Euvascora nije ispitan u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Shodno tome, doze Euvascora moraju pratiti preporuke za doziranje svake pojedine komponente uzete samostalno.

#### Bolesnici na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika dijaliziranih s visokopropusnim membranama, i istodobno liječenih ACE inhibitorom. U ovih bolesnika mora se razmotriti uporabu druge vrste dijalitičke membrane ili primjenu antihipertenziva iz druge skupine.

#### Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8). On se može javiti bilo kada tijekom terapije. U tim slučajevima Euvascor se mora odmah obustaviti, a bolesnika se mora pratiti na odgovarajući način sve dok simptomi posve ne nestanu. U slučajevima gdje je otekлина bila ograničena na lice i usne, stanje se općenito riješilo bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma..

Angioedem povezan s edemom grkljana može imati smrtni ishod. Kada otekлина zahvaća jezik, glotis ili grkljan, vjerojatno je da će izazvati opstrukciju dišnih putova, te se mora odmah primijeniti odgovarajuća terapija. To obuhvaća primjenu adrenalina i/ili mjere za osiguravanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnik mora biti pod pomnim liječničkim nadzorom do potpunog nestanka simptoma.

Bolesnici s anamnezom pojave angioedema koji nije povezan s terapijom ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik pojave angioedema kod primanja ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Intestinalni angioedem je rijetko zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ovi bolesnici osjećali su bolove u abdomenu (s ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima i bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraze. Angioedem se dijagnosticirao postupcima uključujući CT snimanje abdomena, ultrazvuk, pri operativnom zahvatu te prema simptomima koji su se povukli nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem se mora uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika liječenih Euvascorom, a žale se na bolove u abdomenu.

Istodobna primjena perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Treba biti oprezan prije započinjanja liječenja racekadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

#### Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL):

Bilo je rijetkih slučajeva pojave anafilaktoidnih reakcija opasnih po život u bolesnika koji su primali perindopril tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) dekstran-sulfatom. Te su se reakcije izbjegavale privremenom obustavom terapije ACE inhibitorima prije svake afereze.

#### Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije:

Uočena je pojava anafilaktoidnih reakcija u bolesnika koji su uzimali lijekove koji sadrže ACE inhibitore, poput Euvascora, za vrijeme postupka desenzibilizacije (npr. otrovom opnokrilaca). U tih su se bolesnika reakcije izbjegle privremenom obustavom ACE inhibitora, no ponovno su se javile nakon nenamjernog ponovnog kontakta s alergenom.

#### Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Zabilježena je neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom jetre i bez ostalih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Euvascor se mora primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom krvožilnom bolešću,

bolesnika koji primaju imunosupresijsku terapiju te onih u kojih je u tijeku liječenje alopurinolom ili prokainamidom, kao i u bolesnika s kombinacijom tih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je u anamnezi prisutno oštećenje funkcije bubrega. U nekih od tih bolesnika javile su se ozbiljne infekcije, koje u malobrojnim slučajevima nisu reagirale na intenzivnu terapiju antibioticima. Ako se takvim bolesnicima daje Euvascor, savjetuje se periodična provjera broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike se mora uputiti da liječnika obavijeste o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica).

#### Rasa

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase negoli u bolesnika ostalih rasa. Kao i ostali ACE inhibitori, i Euvascor se može pokazati manje učinkovitim u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase negoli u pripadnika ostalih rasa, možda zbog veće prevalencije niske razine renina u pripadnika crne rase s hipertenzijom.

#### Kašalj

Bilo je prijava kašlja pri uzimanju ACE inhibitora. U tipičnom slučaju, kašalj nije produktivan, perzistirajući je i nestaje nakon prekida terapije. Kašalj prouzročen uzimanjem ACE inhibitora se mora uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja u bolesnika liječenih Euvascorom.

#### Kirurški zahvati/anestezija

U bolesnika koji se podvrgavaju većim kirurškim zahvatima ili tijekom anestezije anestheticima koji izazivaju hipotenziju, Euvascor može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzacijskog oslobađanja renina. Liječenje se mora prekinuti jedan dan prije kirurškog zahvata. Javi li se hipotenzija i ocijeni da je nastupila opisanim mehanizmom, ona se može riješiti povećanjem volumena.

#### Hiperkalijemija

Porast serumske koncentracije kalija zabilježen je u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Rizični faktori za razvoj hiperkalijemije uključuju: bubrežnu insuficijenciju, pogoršanje bubrežne funkcije, dob (> 70 godina), dijabetes melitus, interkurentne događaje: posebno dehidraciju, akutno srčano zatajenje, metaboličku acidozu, istodobno uzimanje diuretika koji čuvaju kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren i amilorid), uzimanje pripravaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij; rizik postoji i u bolesnika koji uzimaju druge lijekove povezane s porastom razine serumskog kalija (npr. heparin, kotrimoksazol poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzinskih receptora. Primjena pripravaka kalija, diuretika koji čuvaju kalij ili nadomjestaka soli koje sadrže kalij u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može uzrokovati značajan porast serumske koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad i fatalne aritmije. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzinskih receptora moraju se primjenjivati uz oprez kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore te se moraju nadzirati razina kalija u serumu i bubrežna funkcija. U slučaju da se istodobna primjena Euvascora s gore navedenim lijekovima smatra potrebnom, moraju se primjenjivati uz oprez kao i redovito pratiti razine serumskog kalija (vidjeti dio 4.5).

#### Litij

Kombinacija litija i lijekova koji sadrže perindopril, poput Euvascora, se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

#### Primarni aldosteronizam:

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove inhibitore renin – angiotenzinskog sustava. Stoga se kod njih ne preporučuje primjena ovog lijeka.

#### Pomoćne tvari

Zbog prisutnosti saharoze, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili insuficijencijom saharoza-izomaltaza ne smiju uzimati Euvascor.

#### Razina natrija

Euvascor sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcije Euvascora i drugih lijekova, iako su provedene s atorvastatinom i perindoprilom pojedinačno. Podaci iz ovih ispitivanja prikazani su niže.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Lijekovi koji povećavaju rizik nastanka angioedema:

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindopрила. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora i racekadotriila, inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.4).

#### Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju

Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, kod nekih bolesnika liječenih Euvascorom može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu povećati pojavu hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprima i kotrimoksazola (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da se trimetoprim može ponašati kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povisuje rizik nastanka hiperkalijemije. Shodno tome ne preporučuje se istodobna primjena Euvascora s gore navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.



Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

<b>Komponenta</b>	<b>Poznata interakcija s lijekom</b>	<b>Interakcija s drugim lijekom</b>
Perindopril	Aliskiren  Izvantjelesno liječenje	U bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega, porast rizika nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti. Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ukoliko je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.
Atorvastatin	Glekaprevir/pibrentasvir	Istodobno liječenje s Euvascorom je kontraindicirano zbog povećanog rizika nastanka miopatije

Istodobna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4)

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (engl. *multi-drug resistance protein 1*, MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju CYP3A4 ili transportne proteine može dovesti do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi te povećanog rizika od miopatije. Rizik se može povećati i istodobnom primjenom atorvastatina s ostalim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dio 4.4).

Pokazalo se da potentni inhibitori CYP3A4 dovode do izrazitog povećanja koncentracije atorvastatina. Kad je god to moguće, mora se izbjegavati istodobnu primjenu potentnih CYP3A4 inhibitora (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitore HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) s Euvascorom. U slučajevima kad istodobnu primjenu ovih lijekova s Euvascorom nije moguće izbjeći, mora se razmotriti niža doza atorvastatina u Euvascoru te se preporuča odgovarajući klinički nadzor bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

---

	Inhibitori proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na liječenje (BCRP; engl. <i>Inhibitors of Breast Cancer Resistant Protein</i> )	Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori BCRP proteina (npr. elbasvir i grazoprevir) može uzrokovati porast koncentracije atorvastatina u plazmi i povećan rizik od miopatije; stoga se mora razmotriti prilagodba doze atorvastatina ovisno o preporučenoj dozi. Istodobna primjena elbasvira i grazoprevira s atorvastatinom povisuje koncentraciju atorvastatina u plazmi 1.9 puta (vidjeti Tablicu 1); stoga, doza atorvastatina u Euvascoru ne smije biti viša od 20 mg dnevno u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.).
	Grejp ili sok od grejpa	Tijekom liječenja atorvastatinom, ne preporuča se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa (vidjeti Tablicu 1).
Perindopril	Aliskiren	U bolesnika, osim onih s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, istodobno liječenje Euvascorom i aliskirenom se ne preporučuje zbog rizika nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i porasta kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti
	Istodobna terapija ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzinskih receptora	U literaturi je prijavljeno da je istodobna terapija ACE inhibitorima, poput perindoprila koji se nalazi u Euvascoru, i blokatori a angiotenzinskih receptora u bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa povezana s povišenom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega) u usporedbi sa primjenom samo jednog lijeka koji utječe na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. istodobna primjena ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih receptora) se mora ograničiti samo na pojedinačne slučajeve s brižnim praćenjem bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog tlaka.
	Estramustin	Povećan je rizik nastanka nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).
	Litij	Reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i pojava toksičnosti zabilježeni su tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Primjena Euvascora s litijem se ne preporučuje, no ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, moraju se pomno nadzirati razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4).
	Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli kalija	Poznato je da ovi lijekovi mogu uzrokovati hiperkalijemiju (moguće smrtonosnu), osobito povezanu s oštećenjem bubrega (dodatni hiperkalemični učinak). Ne

preporučuje se istodobna primjena Euvascora s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ukoliko je istodobna primjena indicirana, moraju se primijeniti uz oprez i s čestim određivanjem vrijednosti serumskog kalija i kreatinina.

#### Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost

<b>Komponenta</b>	<b>Poznata interakcija s lijekom</b>	<b>Interakcija s drugim lijekom</b>
Atorvastatin	Umjereni inhibitori CYP3A4	Umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Opažen je povećan rizik od miopatije pri primjeni eritromicina u kombinaciji sa statinima. Ispitivanja interakcija koje bi procijenile učinak amiodarona ili verapamila na atorvastatin nisu provedene. I amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost CYP3A4 te istodobna primjena s atorvastatinom može dovesti do povećane izloženosti atorvastatinu. Stoga se mora razmotriti smanjenje najveće doze atorvastatinske komponente u Euvascoru te se preporuča odgovarajući klinički nadzor bolesnika tijekom istodobne primjene s umjerenim inhibitorima CYP3A4. Odgovarajući nadzor se preporuča nakon uvođenja ili prilagođavanja doze inhibitora.
	Induktori CYP3A4	Istodobna primjena atorvastatina s induktorima citokroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampicin, pripravci s gospinom travom) može dovesti do promjenjivog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Obzirom na dvojni mehanizam interakcije rifampicina (indukcija citokroma P450 3A i inhibicija transportera OATP1B1 koji je odgovoran za unos atorvastatina u hepatocite), preporuča se istodobna primjena Euvascora s rifampicinom, jer je odgođena primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina povezana sa značajnim smanjenjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Međutim, učinak rifampicina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat te kada se istodobna primjena ne može izbjeći, mora se pratiti djelotvornost lijeka u bolesnika.
	Digoksin	Pri istodobnoj primjeni višestrukih doza digoksina i 10 mg atorvastatina, koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže malo su porasle (vidjeti Tablicu 2). Stoga bolesnike koji uzimaju digoksin se mora odgovarajuće nadzirati.

<b>Komponenta</b>	<b>Poznata interakcija s lijekom</b>	<b>Interakcija s drugim lijekom</b>
	Ezetimib	Primjena ezetimiba kao monoterapije ponekad je povezana s miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu. Rizik nastanka miotoksičnosti može se stoga povećati istodobnom primjenom ezetimiba i Euvascora. Preporučuje se kliničko praćenje ovakvih bolesnika.
	Fusidatna kiselina	Kao i kod ostalih statina, prijavljeni su slučajevi miotoksičnosti nakon stavljanje lijeka na tržište, uključujući i rabdomiolizu pri istodobnoj primjeni atorvastatina i fusidatne kiseline. Mehanizam djelovanja ove interakcije nije poznata. Ne preporučuje se istodobna primjena Euvascora i fusidatne kiseline, te se mora razmotriti prelazak bolesnika na liječenje perindoprilom u monoterapiji kod prekida liječenja Euvascorom. Terapija statinom može se nastaviti 7 dana nakon primjene posljednje doze fusidatne kiseline.
	Gemfibrozil / derivati fibratne kiseline	Primjena samih fibrata ponekad je povezana s miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu (vidjeti Tablicu 1). Rizik nastanka ovih događaja može se povećati istodobnom primjenom derivata fibratne kiseline i atorvastatina. Ako istodobnu primjenu nije moguće izbjeći, mora se dati najnižu dozu atorvastatina u Euvascoru kojom se postiže terapijski cilj te se bolesnike mora pratiti na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4).
	Inhibitori transportera	Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin, letermovir) mogu povećati sistemsku izloženost atorvastatina (vidjeti Tablicu 1). Učinak inhibicije transportnih proteina odgovornih za unos u jetru na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat. Ako je istodobna primjena prijeko potrebna preporučuje se razmotriti smanjenje doze i kliničko praćenje djelotvornosti (vidjeti Tablicu 1). Primjena Euvascora se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.4)

<b>Komponenta</b>	<b>Poznata interakcija s lijekom</b>	<b>Interakcija s drugim lijekom</b>
	Varfarin	Kliničko ispitivanje koje je uključivalo bolesnike na dugotrajnoj terapiji varfarinom je pokazalo da pri istodobnoj primjeni dnevne doze od 80 mg atorvastatina i varfarina dolazi do malog smanjenja protrombinskog vremena za otprilike 1,7 sekundi tijekom prva 4 dana liječenja, koje se normaliziralo unutar 15 dana od početka liječenja atorvastatinom. Iako su primijećeni samo rijetki slučajevi klinički značajne antikoagulacijske interakcije, prije početka terapije Euvascorom mora se utvrditi protrombinsko vrijeme u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Također, je potrebno učestalije mjeriti protrombinsko vrijeme u početku terapije atorvastatinom kako bi se spriječila bilo kakva značajna promjena protrombinskog vremena. Kad je evidentirano stabilno protrombinsko vrijeme, potrebno ga je pratiti u intervalima koji su uobičajeno preporučeni za bolesnike na kumarinskim antikoagulanima. Ako se promijeni doza atorvastatinske komponente u Euvascoru ili se prekine terapija, postupak se mora ponoviti. Terapija atorvastatinom nije povezana s krvarenjem ili promjenama u protrombinskom vremenu u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.
Perindopril	Antidijetici (inzulini, peroralni hipoglikemici)	Epidemiološka ispitivanja upućuju na pretpostavku da se pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidijeticima (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi) može pojačati učinak na sniženje razine glukoze, te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.
	Baklofen	Pojačani antihipertenzivni učinak. Potrebno je praćenje krvnog tlaka te prilagodba doze antihipertenziva ako je potrebno.
	Diuretici koji ne štede kalij	U bolesnika koji uzimaju diuretike, posebno u onih s nedostatnim volumenom i/ili nedostatkom soli, krvni se tlak na početku terapije ACE inhibitorom može prekomjerno sniziti. Mogućost hipotenzijskog učinka može se smanjiti obustavom diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka terapije primjenom niskih doza perindoprila, koje se potom povećavaju.

<b>Komponenta</b>	<b>Poznata interakcija s lijekom</b>	<b>Interakcija s drugim lijekom</b>
	Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) uključujući acetilsalicilnu kiselinu ( $\geq 3$ g/dan)	<p>Istodobna primjena ACE inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID, npr. acetilsalicilna kiselina pri protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori, te neselektivni NSAID) može dovesti do slabljenja njihovih antihipertenzivnih učinaka.</p> <p>Istodobna primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije te porasta razine kalija, osobito kod bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju Euvascora i NSAID-a se mora primijeniti s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnike se mora dobro hidrirati te se mora razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije na početku konkomitantne terapije i periodično tijekom liječenja.</p>

#### Istodobna primjena koju treba razmotriti

<b>Komponenta</b>	<b>Poznata interakcija s lijekom</b>	<b>Interakcija s drugim lijekom</b>
Atorvastatin	Kolhicin	Iako nisu provedena ispitivanja interakcije atorvastatina i kolhicina, zabilježeni su slučajevi miopatija tijekom istodobne primjene atorvastatina i kolhicina, te se u slučaju njihove istodobne primjene mora biti oprezan.
	Kolestipol	Uočene su snižene koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi (za oko 25%) kada se atorvastatin primjenjivao istodobno s kolestipolom. Međutim, učinak na lipide bio je veći pri istodobnoj primjeni atorvastatina i kolestipola nego kada se svaki lijek uzimao zasebno.
	Oralni kontraceptivi	Pri istodobnoj primjeni atorvastatina i oralnih kontraceptiva dolazi do porasta koncentracija noretindrona i etinilestradiola u plazmi (vidjeti Tablicu 2).
Perindopril	Simpatomimetici	Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.
	Triciklički antidepresivi/ antipsihotici/anestetiци	Pri istodobnoj primjeni određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima, krvni se tlak može još više sniziti (vidjeti dio 4.4).

Komponenta	Poznata interakcija s lijekom	Interakcija s drugim lijekom
	Soli zlata	Nitroidne reakcije (simptomi uključuju navale crvenila lica uz osjećaj , mučnine, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene u bolesnika pri istodobnoj parenteralnoj terapiji solima zlata (natrijev aurotiomalat) i ACE inhibitorima, uključujući perindopril.
Perindopril	Antihipertenzivni lijekovi i vazodilatatori	Istodobna primjena ovih lijekova može pojačati antihipertenzivne učinke Euvascora. Istodobna primjena s nitroglicerinom te drugim nitratima ili vazodilatatorima mogu još jače sniziti vrijednosti krvnog tlaka.

**Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina**

Istodobno primijenjen lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza	Promjena AUC <sup>&amp;</sup>	Klinička preporuka <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg dva puta dnevno / Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 8 dana (dani 14.-21.)	40 mg 1. dan, 10 mg 20. dan	↑ 9,4-struko	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom ne smije se premašiti dnevna doza atorvastatina od 10 mg. Potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Telaprevir 750 mg, svakih 8 sati, 10 dana	Jednokratna doza od 20 mg	↑ 7,9-struko	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana	↑ 8,7-struko	
Lopinavir 400 mg dva puta dnevno / Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	20 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	↑ 5,9-struko	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom preporučuju se manje doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 20 mg potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno, 9 dana	80 mg jednom dnevno tijekom 8 dana	↑ 4,4-struko	
Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno / Ritonavir (300 mg dva puta dnevno od 5. do 7. dana, s povećanjem na 400 mg dva puta dnevno 8. dan), dani 4.-18, 30 minuta nakon davanja doze atorvastatina	40 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	↑ 3,9-struko	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom preporučuju se manje doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 40 mg potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Darunavir 300 mg dva puta dnevno / Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 9 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	↑ 3,3-struko	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 4 dana	Jednokratna doza od 40 mg	↑ 3,3-struko	
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno / Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	↑ 2,5-struko	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	↑ 2,3-struko	



Istodobno primijenjen lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza	Promjena AUC <sup>&amp;</sup>	Klinička preporuka <sup>#</sup>
Letermovir 480 mg jednom dnevno, 10 dana	20 mg jednokratna doza	↑ 3,29-struko	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže letermovir
Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana	↑ 1,7-struko <sup>^</sup>	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpa, 240 mL jednom dnevno*	Jednokratna doza od 40 mg	↑ 37%	Ne preporučuje se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno, 28 dana	Jednokratna doza od 40 mg	↑ 51% <sup>^</sup>	Nakon početka ili prilagodbe doze diltiazema preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	10 mg, jednokratna doza	↑ 33% <sup>^</sup>	Preporučuje se manja maksimalna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Amlodipin 10 mg, jednokratna doza	80 mg, jednokratna doza	↑ 18%	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno tijekom 4 tjedna	↓ manje od 1% <sup>^</sup>	Nema posebnih preporuka.
Kolestipol 10 g dva puta dnevno, 24 tjedana	40 mg jednom dnevno tijekom 8 tjedana	0,74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 ml četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno tijekom 4 tjedna	↓ 35% <sup>^</sup>	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno, 14 dana	10 mg tijekom 3 dana	↓ 41%	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 7 dana (istodobna primjena)	Jednokratna doza od 40 mg	↑ 30%	Ukoliko je neizbježna, istodobna primjena atorvastatina i rifampicina može se preporučiti, uz uvjet kliničkoga praćenja bolesnika.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 5 dana (odvojene doze)	Jednokratna doza od 40 mg	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	Jednokratna doza od 40 mg	↑ 35%	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno, 7 dana	Jednokratna doza od 40 mg	↑ 3%	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno, 7 dana	Jednokratna doza od 40 mg	↑ 2,3 puta	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje tih bolesnika. Dnevna doza atorvastatina ne smije prelaziti 20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.
Glekaprevir 400 mg	10 mg jednom	↑ 8.3 puta	Kontraindicirana je

Istodobno primijenjen lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza	Promjena AUC <sup>&amp;</sup>	Klinička preporuka <sup>#</sup>
jednom dnevno/ Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	dnevno tijekom 7 dana		istodobna primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3)
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/ Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana	Jednokratna doza od 10 mg	↑1,95 puta	Dnevna doza atorvastatina ne smije prelaziti 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.

- Povećanje je prikazano kao s “↑”, a smanjenje kao “↓”
- <sup>&</sup> Podaci koji su izraženi kao x-struka promjena predstavljaju jednostavan omjer između istodobne primjene i primjene samog atorvastatina (npr. 1-struko=nema promjene). Podaci koji su izraženi kao % promjene predstavljaju razliku u postotku (%) u odnosu na sam atorvastatin (npr. 0%=nema promjene).
- <sup>#</sup> Vidjeti dijelove 4.4. i 4.5. radi kliničkog značaja.
- \* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibiraju CYP3A4 i mogu povećati koncentraciju lijeka u plazmi koji se metabolizira putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 ml soka od grejpa smanjuje AUC za 20,4% za aktivni orto-hidroksi metabolit. Veće količine soka od grejpa (preko 1,2 l dnevno tijekom 5 dana) povećava AUC atorvastatina 2,5-struko te AUC aktivne tvari (atorvastatina i metabolita).
- \*\* Omjer na temelju uzorka uzetog 8-16 h nakon uzimanja doze.
- <sup>^</sup> Ukupna ekvivalentna aktivnost atorvastatina.

**Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova**

Atorvastatin i režim doziranja	Istodobno primijenjeni lijek		
	Lijek/Doza (mg)	Promjena AUC <sup>&amp;</sup>	Lijek/Doza (mg)
80 mg jednom dnevno tijekom 10 dana	Digoksin 0,25 mg jednom dnevno, 20 dana	↑ 15%	Bolesnike koji uzimaju digoksin se mora pažljivo pratiti.
40 mg jednom dnevno tijekom 22 dana	Oralni kontraceptivi jednom dnevno, 2 mjeseca - noretindron, 1 mg etinilestradiol, 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom dnevno tijekom 15 dana	*Fenazon, 600 mg, jednokratna doza	↑ 3%	Nema posebnih preporuka.
10 mg, jednokratna doza	Tipranavir 500 mg, dva puta dnevno / ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	Nema promjene	Nema posebnih preporuka.
10 mg, jednom dnevno, tijekom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg, dva puta dnevno, 14 dana	↓ 27%	Nema posebnih preporuka.
10 mg, jednom dnevno, tijekom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno / ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	Nema promjene	Nema posebnih preporuka.

- Povećanje je prikazano kao “↑”, a smanjenje kao “↓”
- <sup>&</sup> Podaci koji su izraženi kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na sam atorvastatin (npr. 0%=nema promjene).
- \* Istodobna primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je manji ili gotovo nikakav učinak na klirens fenazona.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Žene generativne dobi

Žene u generativnoj dobi moraju primijeniti odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja Euvascorom (vidjeti dio 4.3).

## Trudnoća

Uzimajući u obzir djelovanje pojedinih komponenti, primjena Euvascora je kontraindicirana tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

### *Atorvastatin*

Sigurnost u trudnoći nije dokazana. Nema kontroliranih kliničkih ispitivanja koja uključuju trudnice i primjenu atorvastatina. Zabilježeni su rijetki slučajevi urođenih anomalija nakon intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Liječenje majke atorvastatinom može umanjiti razine mevalonata u fetusa, koji je prekursor u biosintezi kolesterola. Ateroskleroza je kronični proces te uobičajeni prekid terapije s lijekovima koji smanjuju količinu lipida tijekom trudnoće ima vrlo mali učinak na dugoročni rizik koji se povezuje s primarnom hiperkolesterolemijom.

Zbog toga se atorvastatin ne smije koristiti u trudnica, žena koje nastoje zatrudnjeti ili žena koje sumnjaju na trudnoću.

### *Perindopril*

Epidemiološka ispitivanja teratogenosti kao posljedice izloženosti ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu donijela jasan zaključak, međutim, ne može se isključiti povišeni rizik. Osim u slučaju da je liječenje ACE inhibitorom neophodno, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju liječenje zamijeniti drugim antihipertenzivom kojem je utvrđen bolji sigurnosni profil u trudnoći. Ukoliko se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima se mora odmah obustaviti i po potrebi započeti zamjensku terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji ACE inhibitorom tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva u čovjeka fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

Shodno tome, ne preporučuje se primjena ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće. Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće.

U slučaju izloženosti ACE inhibitoru u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, nužni su pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje. Djecu čija je majka uzimala ACE inhibitore mora se pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

## Dojenje

Uzimajući u obzir djelovanje pojedinih komponenti, primjena Euvascora je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

### *Atorvastatin*

Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u ljudsko mlijeko. U štakora su koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bile slične onima u mlijeku (vidjeti dio 5.3). Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju atorvastatin ne smiju dojiti. Atorvastatin je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

### *Perindopril*

Budući da ne postoje podaci o primjeni perindoprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja te je poželjno liječenje započeti s zamjenskim lijekovima koji imaju ustanovljen bolji sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito u novorođenčadi i nedonoščadi.

## Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju Euvascora na plodnost.

### *Atorvastatin*

U istraživanjima na životinjama atorvastatin nije pokazao učinak na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

### *Perindopril*

Nema učinka na reproduktivnu učinkovitost ili plodnost.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učinku Euvascora na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima.

- Atorvastatin zanemarlivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.
- Perindopril ne utječe izravno na upravljanje motornim vozilima ili strojevima, no individualno se u nekih bolesnika mogu javiti poteškoće zbog sniženja krvnog tlaka, osobito na početku liječenja i kada se lijek kombinira s drugim antihipertenzivnim lijekovima.

Kao posljedica toga, sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima može biti smanjena u bolesnika koji uzimaju Euvascor.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila:

Najčešće prijavljene nuspojave s atorvastatinom i perindoprilom u pojedinačnoj primjeni su: nazofaringitis, preosjetljivost, hiperglikemija, omaglica, glavobolja, disgezija, parestezija, oštećenje vida, tinitus, vrtoglavica, hipotenzija, faringolaringealna bol, epistaksa, kašalj, dispneja, mučnina, povraćanje, bolovi u gornjem i donjem abdomenu, dispepsija, proljev, konstipacija, flatulencija, osip, pruritus, oticanje zglobova, bol u ekstremitetima, artralgiya, mišićni grčevi, mijalgija, bolovi u leđima, astenija poremećaji testova jetrene funkcije, porast vrijednosti kreatinina u krvi.

##### Tablični prikaz nuspojava:

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju atorvastatinom i perindoprilom, ili u pojedinačnoj primjeni koje su klasificirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetke ( $< 1/10000$ ); nepoznate (učestalost se ne može utvrditi na temelju raspoloživih podataka).

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Atorvastatin	Perindopril
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Često	-
	Rinitis	-	Vrlo rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija	Rijetko	Vrlo rijetko
	Leukopenija/neutropenija	-	Vrlo rijetko
	Eozinofilija	-	Manje često*
	Agranulocitoza /pantitopenija (vidjeti dio 4.4)		Vrlo rijetko
	Hemolitička anemija u bolesnika s kongenitalnim deficitom G-6PDH (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Često	-
	Anafilaksija	Vrlo rijetko	-
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	-	Rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija	Često	-
	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	Manje često	Manje često*
	Hiponatrijemija	-	Manje često*
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio	-	Manje često*

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Atorvastatin	Perindopril
	4.4)		
	Anoreksija	Manje često	-
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Nesanica	Manje često	-
	Depresija	-	Manje često*
	Promjene raspoloženja	-	Manje često
	Poremećaji sna		Manje često
	Noćne more	Manje često	-
	Stanje konfuzije	-	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Somnolencija	-	Manje često*
	Omaglica	Manje često	Često
	Glavobolja	Često	Često
	Disgeuzija	Manje često	Često
	Sinkopa		Manje često*
	Hipoestezija	Manje često	
	Parestezija	Manje često	Često
	Periferna neuropatija	Rijetko	-
	Moždani udar, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Amnezija	Manje često	-
<b>Poremećaji oka</b>	Oštećenje vida	Rijetko	Često
	Zamućen vid	Manje često	-
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Tinitus	Manje često	Često
	Vrtoglavica	-	Često
	Gubitak sluha	Vrlo rijetko	-
<b>Srčani poremećaji</b>	Infarkt miokarda, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	-	Vrlo rijetko
	Angina pectoris	-	Vrlo rijetko
	Aritmija	-	Vrlo rijetko
	Tahikardija	-	Manje često*
	Palpitacije	-	Manje često*
<b>Krvožilni poremećaji</b>	Hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije)	-	Često
	Vaskulitis	-	Manje često*
	Navale crvenila	-	Rijetko*
	Raynaudov fenomen	-	Nepoznato
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	Faringolaringealna bol	Često	-
	Epistaksa	Često	-
	Kašalj	-	Često
	Dispneja	-	Često

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Atorvastatin	Perindopril
	Bronhospazam	-	Manje često
	Eozinofilna pneumonija	-	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Mučnina	Često	Često
	Povraćanje	Manje često	Često
	Bolovi u gornjem i donjem abdomenu	Manje često	Često
	Dispepsija	Često	Često
	Proljev	Često	Često
	Konstipacija	Često	Često
	Suhoća usta	-	Manje često
	Pankreatitis	Manje često	Vrlo rijetko
	Podrigivanje	Manje često	-
	Flatulencija	Često	-
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Hepatitis - citolitički ili kolestatski (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko
	Kolestaza	Rijetko	-
	Zatajenje jetre	Vrlo rijetko	-
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Osip	Manje često	Često
	Svrbež	Manje često	Često
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Manje često
	Pojačano znojenje	-	Manje često
	Pogoršanje psorijaze	-	Rijetko*
	Alopecija	Manje često	-
	Angioedem (vidjeti dio 4.4)	Rijetko	Manje često
	Pemfigoid	-	Manje često*
	Stevens-Johnsonov sindrom	Rijetko	-
	Reakcija fotoosjetljivosti	-	Manje često*
	Toksična epidermalna nekroliza	Rijetko	-
	Multiformni eritem	Rijetko	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Oticanje zglobova	Često	-
	Bol u ekstremitetima	Često	-
	Artralgija	Često	Manje često*
	Spazam mišića	Često	Često
	Mialgija	Često	Manje često*
	Bolovi u leđima	Često	-
	Bolovi u vratu	Manje često	-
	Zamor mišića	Manje često	-
	Miopatija	Rijetko	-
	Miozitis	Rijetko	-
	Rabdomioliza	Rijetko	-

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost	
		Atorvastatin	Perindopril
	Ruptura mišića	Rijetko	-
	Tendinopatija, ponekad komplicirana rupturom	Rijetko	-
	Sindrom sličan lupusu	Vrlo rijetko	-
	Imunološki posredovana nekrotizirajuća mioopatija (vidjeti dio 4.4)	Nepoznato	-
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Zatajenje bubrega	-	Manje često
	Akutno zatajenje bubrega	-	Rijetko
	Anurija/oligurija	-	Rijetko*
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Eretilna disfunkcija	-	Manje često
	Ginekomastija	Vrlo rijetko	-
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Astenija	Manje često	Često
	Umor	Manje često	-
	Bolovi u prsima	Manje često	Manje često*
	Malaksalost	Manje često	Manje često*
	Periferni edemi	Manje često	Manje često*
	Pireksija	Manje često	Manje često*
<b>Pretrage</b>	Porast vrijednosti ureje u krvi	-	Manje često*
	Porast vrijednosti kreatinina u krvi	-	Manje često*
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima	-	Rijetko
	Povišene vrijednosti bilirubina	-	Rijetko
	Pad vrijednosti hemoglobina i hematokrita (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko
	Porast težine	Manje često	-
	Urin pozitivan na prisutnost leukocita	Manje često	-
	Poremećaji testova jetrene funkcije	Često	-
Povišena kreatin kinaza u krvi	Često	-	
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	Padovi	-	Manje često*

\* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave zabilježene iz spontanijh prijava

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, u bolesnika koji su uzimali atorvastatin prijavljen je porast serumskih transaminaza. Te su promjene obično bile blage i prolazne te nisu zahtijevale prekid liječenja. Klinički značajan porast (više nego tri puta veći od gornje granice normale) koncentracije serumskih transaminaza uočen je u 0,8% bolesnika koji su uzimali atorvastatin. Taj je porast ovisio o dozi i u svih je bolesnika bio reverzibilan (vidjeti dio 4.4).

Porast koncentracije serumske kreatin kinaze (CK) više nego tri puta veći od gornje granice normale uočen je u 2,5% bolesnika koji su uzimali atorvastatin, što je slično vrijednosti uočenoj u kliničkim ispitivanjima ostalih inhibitora reduktaze HMG-CoA. Vrijednosti više nego deset puta veće od gornje granice normale zabilježene su u 0,4% bolesnika koji su bili liječeni atorvastatinom (vidjeti dio 4.4).

Sljedeće su nuspojave primijećene kod primjene nekih statina:

- Seksualna disfunkcija.
- Depresija.
- Pojedini slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice uz dugotrajnu terapiju (vidjeti dio 4.4).
- Dijabetes mellitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti faktora rizika (glukoza natašte  $\geq 5,6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## 4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju Euvascorom u ljudi.

#### Atorvastatin:

##### *Simptomi i liječenje*

Specifično liječenje predoziranja atorvastatinom nije dostupno. Ako dođe do toga, bolesnika se mora simptomatski liječiti te se mora primijeniti suportivnu terapiju prema potrebi. Moraju se pratiti testovi jetrene funkcije i vrijednosti kreatin kinaze u serumu. Zbog opsežnog vezanja atorvastatina za proteine plazme, ne može se očekivati da bi hemodijaliza znatnije povećala klirens atorvastatina.

#### Perindopril:

##### *Simptomi:*

Među simptome povezane s predoziranjem ACE inhibitorima ubrajaju se hipotenzija, cirkulacijski šok, poremećaji elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omaglica, anksioznost i kašalj.

##### *Liječenje:*

Preporučeno liječenje pri predoziranju je intravenska infuzija 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml). Nastupi li hipotenzija, bolesnika se mora staviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako je moguće, valja razmotriti i davanje infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina. Perindopril se iz sistemskog krvotoka može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Postavljanje stimulatora srca indicirano je u slučaju bradikardije koja ne reagira na terapiju. Moraju se neprekidno provjeravati vitalni znakovi, te razina serumskih elektrolita i koncentracije kreatinina.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

**Farmakoterapijska skupina:** Pripravci koji modificiraju lipide, ostale kombinacije inhibitora HMG KoA reduktaze, **ATK oznaka:** C10BX15

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

##### *Atorvastatin*

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji konvertira pretvorbu 3-



hidroksi-3 metilglutaril koenzima A u mevalonat, prekursor sterola uključujući kolesterol. U jetri se trigliceridi i kolesterol ugrađuju u lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL) i otpuštaju u plazmu kojom se prenose u periferna tkiva. Iz VLDL-a nastaje lipoprotein male gustoće (LDL), koji se primarno katabolizira putem receptora visokog afiniteta za LDL (LDL receptor).

Atorvastatin snižava koncentraciju kolesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG-CoA reduktazu i posljedično sintezu kolesterola u jetri, te povećava broj LDL receptora na površini stanica jetre za bolji unos i katabolizam LDL-a.

Atorvastatin smanjuje stvaranje i broj čestica LDL-a. Također povećava aktivnost LDL receptora što rezultira povoljnijom promjenom kakvoće cirkulirajućih LDL čestica u krvi. Atorvastatin učinkovito smanjuje koncentraciju LDL-kolesterola u bolesnika s obiteljskom homozigotnom hiperkolesterolemijom koji obično ne reagiraju dobro na liječenje hipolipemicima.

### ***Perindopril***

Perindopril je inhibitor enzima koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II (angiotenzin konvertirajući enzim, ACE). Enzim konvertaza, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski angiotenzin II, kao i pretvorbu vazodilatatora bradikina u nedjelatni heptapeptid. Inhibicijom ACE smanjuje se razina angiotenzina II u plazmi, zbog čega raste aktivnost renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege pri oslobađanju renina), a smanjuje se lučenje aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicijom ACE povećava se i sistemska i lokalna aktivnost sustava kalikrein-kinin (a time i aktivacija prostaglandinskog sustava). Moguće je da taj mehanizam pridonosi djelovanju ACE inhibitora na snižavanje krvnog tlaka i da je djelomice odgovoran za neke od njihovih nuspojava (npr. kašalj).

Perindopril djeluje putem svog djelatnog metabolita perindoprilata. Ostali metaboliti ne pokazuju sposobnost inhibicije ACE *in vitro*.

### *Zatajenje srca:*

Perindopril smanjuje rad srca smanjenjem punjenja ("pre-load") i pražnjenja ("after-load") srca.

### Klinička djelotvornost i sigurnost:

Učinci Euvascora na morbiditet i mortalitet nisu istraženi.

### ***Atorvastatin***

U ispitivanjima učinka pojedinih doza atorvastatina pokazalo se da on snižava koncentraciju ukupnog kolesterola (UK) (30% - 46%), LDL-kolesterola (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%) i triglicerida (14% - 33%) te da je istodobno uzrokovao varijabilno povećanje razine HDL-kolesterola i apolipoproteina A1. Ti su rezultati konzistentni u bolesnika s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom, s oblicima hiperkolesterolemije koje nisu obiteljski te s miješanom hiperlipidemijom, uključujući bolesnike s dijabetesom melitusom neovisnim o inzulinu.

Dokazano je da smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i apolipoproteina B smanjuje opasnost od kardiovaskularnih događaja te kardiovaskularne smrtnosti.

### *Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija*

U jednom multicentričnom otvorenom istraživanju u trajanju od 8 tjedana koje je uključivalo mogućnost faze nastavka ispitivanja neodređenog vremenskog trajanja i 335 bolesnika, 89 bolesnika je imalo homozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju. Kod navedenih 89 bolesnika, srednji postotak smanjenja LDL-kolesterola bio je otprilike 20%. Atorvastatin je primijenjen u dozama od najviše 80 mg/dan.

### *Ateroskleroza*

U REVERSAL studiji (engl. *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study*) učinak intenzivnog smanjenja koncentracije lipida atorvastatinom u dozi od 80 mg i uobičajni stupanj smanjenja koncentracije lipida pravastatinom u dozi od 40 mg u liječenju koronarne ateroskleroze procijenjivan je pomoću intravaskularnog ultrazvuka (IVUS), tijekom angiografije u bolesnika s koronarnom srčanom bolešću. U ovom randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom, kontroliranom kliničkom ispitivanju, IVUS je proveden na početku te nakon 18 mjeseci liječenja u 502 bolesnika. U atorvastatinskoj skupini (n=253), nije bilo progresije ateroskleroze.

Medijan promjene ukupnog volumena ateroma (primarni kriterij studije), izražena u postotku u odnosu na početni volumen, iznosila je -0,4% (p=0,98) u atorvastatinskoj skupini te +2,7% (p=0,001) u pravastatinskoj skupini (n=249). U usporedbi s pravastatinom, učinak atorvastatina bio je statistički značajan (p=0,02). Učinak intenzivnog snižavanja lipida na glavne kardiovaskularne parametre (kao na primjer potreba za revaskularizacijom, nefatalni infarkt miokarda, koronarna smrt) nije bio istraživani u ovoj studiji.

U atorvastatinskoj skupini, LDL kolesterol je smanjen na prosječnu vrijednost od 2,04 mmol/l ± 0,8 mmol/L (78,9 mg/dl ± 30 mg/dl) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l ± 0,7 mmol/l (150 mg/dl ± 28 mg/dl), a u pravastatinskoj skupini, LDL kolesterol je bio smanjen na prosječnu vrijednost od 2,85 mmol/l ± 0,7 mmol/l (110 mg/dl ± 26 mg/dl) u odnosu na početnu vrijednost 3,89 mmol/l ± 0,7 mmol/l (150 mg/dl ± 26 mg/dl) (p < 0,0001). Atorvastatin također značajno smanjuje srednju vrijednost ukupnog kolesterola za 34,1% (pravastatin: -18,4%, p < 0,0001), srednju vrijednost triglicerida za 20% (pravastatin: -6,8%, p < 0,0009) te srednju vrijednost apolipoproteina B za 39,1% (pravastatin: -22,0%, p < 0,0001). Atorvastatin povećava srednju vrijednost HDL kolesterola za 2,9% (pravastatin: + 5,6%, p=nije značajno). U atorvastatinskoj skupini, srednja vrijednost C reaktivnog proteina (CRP) smanjena je za prosječno 36,4% u usporedbi s 5,2% smanjenja u pravastatinskoj skupini (p < 0,0001).

Rezultati ispitivanja postignuti su dozom atorvastatina od 80 mg te se ne mogu ekstrapolirati na niže doze.

Profil sigurnosti i podnošljivosti u obje skupine bio je usporediv.

Učinak intenzivnog smanjenja koncentracije lipida na glavne kardiovaskularne ciljeve liječenja nije ispitivan u ovoj studiji. Stoga je klinički značaj ovih rezultata u odnosu na primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih događaja nepoznat.

#### *Akutni koronarni sindrom*

U MIRACL kliničkom ispitivanju, ispitivan je učinak atorvastatina u dozi od 80 mg na 3086 bolesnika (atorvastatin n=1538; placebo n=1548) s akutnim koronarnim sindromom (non-Q infarkt miokarda ili nestabilna angina pectoris). Liječenje je započeto tijekom akutne faze bolesti nakon prijema u bolnicu, a potrajalo je tijekom 16 tjedana. Opaženo je da je liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg na dan produljilo vrijeme potrebno do pojave primarne kombinirane krajnje točke (cilja), koja je bila definirana kao smrt od bilo kojeg uzroka, nefatalni infarkt miokarda, zastoj srca koji je zahtijevao reanimaciju ili angina pectoris s dokazanom ishemijom miokarda koja je zahtijevala hospitalizaciju, ukazujući na smanjenje rizika za 16% (p=0,048). Spomenuto je uglavnom bila posljedica smanjenja potrebe za ponovnom hospitalizacijom zbog angine pectoris s dokazanom ishemijom miokarda za 26% (p=0,018). Ostale sekundarne krajnje točke (ciljevi) nisu postigli statistički značajnu razliku (općenito: placebo: 22,2%, atorvastatin: 22,4%).

Profil sigurnosti primjene atorvastatina u MIRACL kliničkom ispitivanju u skladu je s navodima u dijelu 4.8.

#### *Prevenција kardiovaskularne bolesti*

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu koronarnu bolest analiziran je u randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju "Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm" (ASCOT-LLA). U ispitivanju su bili uključeni bolesnici s hipertenzijom u dobi od 40 - 79 godina, bez prethodnog infarkta miokarda ili liječenja zbog angine i s ukupnim kolesterolom ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dL). Dodatno, svi su bolesnici imali barem tri unaprijed definirana kardiovaskularna čimbenika rizika: muški spol, dob ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, koronarnu bolest srca u nekog od najbližih rođaka, ukupni kolesterol: HDL > 6, perifernu vaskularnu bolest, hipertrofiju lijeve klijetke, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifičnu abnormalnost EKG-a, proteinuriju / albuminuriju. Svi uključeni bolesnici nisu imali visoki rizik za razvoj prvog kardiovaskularnog događaja.

Bolesnici su dobivali antihipertenzivnu terapiju (ili amlodipin ili atenolol kao osnovu terapije) te atorvastatin u dozi od 10 mg dnevno (n=5168) ili placebo (n=5137).

Učinak atorvastatina na smanjenje apsolutnog i relativnog rizika bio je kako slijedi:

Događaj	Smanjenje relativnog rizika (%)	Broj događaja (atorvastatin vs placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika <sup>1</sup> (%)	p-vrijednost
Koronarni događaj (fatalna koronarna bolest srca i nefatalni infarkt miokarda)	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005

Ukupni kardiovaskularni događaji i revaskularizacijski postupci	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Ukupni koronarni događaji	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup>Temeljeno na razlici stope bitnih događaja tijekom prosječnog vremena praćenja od 3,3 godine.

Ukupna smrtnost i kardiovaskularna smrtnost nije bila značajno smanjena (185 vs 212 događaja,  $p=0,17$  i 74 vs 82 događaja,  $p=0,51$ ). U analizama podskupina po spolu (81% muškarci, 19% žene), koristan učinak atorvastatina primijećen je u muškaraca, dok se u žena nije mogao utvrditi, možda zbog manje stope događaja u ženskoj podskupini. Opća i kardiovaskularna smrtnost bile su brojčano veće u žena (38 vs 30 i 17 vs 12), međutim, to nije bilo statistički značajno. Uočen je i značajan učinak osnovne antihipertenzivne terapije. Primarni cilj (fatalna koronarna bolest plus nefatalni infarkt miokarda) bio je značajno smanjen u skupini koja je, uz atorvastatin, kao osnovnu antihipertenzivnu terapiju dobivala amlodipin (stopa rizika 0,47 (0,32 - 0,69),  $p=0,00008$ ), ali ne i u skupini koja je kao osnovnu terapiju dobivala atenolol (stopa rizika 0,83 (0,59 - 1,17),  $p=0,287$ ).

U *post-hoc* analizi, obrađeni su podaci podskupine bolesnika randomiziranih u skupinu liječenih antihipertenzivnim režimom koji se temeljio na amlodipinu uz dodatnu terapiju s perindoprilom i atorvastatinom ( $n=1.950$ ) ili uz placebo ( $n=1.926$ ). Rizik pojave ukupne koronarne bolesti srca [nefatalni infarkt miokarda (uključujući tihi infarkt miokarda) + fatalnu koronarnu bolest srca] bio je smanjen za 42% (95% CI [0,396;0,837]). Također, rizik od kardiovaskularne smrtnosti bio je značajno smanjen za 46% (95% CI [0,344; 0,854]), rizik od kombiniranog ishoda koji se sastoji od kardiovaskularne smrtnosti + infarkt miokarda + moždani udar bio je smanjen za 40% (95%CI [0,461;0,779]), te rizik od kombiniranog ishoda koji se sastoji od ukupne koronarne bolesti srca + smrtonosnog i ne-smrtonosnog infarkta miokarda bio je smanjen za 36% (95% CI [0,490;0,846]), rizik od ukupnih koronarnih događaja bio je smanjen za 32% (95% CI [0,516;0,883]) i rizik od svih uzroka smrtnosti bio je smanjen za 29% (95% CI [0,555;0,915]).

Učinak atorvastatina na fatalnu i nefatalnu kardiovaskularnu bolest analiziran je u randomiziranom dvostruko slijepom, multicentričnom, placebo kontroliranom ispitivanju "Collaborative Atorvastatin Diabetes Study" (CARDS), koje je uključivalo bolesnike s dijabetesom tipa 2, u dobi od 40 do 75 godina, bez prethodne kardiovaskularne bolesti i s LDL kolesterolom  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dL) i trigliceridima  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dL). Dodatno, svi su bolesnici imali najmanje jedan od sljedećih čimbenika rizika: hipertenziju, naviku pušenja, retinopatiju, mikroalbuminuriju ili makroalbuminuriju.

Bolesnici su bili liječeni atorvastatinom u dozi od 10 mg dnevno ( $n=1428$ ) ili placebo ( $n=1410$ ) tijekom medijana praćenja od 3,9 godina.

Učinak atorvastatina na smanjenje apsolutnog i relativnog rizika bio je kako slijedi:

Događaj	Smanjenje relativnog rizika (%)	Broj događaja (atorvastatin vs placebo)	Smanjenje apsolutnog rizika <sup>1</sup> (%)	p-vrijednost
Veliki kardiovaskularni događaj (fatalni i nefatalni akutni infarkt miokarda, tihi infarkt miokarda, smrt zbog akutne koronarne bolesti srca, nestabilna angina, koronarna arterijska prenosnica, perkutana transluminalna koronarna angioplastika, revaskularizacija, moždani udar)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
Infarkt miokarda (fatalni i nefatalni akutni infarkt miokarda, tihi infarkt miokarda)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Moždani udari (fatalni i nefatalni)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup>Na osnovi razlike u bitnim događajima tijekom prosječnog praćenja od 3,9 godina.

Nije primijećena razlika u učinku liječenja obzirom na bolesnikov spol, dob ili početnu razinu LDL-kolesterola. Primijećen je pozitivan trend glede stope smrtnosti (82 smrti u placebo skupini prema 61 smrt u atorvastatinskoj skupini,  $p=0,0592$ ).

#### *Ponovljeni moždani udar*

U ispitivanju pod nazivom „Prevenција moždanog udara agresivnom redukcijom razina kolesterola“ (SPARCL; engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) ispitivao se učinak atorvastatina u dozi od 80 mg u usporedbi s placebom na pojavu moždanog udara u skupini od 4731 bolesnika koji su pretrpjeli moždani udar ili tranzitornu ishemičnu ataku (TIA) unutar 6 mjeseci prije ispitivanja, a koji nisu bolovali od koronarne bolesti srca (CHD). Muškog spola bilo je 60% ispitanika, raspon godina bio je od 21 do 92 (prosječna dob 63 godine), a prosječni LDL na početku ispitivanja iznosio je 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Prosječni LDL-C bio je 73 mg/dl (1,9 mmol/l) tijekom liječenja atorvastatinom, odnosno 129 mg/dl (3,3 mmol/l) na placebo. Medijan praćenja je bio 4,9 godina.

Atorvastatin u dozi od 80 mg je smanjio rizik primarnog ishoda fatalnog i nefatalnog moždanog udara za 15% (HR 0.85; 95% CI, [0.72-1.00];  $p=0.05$  ili 0.84; 95% CI, [0.71-0.99];  $p=0.03$  nakon prilagodbe početnih čimbenika) u usporedbi s placebom. Svi uzroci smrtnosti smanjeni su za 9.1% (216/2,365) u skupini koja je uzimala atorvastatin, u usporedbi s 8.9% (211/2,366) u skupini koja je primala placebo.

*Post-hoc* analizom utvrđeno je da je atorvastatin u dozi od 80 mg smanjio incidenciju ishemičnog moždanog udara (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%,  $p=0,01$ ) i povećao incidenciju hemoragičnog moždanog udara (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%,  $p=0,02$ ) u usporedbi s placebom.

- Rizik za pojavu hemoragičnog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su već prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli takav udar (7/45 za atorvastatin u usporedbi s 2/48 za placebo; HR 4,06; 95% CI, 0,84 - 19,57), dok je rizik za ishemični moždani udar bio podjednak za obje skupine (3/45 za atorvastatin u usporedbi s 2/48 za placebo; HR 1,64; 95% CI, 0,27 - 9,82).
- Rizik pojave hemoragičnog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su prije uključivanja u ispitivanje pretrpjeli lakunarni infarkt (20/708 za atorvastatin u usporedbi s 4/701 za placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), dok je rizik za ishemični moždani udar bio također manji u tih bolesnika (79/708 za atorvastatin u odnosu na 102/701 za placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57 - 1,02). Moguće je da je neto rizik za moždani udar povećan u bolesnika koji su već pretrpjeli lakunarni infarkt, a dobivaju atorvastatin u dozi od 80 mg/dan

Stopa smrtnosti zbog svih uzroka iznosila je 15,6% (7/45) za atorvastatin u usporedbi s 10,4% (5/48) za podskupinu bolesnika koji su prethodno pretrpjeli hemoragični moždani udar. Smrtnost od svih uzroka iznosila je 10,9% (77/708) za atorvastatin u usporedbi s 9,1% (64/701) za placebo u podskupini bolesnika koji su prethodno pretrpjeli lakunarni infarkt.

## **Perindopril**

### *Hipertenzija*

Perindopril djeluje pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj i teškoj. Snižava sistolički i dijastolički krvni tlak u ležećem i stojećem položaju.

Perindopril smanjuje otpor u perifernim krvnim žilama, čime se snizuje krvni tlak. Posljedica toga je pojačan protok krvi kroz periferne krvne žile, bez utjecaja na puls.

Protjecanje krvi kroz bubrege u pravilu se pojačava, pri čemu glomerularna filtracija (GFR) u pravilu ostaje nepromijenjena.

Antihipertenzivna je aktivnost najveća 4-6 sati nakon jednokratne doze, a održava se tijekom 24 sata: najniži učinak iznosi oko 87-100% vršnihučinaka.

Krvni se tlak brzo snižava. U bolesnika koji odgovaraju na liječenje, normalizacija se postiže unutar mjesec dana i održava se bez pojave tahifilaksije.

Nakon obustave liječenja ne javlja se povratni („rebound“) učinak.

Perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Potvrđeno je da perindopril u čovjeka djeluje vazodilatacijski. Poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje omjer medija:lumen malih arterija.

Kada se daje kao dopunsko liječenje u kombinaciji s tiazidskim diureticima, postiže se aditivni oblik sinergije. Kombinacijom ACE inhibitora i tiazida smanjuje se i rizik od hipokalijemije izazvane davanjem diuretika.

### *Zatajenje srca*

Perindopril smanjuje rad srca smanjenjem punjenja ("pre-load") i pražnjenja ("after-load") srca.

Klinička ispitivanja provedena na bolesnicima sa zatajenjem srca pokazala su:

- sniženje tlakova punjenja lijeve i desne klijetke,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa

U usporednim kliničkim ispitivanjima, prva primjena 2,5 mg perindoprila arginina u bolesnika s blagim ili umjerenim srčanim zatajenjem nije uzrokovalo značajnije smanjenje krvnog tlaka u usporedbi s placebom.

### *Bolesnici sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću*

Ispitivanje EUROPA bilo je multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 4 godine.

Dvanaest tisuća dvjesto osamnaest (12218) bolesnika starijih od 18 godina bilo je randomizirano na dobivanje perindopril tert-butilamina od 8 mg (što je ekvivalentno 10 mg perindoprilarginina) (n=6110) ili placebo (n=6108).

Bolesnici ispitivane populacije imali su dokazanu koronarnu arterijsku bolest bez dokazanih kliničkih znakova zatajivanja srca. Ukupno je 90% bolesnika prije preboljelo infarkt miokarda i/ili se podvrglo koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika ispitivani lijek dobila je uz uobičajenu terapiju koja je uključivala antitrombotične lijekove, hipolipemike i betablokatore.

Glavni kriterij djelotvornosti bio je sastavljen od kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog infarkta miokarda i/ili srčanog zastoja poslije kojeg je bolesnik uspješno oživljen. Liječenje perindoprilom u dozi od 8 mg jedanput na dan (što je ekvivalentno 10 mg perindoprilarginina) dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja u pogledu primarne krajnje točke od 1,9% (smanjenje relativnog rizika za 20%, 95% CI [9,4; 28,6] p< 0,001). U bolesnika sa infarktom miokarda i/ili revaskularizacijom u anamnezi u pogledu primarne krajnje točke zabilježeno je apsolutno smanjenje od 2,2%, što odgovara RRR-u od 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] p< 0,001) u usporedbi s placebom.

Prilikom randomizacije, 89,41% bolesnika liječenih hipolipemicima je primalo statine (89,02% u skupini liječenih perindoprilom te 89,80% u placebo skupini).

U podskupini bolesnika liječenih hipolipemicima iz kliničkog ispitivanja EUROPA, definiranoj u *post-hoc* analizi, dodavanje perindoprila hipolipemiku (n=3534) u usporedbi s dodavanje placebo hipolipemiku (n=3499) je pokazalo značajno smanjenje apsolutnog rizika od 1% (RRR 21,8%; 95% CI [0,634; 0,964] za kombinirani ishod koji se sastoji od kardiovaskularne smrtnosti, nefatalnog infarkta miokarda i srčanog zastoja poslije kojeg je bolesnik uspješno oživljen.

### *Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):*

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala

aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

### Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni Euvascora u djece.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Euvascora u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju koronarne arterijske bolesti srca, hipertenzije i povišenog kolesterola (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova, provedeno na zdravim dobrovoljcima, pokazalo je da istovremena primjena 40 mg atorvastatina, 10 mg perindoprilarginina i 10 mg amlodipina rezultirala s 23% povećanjem AUC atorvastatina koje nije klinički značajno. Maksimalna koncentracija perindoprila je povećana za oko 19%, ali nije bilo utjecaja na aktivni metabolit perindoprilat. Brzina i stupanj apsorpcije amlodipina primijenjenog istovremeno s atorvastatinom i perindoprilom se nije razlikovala od brzine i stupnja apsorpcije amlodipina primijenjenog samostalno.

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova, provedeno na zdravim dobrovoljcima, pokazalo je da istodobna primjena 40 mg atorvastatina, 10 mg perindoprilarginina i 100 mg acetilsalicilne kiseline povećava maksimalnu koncentraciju perindoprila za 32% ali bez utjecaja na aktivni metabolit perindoprilat. Farmakokinetičke interakcije nisu zabilježene za atorvastatin, acetilsalicilnu kiselinu niti za njihove metabolite

### ***Atorvastatin***

#### Apsorpcija

Atorvastatin se nakon peroralne primjene brzo apsorbira; maksimalne koncentracije u plazmi postižu se unutar jednog do dva sata. Stupanj apsorpcije raste razmjerno dozi atorvastatina. Nakon peroralne primjene, filmom obložene tablete atorvastatina pokazuju 95% do 99% biorasploživosti u usporedbi s peroralnom otopinom. Apsolutna biorasploživost atorvastatina iznosi oko 12%, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA-reduktaze iznosi oko 30%. Niska sistemska raspoloživost pripisuje se predsistemskom klirensu u mukozi gastrointestinalnog trakta i/ili metabolizmu prvoga prolaska kroz jetru.

#### Distribucija

Prosječni volumen distribucije atorvastatina je otprilike 381 L. Atorvastatin se veže na proteine plazme u postotku od  $\geq 98\%$ .

#### Biotransformacija

Atorvastatin se djelovanjem citokroma P450 3A4 metabolizira u orto- i parahidroksilirane derivate i različite proizvode  $\beta$ -oksidacije. Izuzev drugih puteva, ti se derivati dalje metaboliziraju glukuronidacijom. Inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksiliranim metabolitima u *in vitro* uvjetima ekvivalentna je inhibiciji atorvastatinom. Oko 70% inhibicijske aktivnosti za HMG-CoA reduktazu u krvi pripisuje se aktivnim metabolitima.

#### Eliminacija

Atorvastatin se prvenstveno uklanja putem žuči, nakon metabolizma u jetri i/ili izvan nje. Čini se, međutim, da lijek u znatnijoj mjeri ne podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji. Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije atorvastatina u plazmi čovjeka je oko 14 sati. Poluvijek biološkog učinka inhibicije HMG-CoA reduktaze iznosi oko 20 do 30 sati, zbog doprinosa aktivnih metabolita.

Atorvastatin je supstrat jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Plazmatska koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je viša u zdravim starijih ispitanika nego

u mlađih odraslih osoba, dok je učinak na lipide usporediv s onim u mlađoj populaciji bolesnika.

### *Spol*

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u žena se razlikuju od onih u muškaraca (žene: približno 20% viši  $C_{max}$  te približno 10% niži AUC). Te razlike nisu klinički značajne, niti postoje klinički značajne razlike u učinku na lipide kod žena i muškaraca.

### *Oštećena funkcija bubrega*

Bolest bubrega ne utječe na koncentraciju atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi, niti na njihove učinke na lipide.

### *Oštećena funkcija jetre*

Plazmatska koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je značajno povišena (približno 16 puta  $C_{max}$  i 11 puta AUC) u bolesnika s kroničnom bolesti jetre izazvanom alkoholom (Child-Pugh B).

### *SLOC1B1 polimorfizam*

Ulazak inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetru, uključujući atorvastatin, uključuje transportni protein OATP1B1. U bolesnika sa SLOC1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećanog izlaganja atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od nastanka rabdomiolize (vidjeti dio 4.4). Polimorfizam gena koji kodira transporter OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) povezuje se s 2,4-struko većem izlaganjem atorvastatinu (AUC) nego kod pojedinaca bez ove genotipske varijante (c.521TT). Također je u ovih bolesnika moguć genetički poremećaj unosa atorvastatina u jetru. Nisu poznate moguće posljedice na djelotvornost.

## ***Perindopril***

### Apsorpcija

Perindopril se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, a vršna se koncentracija postiže za 1 sat. Poluvrijeme perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

### Biotransformacija

Perindopril je predlijek. Oko 27% ukupne količine primjenjenog perindoprila pretvara se u djelatni metabolit perindoprilat. Osim djelatnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji nisu djelatni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvorba u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindoprilarginin se mora peroralno uzimati u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije jela.

### Linearnost

Dokazana je linearna farmakokinetika između doze perindoprila i njegove koncentracije u plazmi.

### Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 l/kg. Vežanje perindoprilata na proteine iznosi 20%, uglavnom na angiotenzin konvertirajući enzim, ali je ovisno o koncentraciji.

### Eliminacija

Perindoprilat se eliminira urinom, a poluvrijeme eliminacije nevezane frakcije je oko 17 sati, pa se stanje dinamičke ravnoteže postiže unutar 4 dana.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Eliminacija perindoprilata je sporija u starijih osoba i bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega.

### *Oštećena funkcija bubrega*

U bolesnika s insuficijencijom bubrega poželjno je prilagođavanje doze, ovisno o stupnju insuficijencije (klirens kreatinina).

Klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.

### *Bolesnici sa cirozom*

Kinetika perindoprila promijenjena je u bolesnika sa cirozom: jetreni klirens matične molekule je prepolovljen. No količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje te dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička ispitivanja nisu provedena s Euvascorom.

### ***Atorvastatin***

#### *Reproduktivna toksičnost i učinak na plodnost*

Postoje dokazi temeljem ispitivanja provedenih na životinjama da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija i fetusa. U štakora, kunića i pasa atorvastatin nije imao učinak na plodnost niti je pokazao teratogeno djelovanje. Međutim, pri dozama koje su bile toksične za ženke štakora i kunića, primijećena je toksičnost i za fetus. Primijećen je odgođeni razvoj mladunčadi štakora i smanjeno post-natalno preživljavanje kada su majke izlagane visokim dozama atorvastatina. U štakora postoje dokazi o placentarnom prolasku lijeka. U štakora su koncentracije atorvastatina u plazmi slične onima u mlijeku. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

#### *Karcinogeneza, mutogeneza*

Atorvastatin nije pokazao mutageni i klastogeni potencijal u 4 *in vitro* testa i 1 *in vivo* testu. Atorvastatin nije pokazao kancerogeno djelovanje u štakora, ali su visoke doze u miševa (koje su rezultirale u 6 - 11- strukoj AUC 0-24 h koja je postignuta u ljudi pri najvišim preporučenim dozama) pokazale pojavnost hepatocelularnog adenoma u mužjaka i hepatocelularnog karcinoma u ženki.

### ***Perindopril***

#### *Kronična toksičnost*

Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljni organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

#### *Reproduktivna toksičnost i učinak na plodnost*

Ispitivanja reproduktivne toksikologije (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu pokazala nikakav znak embriotoksičnosti ni teratogenosti. No pokazalo se da su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao skupina, imali neželjenih učinaka na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i prirodene promjene u glodavaca i kunića: uočena je pojava oštećenja bubrega te povećane perinatalna i postnatalna smrtnost. Nije bilo štetnog utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

#### *Karcinogeneza, mutogeneza*

Nije uočena mutagenost ni u ispitivanjima *in vitro* niti *in vivo*. U dugoročnim ispitivanjima nisu uočeni znaci kancerogenosti u štakora ni u miševa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### **Sadržaj kapsule**

Talk (E553b)

#### **Pelete atorvastatina**

- kalcijev karbonat (E170)
- hidroksipropilceluloza (E463)
- polisorbat 80 (E433)
- karmelozanatrij, umrežena (E468)
- šećerne kuglice (saharoza i kukuruzni škrob)



### **Pelete perindoprilarginina**

- hidroksipropilceluloza (E463)
- šećerne kuglice (saharoza i kukuruzni škrob)

### **Ovojnica kapsule**

#### **Euvascor 20/5 mg i 40/5 mg**

- titanijev dioksid (E 171)
- Brilljant plavo FCF – FD&C Plavo 1 (E133)
- želatina

#### **Euvascor 10/10 mg, 20/10 mg and 40/10 mg**

- titanijev dioksid (E 171)
- Brilljant plavo FCF – FD&C Plavo 1 (E133)
- željezov oksid žuti (E172)
- želatina

### **Sadržaj tinte:**

- šelak (E904)
- propilenglikol (E1520)
- jaka otopina amonijaka (E527)
- željezov oksid crni (E172)
- kalijev hidroksid (E525).

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

- 30 tvrdih kapsula u polipropilenskom spremniku sa zatvaračem od polietilena niske gustoće
- 90 (3x30) tvrdih kapsula u tri polipropilenska spremnika sa zatvaračem od polietilena niske gustoće
- 100 tvrdih kapsula u boci od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim zatvaračem

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Servier Pharma d.o.o.  
Tuškanova 37  
10000 Zagreb  
Hrvatska

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Euvascor 20 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-102763772  
Euvascor 40 mg/5 mg tvrde kapsule: HR-H-999048598  
Euvascor 20 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-086828629  
Euvascor 40 mg/10 mg tvrde kapsule: HR-H-944364143

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

07. ožujka 2018./-

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03. siječnja 2022.