

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Еуваскор 10 mg/5 mg, твърди капсули
[Еуваскор 20 mg/5 mg, твърди капсули]
[Еуваскор 40 mg/5 mg, твърди капсули]
[Еуваскор 10 mg/10 mg, твърди капсули]
[Еуваскор 20 mg/10 mg, твърди капсули]
[Еуваскор 40 mg/10 mg, твърди капсули]

Euvascor 10 mg/5 mg, hard capsules
[Euvascor 20 mg/5 mg, hard capsules]
[Euvascor 40 mg/5 mg, hard capsules]
[Euvascor 10 mg/10 mg, hard capsules]
[Euvascor 20 mg/10 mg, hard capsules]
[Euvascor 40 mg/10 mg, hard capsules]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 10,82 mg аторвастатин калциев трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*), еквивалентни на 10 mg аторвастатин (*atorvastatin*), 5 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентни на 3,395 mg периндоприл (*perindopril*)

[Всяка твърда капсула съдържа 21,64 mg аторвастатин калциев трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*), еквивалентни на 20 mg аторвастатин (*atorvastatin*), 5 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентни на 3,395 mg периндоприл (*perindopril*)]

[Всяка твърда капсула съдържа 43,28 mg аторвастатин калциев трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*), еквивалентни на 40 mg аторвастатин (*atorvastatin*), 5 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентни на 3,395 mg периндоприл (*perindopril*)]

[Всяка твърда капсула съдържа 10,82 mg аторвастатин калциев трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*), еквивалентни на 10 mg аторвастатин (*atorvastatin*), 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентни на 6,79 mg периндоприл (*perindopril*)]

[Всяка твърда капсула съдържа 21,64 mg аторвастатин калциев трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*), еквивалентни на 20 mg аторвастатин (*atorvastatin*), 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентни на 6,79 mg периндоприл (*perindopril*)]

[Всяка твърда капсула съдържа 43,28 mg аторвастатин калциев трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*), еквивалентни на 40 mg аторвастатин (*atorvastatin*), 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентни на 6,79 mg периндоприл (*perindopril*)]

Помощно вещество с известно действие: захароза (33,9 mg за Еуваскор 10/5 mg, 46,8 mg за Еуваскор 20/5 mg, 72,6 mg за Еуваскор 40/5 mg, 54,9 mg за Еуваскор 10/10 mg, 67,8 mg за Еуваскор 20/10 mg и 93,6 mg за Еуваскор 40/10 mg).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди

Еуваскор 10/5 mg: Твърди желатинови капсули размер 2 с черен отпечатан надпис „10 5“ върху светлосиния корпус и черен отпечатан надпис „S“ върху светлосинята капачка, съдържащи бели до леко белезникави сферични пелети.

Еуваскор 20/5 mg: Твърди желатинови капсули размер 2 с черен отпечатан надпис „20 5“ върху светлосиния корпус и черен отпечатан надпис „S“ върху синята капачка, съдържащи бели до леко белезникави сферични пелети.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20180212/12/14/11/13/189
Разрешение № B6/14176-5489-95
14. 04. 2021
Особрен №



Еуваскор 40/5 mg: Твърди желатинови капсули размер 2 с черен отпечатан надпис „40 5“ върху синия корпус и черен отпечатан надпис „S“ върху синята капачка, съдържащи бели до леко белезникави сферични пелети.

Еуваскор 10/10 mg: Твърди желатинови капсули размер 2 с черен отпечатан надпис „10 10“ върху светлозеления корпус и черен отпечатан надпис „S“ върху светлозелената капачка, съдържащи бели до леко белезникави сферични пелети.

Еуваскор 20/10 mg: Твърди желатинови капсули размер 2 с черен отпечатан надпис „20 10“ върху светлозеления корпус и черен отпечатан надпис „S“ върху зелената капачка, съдържащи бели до леко белезникави сферични пелети.

Еуваскор 40/10 mg: Твърди желатинови капсули размер 2 с черен отпечатан надпис „40 10“ върху зеления корпус и черен отпечатан надпис „S“ върху зелената капачка, съдържащи бели до леко белезникави сферични пелети.

Размер 2 твърди желатинови капсули са с дължина ориентировъчно 18 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Еуваскор е показан като заместителна терапия като част от лечението на сърдечносъдовия риск (вж. точка 5.1) при възрастни пациенти, които са контролирани добре с аторвастатин и периндоприл, прилагани едновременно в същата дозировка, но като отделни продукти.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Обичайната случай дозировка е една капсула веднъж дневно.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начално лечение.

При необходимост от промяна на дозировката трябва да се извърши титриране на дозите на компонентите поотделно.

По време на лечението с Еуваскор пациентите трябва да продължат да спазват стандартната диета, намаляваща нивото на холестерола.

Едновременно прилагане с други лекарствени продукти

При пациенти, приемащи типранавир, ритонавир, телапневир или циклоспорин едновременно с Еуваскор, дозата на аторвастатин в Еуваскор не трябва да надвишава 10 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

При пациенти, приемащи антивирусни средства за лечение на хепатит С, съдържащи боцепревир, елбасвир/ гразопревир или летермовир за профилактика на цитомегаловирусна инфекция едновременно с Еуваскор, дозата на аторвастатин в Еуваскор не трябва да надвишава 20 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

Употребата на Еуваскор не се препоръчва при пациенти приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Пациенти с бъбречно увреждане

Еуваскор може да се прилага при пациенти с креатининов клирънс ≥ 60 ml/min, и не е подходящ за пациенти с креатининов клирънс < 60 ml/min. При тези пациенти се препоръчва титриране на дозите на индивидуалните компоненти поотделно (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Пациентите в напреднала възраст могат да се лекуват с Еуваскор съобразно бъбречната им функция (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане



При пациентите с чернодробно увреждане, прилагането на Еуваскор трябва да става с повишено внимание. Еуваскор е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Еуваскор при деца и подрастващи не са установени. Липсват данни. Поради това, употребата при деца и подрастващи не се препоръчва.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетката Еуваскор трябва да се приема като еднократна доза, веднъж дневно сутрин преди хранене. Капсулите не трябва да се дъвчат или чупят.

4.3. Противопоказания

- свръхчувствителност към активните вещества или към други АСЕ инхибитори (инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим), или към статин, или към някое от помощните вещества в този лекарствен продукт, изброени в точка 6.1;
- активна чернодробна болест или трайно, с неустановена причина повишаване на серумните трансаминази превишаващо 3 пъти горната граница на нормата;
- по време на бременност, кърмене и при жени с детороден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6);
- едновременна употреба с антивирусни средства за лечение на хепатит С глекапревир/пибрентасвир;
- анамнеза за ангиоедем, свързана с лечение с АСЕ инхибитори в миналото;
- наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- съвместното прилагане с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- едновременната употреба със сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5);
- екстракорпорално лечение, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5);
- значителна двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на бъбречната артерия при един функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

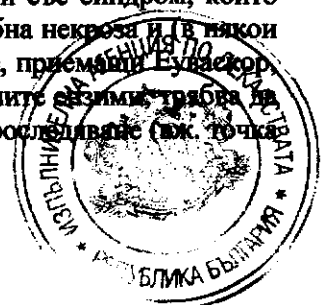
4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специалните предупреждения и предпазни мерки, свързани с аторвастатин и периндоприл, се отнасят и за Еуваскор.

Ефекти върху черния дроб

Поради наличието на компонента аторвастатин в Еуваскор, трябва периодично да се извършват функционални чернодробни изследвания. На пациенти, при които се развият някакви признаци или симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция, трябва да се направят функционални чернодробни изследвания. Пациенти, които развият повишено ниво на трансаминазите, трябва да се проследяват до отзвучаване на нарушението. При персистиращо повишаване на трансаминазите, което е 3 пъти над горните граници на нормата (ГГН), трябва да се намали дозата на аторвастатина чрез използване на отделните компоненти или се препоръчва аторвастатинът да се изключи (вж. точки 4.8).

В редки случаи АСЕ инхибиторите, като например периндоприл, са свързани със синдром, който започва като холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (в някои случаи) смърт. Механизмът на този синдром все още е неизвестен. Пациентите, приемателни Еуваскор, които развият жълтеница или забележимо повишаване на нивата на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на продукта и да им се предостави подходящо медицинско проследяване (вж. точка 4.8).



Като се има предвид ефекта на аторвастатин и периндоприл, Еуваскор е противопоказан при пациенти с активна чернодробна болест или трайно повишаване на серумните трансминази надвишаващи 3 пъти горната граница на нормата с неустановена причина (вж. точка 4.3). При пациенти с чернодробно увреждане и при пациенти, които употребяват значително количество алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване, прилагането на Еуваскор трябва да става с повишено внимание. При необходимост от промяна на дозировката трябва да се извърши титриране на дозите на компонентите поотделно.

Ефекти върху скелетната мускулатура

Аторвастатинът, подобно на другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, може в редки случаи да засегне скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза – потенциално животозастрашаващо състояние, което се характеризира с подчертано повишени нива на креатин киназата (КК) (> 10 пъти ГГН), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

В случаи, в които преди започване на лечението са идентифицирани предразполагащи фактори за рабдомиолиза, т.е.:

- нарушена бъбречна функция
 - хипотиреоидизъм
 - лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения
 - анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат в миналото
 - анамнеза за чернодробно заболяване в миналото и/или при данни за консумация на значително количество алкохол
 - при пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години) трябва да се има предвид нуждата от измерване на КК, като се отчита наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза
 - при вероятност от поява на повишени плазмени нива, като например взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2)
- рискът от лечението трябва да се преценява в зависимост от възможната полза и се препоръчва клинично мониториране.

Ако преди започване на лечението нивата на КК са значително повишени (> 5 пъти над ГГН), лечението не трябва да започва.

Измерване на креатин киназата

Креатин киназата (КК) не трябва да се измерва след тежки физически натоварвания или при наличието на други реални причини за повишаване на КК, тъй като това води до затруднено интерпретиране. Ако нивата на КК са значително повишени на изходно ниво (> 5 пъти над ГГН), нивата трябва да се измерят отново 5-7 дни по-късно за потвърждаване на резултатите.

По време на лечение

- Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават за мускулни болки, крампи или слабост, особено ако са съпроводени с общо неразположение или повишена температура, или ако мускулните признаци и симптоми продължават след прекратяване на приема на Еуваскор.
- При поява на такива симптоми по време на лечение с Еуваскор, при тях трябва да се измерят нивата на КК. Ако се установи, че нивата са значително повишени (> 5 пъти над ГГН), лечението трябва да бъде спряно.
- Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори нивата на КК да са повишени до ≤ 5 x ГГН, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.
- Ако симптомите отзвучат и нивата на КК се възстановят до нормата, тогава може да се мисли за повторно започване на лечението с аторвастатин или за включване на алтернативен статин в най-ниска доза и при внимателно мониториране.
- Еуваскор трябва да бъде спряно незабавно при поява на клинично значимо повишаване на нивата на КК (> 10 x ГГН), или ако се диагностицира или подозира наличието на рабдомиолиза.

Едновременно лечение с други лекарствени продукти



Поради наличието на аторвастатин като компонент, рискът от рабдомиолиза се повишава при съвместно прилагане на Еуваскор с определени лекарствени продукти, които могат да повишават плазмените концентрации на аторвастатина, като например мощните инхибитори на СУР3А4 или транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавердин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и HIV протеазни инхибитори, включващи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и т.н.). Рискът от миопатия може да се повиши при едновременната употреба на гемфиброзил и други производни на фибратната киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (боцепревив, телапревив, елбасвир/гразопревив), еритромицин, ниацин или ецетимиб. При възможност, вместо тези лекарствени продукти трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.

В случаите, когато се налага едновременно прилагане на тези лекарствени продукти с Еуваскор, трябва внимателно да се преценят ползите и рисковете от едновременното лечение. При пациенти, които получават лекарствени продукти, повишаващи плазмените концентрации на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза на аторвастатина, следователно трябва да се обмисли титриране към по-ниска доза на отделните компоненти. В допълнение, в случаи на мощни инхибитори на СУР3А4 трябва да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатина и подходящо клинично мониториране на въпросните пациенти (вж. точка 4.5).

Аторвастатин не трябва да се прилага едновременно с форми за системно приложение на фузидиевата киселина или до 7 дни след спиране на лечението с фузидиева киселина. При пациенти, при които се приема, че системното приложение на фузидиева киселина е от съществено значение, лечението със статин трябва да бъде спряно през целия период на лечението с фузидиева киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои смъртни случаи) при пациенти, приемащи комбинация от фузидиева киселина и статини (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да търсят съвет от лекар, ако почувстват някакви симптоми на мускулна слабост, болка или напрежение в мускулите.

Лечението със статин може да започне отново седем дни след последната доза от фузидиевата киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно приложение на фузидиева киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно прилагане на Еуваскор и фузидиева киселина трябва да се обсъди индивидуално за всеки отделен случай и при много внимателно медицинско наблюдение.

Имуномедирана некротизираща миопатия

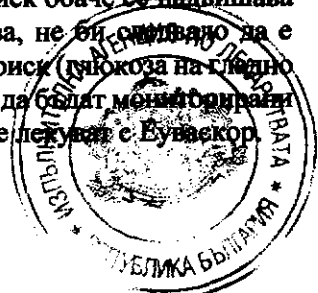
В много редки случаи се съобщава за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на лечение или след лечение с някои статини. Клинично ИМНМ се характеризира с упорита пароксизмална мускулна слабост и повишени нива на серумната креатин киназа, които се задържат въпреки спиране на лечението със статини.

Интерстициална белодробна болест

При някои статини в изключително редки случаи се съобщава за интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.8). Клиничните прояви може да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако се подозира, че даден пациент е развил интерстициална белодробна болест, лечението с Еуваскор трябва да бъде прекратено и да се обмисли преминаване на лечение само с периндоприл.

Захарен диабет

Някои доказателства сочат, че статините, като клас съединения, повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти с висок риск от бъдещ диабет, може да предизвикат такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагане на формално антидиабетно лечение. Този риск обаче се надвишава от намаляването на съдовия риск под действието на статините и поради това, не би следвало да е причина за спиране на лечението с Еуваскор. Пациентите, при които има такъв риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат мониторираны както клинично, така и биохимично съгласно националните указания, когато се лекуват с Еуваскор.



При пациентите с диабет, лекувани с перорални противодиабетни средства или инсулин, трябва внимателно да се наблюдава гликемичният контрол през първия месец от лечението с лекарства, съдържащи АСЕ инхибитори, като например Еуваскор (вж. точка 4.5).

Хипотония

АСЕ инхибиторите, като например периндоприл, може да причинят понижаване на кръвното налягане. При пациенти с неусложнена хипертония рядко се наблюдава симптоматична хипотония, която е вероятно да възникне при хиповолемични пациенти, напр. вследствие на диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане, или при такива с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност с или без свързана бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. Вероятността това да се случи е по-голяма при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, което съответства на използването на по-високи дози от бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушение на бъбречната функция. При пациентите с повишен риск от симптоматична хипотония е необходимо внимателно наблюдение при започване на лечението и при корекция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.8). Подобни съображения са в сила и за пациентите, които страдат от исхемично сърдечно или мозъчносъдово заболяване, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да причини миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент.

При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и ако е необходимо, да получи интравенозна инфузия с разтвор на натриев хлорид 9 mg/mL (0,9%). Преходният хипотоничен отговор не е противопоказание за по-нататъшни дози, които обикновено могат да се прилагат без затруднения, след като кръвното налягане се повиши след увеличаване на обема.

При някои пациенти с конгестивна (застойна) сърдечна недостатъчност с нормално или ниско кръвно налягане, под действието на периндоприл може да настъпи допълнителното понижаване на системното кръвно налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за спиране на лечението. Ако хипотонията се прояви симптоматично, може да е необходимо намаляване на дозата чрез прилагане на отделните компоненти или прекратяване на лечението с Еуваскор.

Стеноза на аортната и митралната клапа/хипертрофична кардиомиопатия

Както и при останалите лекарства, съдържащи АСЕ инхибитор, като периндоприл, при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящия кръвоток от лявата камера, като при аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия, Еуваскор трябва да се прилага с повишено внимание.

Бъбречна трансплантация

Липсва опит от прилагането на периндоприл или Еуваскор при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

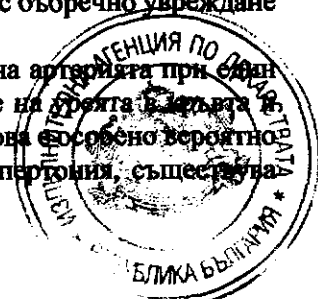
Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, при пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори (вж. т.4.3). Лечението с диуретик може да е допринасящ фактор. Загуба на бъбречна функция може да се появи дори при минимални промени в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Бъбречно увреждане

Еуваскор може да се прилага при пациенти с креатининов клирънс ≥ 60 ml/min и не е подходящ за пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min) и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min). При тези пациенти се препоръчва титриране на дозите на индивидуалните компоненти поотделно. Обичайното медицинско наблюдение на нивата на калия и креатинина е част от нормалната медицинска практика при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, се наблюдава увеличение на нивата на серумния креатинин, което обикновено е обратимо при спиране на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.



Някои хипертонични пациенти без видимо предишно съществуващо бъбречно съдово заболяване развиват повишение на кръвната урея и серумния креатинин – обикновено слабо и преходно – особено при съвместното прилагане на периндоприл и диуретик. Това е по-вероятно да възникне при пациенти с вече съществуващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата чрез използване на отделните компонентни и/или спирането на диуретика и/или на Еуваскор.

Ефектът от комбинацията с Еуваскор не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Дозата на Еуваскор трябва да е съобразена с препоръките за дозиране на индивидуалните компоненти, приемани поотделно.

Пациенти на хемодиализа

За анафилактични реакции се съобщава при пациенти, подложени на диализа с високодебитни мембрани и лекувани съвместно с ACE инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани, или на антихипертонично средство от друг клас.

Свърхчувствителност/ангиоедем

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с ACE инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Той може да се появи във всеки момент в хода на лечението. В такива случаи Еуваскор трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо наблюдение, което да продължи до пълното изчезване на симптомите. В случаите, в които подуването е ограничено и засяга само лицето и устните, състоянието преминава обикновено без лечение, въпреки че за облекчаване на симптомите е от полза приемането на антихистамини.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. Когато е засегнат езикът, глотисът или ларинксът, което вероятно може да причини запушване на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи спешно лечение. Това може да включва прилагане на адреналин и/или поддържане на дихателните пътища на пациента. Пациентът трябва да остане под пряко лекарско наблюдение до пълно и окончателно преминаване на симптомите.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с ACE инхибитори, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем при приемане на Еуваскор (вж. точка 4.3).

При пациенти, лекувани с ACE инхибитори, в редки случаи се съобщава за интестинален ангиоедем. Оплакванията при тези пациенти включват болки в корема (със или без гадене и повръщане); в някои случаи не е установен предшестваш ангиоедем на лицето и нивата на C-1 естеразата са били нормални. Този вид ангиоедем е бил диагностициран чрез процедури, които включват СТ или ултразвуково изследване на корема, или при хирургична операция, като симптомите са отзвучали след спиране на приема на ACE инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи Еуваскор, които се оплакват от коремни болки.

Едновременната употреба на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано, поради повишен риск от ангиоедем (вж. т.4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Едновременната употреба на други NEP инхибитори (напр.рацекадотрил) и ACE инхибитори може също да повишат риска от ангиоедем (вж.т.4.5). Поради това е необходимо да се направи внимателна оценка полза-риск преди да се започне лечение с NEP инхибитори (напр.рацекадотрил) при пациенти, лекувани с периндоприл.

Съвместно прилагане на инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)

При пациентите, които приемат съвместно инхибитори на mTOR (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус), може да има повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, със или без нарушено дишане) (вж. точка 4.5).

Анафилактични реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза)

В редки случаи, пациенти, получаващи ACE инхибитори като периндоприл, по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза) с декстранов сулфат, са получавали



животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Такива реакции са били избягвани чрез временно спиране на лечението с АСЕ инхибитора преди всяка афереза.

Анафилактоидни реакции по време на десенситизация

Пациенти, приемащи лекарства, съдържащи АСЕ инхибитори като Еуваскор, по време на десенситизиращо лечение (напр. с отрова от хименоптера) са получавали анафилактоидни реакции. При същите пациенти тези реакции са били предотвратявани чрез временното спиране на АСЕ инхибиторите, но са се появявали отново при непреднамерено повторно прилагане.

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

При пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, рядко се наблюдава неутропения. Необходимо е изключително голямо внимание при прилагане на Еуваскор при пациенти с колагенно съдови заболявания, имunosупресивно лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от подобни усложняващи фактори, особено ако е налице и съществуващо от преди нарушение на бъбречната функция. При тези пациенти понякога се развиват сериозни инфекции, които в някои отделни случаи не са се повлиявали от интензивна антибиотична терапия. Ако Еуваскор се прилага при такива пациенти, препоръчително е периодично да се проследява броят на белите кръвни клетки и пациентите да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви признаци на инфекция (напр. възпалено гърло, висока температура).

Раса

АСЕ инхибиторите причиняват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при останалите.

Еуваскор, който съдържа АСЕ инхибитора периндоприл, може да е по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи хора, отколкото при останалите, вероятно поради по-голямата честота на нискоренинови състояния в популацията на чернокожите хипертоници.

Кашлица

Съобщава се за кашлица при употребата на АСЕ инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, упорита и преминава след спиране на лечението. Причинената от АСЕ инхибитори кашлица трябва да се включи в диференциалната диагноза на кашлица при пациенти, лекувани с Еуваскор.

Хирургични операции/анестезия

При пациентите, подложени на тежка хирургична операция или анестезия с вещества, причиняващи хипотония, Еуваскор може да блокира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Лечението трябва да се спре един ден преди операцията. Ако възникне хипотония, за която се смята, че е породена от този механизъм, може да бъде коригирана чрез увеличаване на обема.

Хиперкалиемия

Наблюдавано е повишаване на серумните нива на калия при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл. Рисковите фактори за развитие на хипокалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и съвместното прилагане на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или такива пациенти, които приемат други медикаменти, свързани с повишаването на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримоксазол, наричан също и триметоприм/сулфаметоксазол). При пациенти с увредена бъбречна функция употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако няма достатъчно прилагане на посочените по-горе средства заедно с Еуваскор е било преценено за уместно, те трябва да се използват внимателно при често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).



Комбинация с литий

Комбинацията на литий с медикаменти, съдържащи периндоприл, като например Еуваскор, не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Има доказателства, че за едновременната употреба на ACE инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен увеличава риска от хипотония, хиперкалиемия и влошава бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Затова не се препоръчва двойно блокиране на RAAS чрез комбинация от ACE инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или с алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че лечението с двойно блокиране е абсолютно задължително, то трябва да се извършва само под наблюдение на специалист и да включва често и внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

При пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват едновременно ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

Първичен алдостеронизъм:

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм обикновено не реагират на антихипертонични лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Затова използването на този продукт не е препоръчително.

Помощни вещества

Поради съдържането на захароза, пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат Еуваскор.

Ниво на натрий

Еуваскор съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за една капсула, което по същество означава, че не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Еуваскор с други лекарства, въпреки че са проведени проучвания поотделно върху аторвастатин и периндоприл. Резултатите от тези проучвания са представени по-долу.

Клиничните изпитвания показват, че двойното блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) чрез комбинация от ACE инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или с алискирен е свързана с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), отколкото използването само на едно средство с действие върху RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, предизвикващи хиперкалиемия

Някои лекарства или терапевтични класове могат да повишат честотата на поява на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, НСПВС, хепарини, имunosупресивни средства като циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинацията с тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия.



Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3)

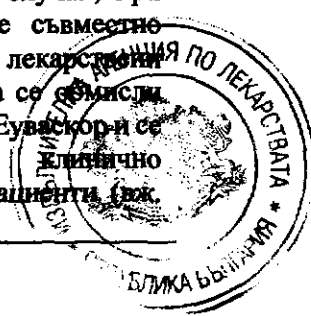
Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Периндоприл	Алискирен	При пациенти със захарен диабет или нарушена бъбречна функция, нараства рискът от хиперкалиемия, влошаването на бъбречната функция и сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност (вж. точка 4.3).
	Екстракорпорални лечения	Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.
	Сакубитрил/валсартан	Едновременната употреба на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин и АСЕ може да повиши риска от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза периндоприл. Лечението с периндоприл не трябва да започва преди да са изминали 36 часа след приемане на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Аторвастатин Глекапревир/пибрентасвир Едновременното лечение с Еуваскор е противопоказано поради повишен риск от миопатия.



Едновременната употреба не е препоръчителна (вж. точка 4.4)

Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Аторвастатин	Мощни СУР3А4 инхибитори	<p>Аторвастатинът се метаболизира от цитохром Р450 3А4 (СУР3А4) и е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1В1 (organic anion-transporting polypeptide 1В1, (OATP1В1) и 1В3 (OATP1В3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1В1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (Multi-drug resistance protein 1, MDR1) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж.точка 5.2).</p> <p>Едновременната употреба на лекарствени продукти, които са инхибитори на СУР3А4 или на транспортните протеини може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши при съвместното прилагане на аторвастатин с други лекарствени продукти, които имат потенциал да индуцират миопатия, като производни на фибратната киселина и ецетимиб (вж. точка 4.4).</p> <p>Установено е, че мощните инхибитори на СУР3А4 водят до изразено повишаване на концентрациите на аторвастатина. Едновременното прилагане на мощни инхибитори на СУР3А4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни лекарства, използвани за лечението на HCV (напр. елбасвир/гразопрезвир) и HIV протеазни инхибитори, включващи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, и т.н.) заедно с Еуваскор трябва да се избягва, ако е възможно. В случаи, при които не може да се избегне съвместно прилагане на посочените лекарствени продукти с Еуваскор, трябва да се предписва по-ниска доза на аторвастатин в Еуваскор и се препоръчва подходящо клинично мониториране на въпросните пациенти (вж. Таблица 1).</p>



Инхибитори на резистентния протеин на рак на гърдата (Breast Cancer Resistant Protein – BCRP)

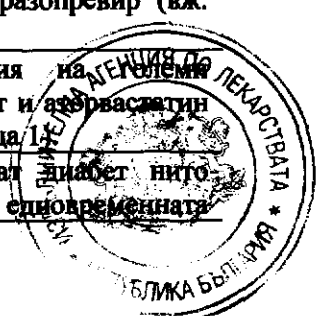
Едновременната употреба на продукти, които са инхибитори на резистентния протеин на рак на гърдата (напр. елбасвир и гразопревир) може да доведе до увеличаване на плазмените концентрации на аторвастатин и до увеличаване на риска от миопатия; поради това трябва да се обмисли промяна в дозата на аторвастатин в зависимост от предписаната доза. Едновременната употреба на елбасвир и на гразопревир с аторвастатин повишава плазмените концентрации на аторвастатин 1,9 пъти (вж. Таблица 1); поради това дозата на аторвастатин в Еуваскор не трябва да надвишава 20 mg дневно при пациенти, които провеждат едновременно лечение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир (вж. точки 4.2 и 4.4).

Грейпфрут или сок от грейпфрут

Едновременната консумация на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не се препоръчва (вж. Таблица 1).

Периндоприл Алискирен

При пациенти, които нямат диабет нито нарушена бъбречна функция, едновременната



	употреба на Еуваскор и алискирен не се препоръчва поради нарастване на риска от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и повишаване на сърдечносъдовата заболяемост и смъртност.
Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)	При пациентите, които приемат едновременно и ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), може да има повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4)
Съвместно лечение с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери	В литературата има съобщения, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с терминално органно увреждане, едновременното лечение с АСЕ инхибитор, като например периндоприл (който се съдържа в Еуваскор) и ангиотензин-рецепторен блокери, е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелното прилагане на едни лекарствен продукт, повлияващ системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойното блокиране (например, чрез комбиниране на АСЕ инхибитор с ангиотензин II рецепторен антагонист) трябва да се ограничи само до индивидуално определени случаи при внимателно мониториране на бъбречната функция, нивата на калия и кръвното налягане.
Естрамустин	Риск от повишаване на нежеланите лекарствени реакции, като например ангионевротичен оток (ангиоедем).
Литий	Съобщава се за обратимо повишаване на серумната концентрация и токсичността на лития при едновременното прилагане на литий с АСЕ инхибитори. Употребата на Еуваскор с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е необходима, трябва да се провежда внимателно мониториране на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).
Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид, еплеренон, спиронолактон), калиеви соли	Известно е, че посочените лекарства индуцират хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с увредена бъбречна функция (адитивни хиперкалиемични ефекти). Комбинацията на Еуваскор с горепосочените лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако въпреки това съществуват показания за съвместно прилагане, медикаментите трябва да се използват внимателно и често наблюдение на серумния калий и креатинин.



Едновременна употреба, която изисква специално внимание

Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Аторвастатин	Умерени инхибитори на СYP3A4	Умерените инхибитори на СYP3A4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да доведат до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатина (вж. Таблица 1). Повишен риск от миопатия е наблюдаван при употреба на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания за взаимодействия оценяващи ефекта на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че и амиодаронът, и верапамилът инхибират активността на СYP3A4 и съвместното прилагане на аторвастатин може да има за резултат повишена експозиция на аторвастатин. Поради това, трябва да се обмисли по-ниска максимална доза на аторвастатиновия компонент в Еуваскор и се препоръчва подходящо клинично мониториране на пациенти, при които се прилага съвместно с умерени инхибитори на СYP3A4. Подходящото клинично мониториране се препоръчва след започване на лечението или след корекция на дозата на инхибитора.
	СYP3A4 индуктори	Едновременната употреба на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A (напр. ефавиренц, рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до различни по големина намалявания на плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Поради механизма на двойно взаимодействие на рифампицин (индукция на цитохром P450 3A и инхибиране на хепатоцитния поеман транспортер OATP1B1), се препоръчва едновременното прилагане на Еуваскор с рифампицин, тъй като по-късното прилагане на аторвастатин спрямо прилагането на рифампицин е свързано със статистически значимо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Ефектът на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизвестен и в случай на невъзможност да се избегне съвместното прилагане, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на ефикасността.



Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
	Дигоксин	При едновременно прилагане на многократни дози от дигоксин и 10 mg аторвастатин се установява леко повишаване на стационарната концентрация на дигоксина (вж. Таблица 2). Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат мониторираны по подходящ начин.
	Езетимиб	Самостоятелната употребата на езетимиб е свързана с мускулни събития, включително рабдомиолиза. Рискът от такива събития може следователно да се повиши при съвместно прилагане на езетимиб и Еуваскор. При тези пациенти се препоръчва подходящото клинично мониториране.
	Фузидиева киселина	Подобно на другите статини, събития, засягащи мускулите, включително рабдомиолиза, се съобщават в постмаркетинговия опит с аторвастатин и фузидиева киселина при едновременното им прилагане. Механизмът на това взаимодействие е неизвестен. Едновременното прилагане на Еуваскор и фузидиева киселина не се препоръчва, трябва да се обмисли промяна на лечението при пациента - преминаване на периндоприл като самостоятелен компонент, ако е необходимо спиране на лечението с Еуваскор. Лечението със статин може да започне отново 7 дни след последната доза от фузидиевата киселина.
	Гемфиброзил/производни на фибратната киселина	Самостоятелната употребата на фибрати в някои случаи е свързана със засягащи мускулите събития, включително рабдомиолиза (вж. Таблица 1). Рискът от такива събития може да се повиши при едновременното прилагане на производни на фибратната киселина с аторвастатин. В случай на невъзможност да се избегне съвместното прилагане, трябва да се използва най-ниската доза на Еуваскор, достатъчна за постигане на терапевтичните цели, и пациентите трябва да бъдат проследявани по подходящ начин (вж. точка 4.4).



Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Инхибитори транспортерите	на	<p>Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин, летермовир) могат да повишат системната експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибиране на чернодробните поемащи транспортери върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизвестен. В случай на невъзможност да се избегне съвместното прилагане, препоръчват се намаляване на дозата и клинично мониториране по отношение на ефикасността (вж. Таблица 1).</p> <p>Употребата на Еуваскор не се препоръчва при пациенти, приемащи едновременно летермовир с циклоспорин (вж. точка 4.4).</p>
Варфарин		<p>В условията на клинични изпитвания върху пациенти, които получават хронично лечение с варфарин, едновременното прилагане на аторвастатин 80 mg дневно, заедно с варфарин причинява леко намаляване с около 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни от началото на прилагане, но то се връща в границите на нормата до 15 дни след започване на лечението с аторвастатин. Въпреки много редките случаи на съобщения за клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, при пациенти, които приемат кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на лечението с Еуваскор и след това да се следи достатъчно често в ранните етапи на лечението, за да се гарантира, че няма да настъпят значими промени в протромбиновото време. След като се документира, че протромбиновото време е стабилно, мониторирането на протромбиновото време може да става през интервалите, които обичайно се препоръчват при пациенти на лечение с кумаринови антикоагуланти. При промяна на дозата или спиране на аторвастатина, като компонент в Еуваскор, трябва да се повтори същата процедура. Лечението с аторвастатин не е свързано с кръвоизливи или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.</p>



Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Периндоприл	Антидиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства)	Епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното прилагане на ACE инхибитори и антидиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да засили ефекта на намаляване на глюкозата в кръвта и риск от хипогликемия. Оказва се, че настъпването на това явление е по-вероятно през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция.
	Баклофен	Повишен антихипертоничен ефект. Наблюдавайте кръвното налягане и при необходимост коригирайте дозата на антихипертоничния медикамент.
	Калий несъхраняващи диуретици	При пациентите, приемащи диуретици, и особено при такива с изчерпани обемни и/или солеви резерви, след започване на терапията с ACE инхибитор може да настъпи прекомерно намаляване на кръвното налягане. Възможността за настъпване на хипотонични ефекти може да бъде намалена чрез спиране на диуретика, чрез повишаване на обема или солевия прием преди започване на лечението с ниски и прогресивно повишаващи се дози периндоприл.
	Рацекадотрил	Известно е, че ACE инхибиторите (например периндоприл) може да причинят ангиоедем. Възможно е този риск да е повишен при едновременното му прилагане с рацекадотрил (лекарство, използвано при остра диария).
	mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)	При пациентите, които провеждат едновременно лечение с mTOR инхибитори, може да има повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).



Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
	Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС) (включително ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/ден)	При едновременно прилагане на АСЕ инхибитори с нестероидни противовъзпалителни лекарства (например ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителна схема на дозиране, инхибитори на COX-2 и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертензивния ефект. Съвместното прилагане на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност от остра бъбречна недостатъчност и повишаване на нивата на серумния калий, особено при пациенти с предварително съществуваща влошена бъбречна функция. Комбинацията от Еуваскор и НСПВС трябва да се прилага внимателно, особено при хората в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се помисли за наблюдение на бъбречната функция след започване на едновременното лечение, а след това – периодично.

Едновременна употреба, която трябва да се има предвид:

Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Аторвастатин	Колхицин	Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействие с аторвастатин и колхицин, се съобщава за случаи на миопатия при едновременно прилагане на аторвастатин с колхицин, поради което е необходимо повишено внимание при предписването на аторвастатин заедно с колхицин.
	Колестипол	Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са били пониски (с около 25%) при съвместно прилагане на колестипол с аторвастатин. Обаче ефектите върху липидите са били по-големи при съвместно прилагане на аторвастатин с колестипол, отколкото при самостоятелно прилагане на някой от двата продукта.
	Перорални противозачатъчни	Едновременното прилагане на аторвастатин с перорални противозачатъчни води до повишаване на плазмените концентрации на норетиндрона и етинил естрадиола (вж. Таблица 2).



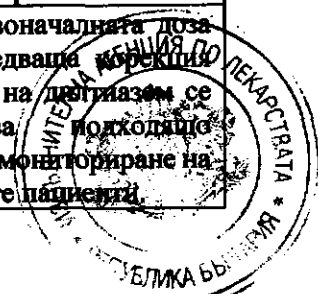
Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Периндоприл	Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)	Повишен риск от ангиоедем поради намалена активност на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) под действието на глиптина при пациенти, приемащи едновременно и АСЕ инхибитор.
	Симпатомиметици	Симпатомиметиците може да намалят антихипертоничния ефект на АСЕ инхибиторите.
	Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици	Съвместното прилагане на някои анестезиологични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да има за резултат допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).
	Злато	Рядко се съобщава за нитритонидни реакции (симптомите им включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, лекувани с инжекционни форми на злато (натриев ауротиомалат), и едновременно прилагано лечение с АСЕ инхибитори, включително периндоприл.
	Антихипертензивни средства и вазодилататори	Едновременното прилагане на тези средства може да засили хипотоничните ефекти на Еуваскор. Едновременното прилагане с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Таблица 1. Ефекти на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

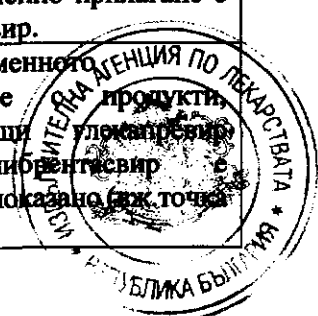
Едновременно прилагани лекарствени продукти и схеми на дозиране	Аторвастатин		
	Доза	Промена в AUC [§]	Клинични препоръки*
Типранавир 500 mg два пъти дневно/Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg в ден 1, 10 mg в ден 20	↑ 9,4 пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с аторвастатин, не надвишавайте 10 mg аторвастатин дневно. При тези пациенти се препоръчва клинично мониториране.
Телапревир 750 mg, на 8h, 10 дни	20 mg, еднократна доза	↑ 7,9 пъти	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg, веднъж дневно за 28 дни	↑ 8,7 пъти	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg, веднъж дневно за 4 дни	↑ 5,9 пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение аторвастатин, препоръчват



Едновременно прилагани лекарствени продукти и схеми на дозиране	Аторвастатин		
	Доза	Промени в AUC*	Клинични препоръки [#]
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg, веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4 пъти	поддържащи дози на аторвастатина. При дози на аторвастатин, които надвишават 20 mg, на пациентите се препоръчва клинично мониториране.
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/Ритонавир (300 mg два пъти дневно от ден 5-7, с повишаване на 400 mg два пъти дневно на ден 8), в дни 4-18, 30 минути след прилагане на дозата от аторвастатин	40 mg, веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,9 пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатина. При дози на аторвастатин, които надвишават 40 mg, на пациентите се препоръчва клинично мониториране.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg, веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,3 пъти	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg, еднократна доза	↑ 3,3 пъти	
Фосампренавир 700 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,5 пъти	
Фосампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,3 пъти	
Летермовир 480 mg веднъж дневно, 10 дни	20 mg еднократна доза	↑ 3,29 пъти	Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава 20 mg на ден докато трае едновременното приемане с продукти, съдържащи летелмовир.
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно за 28 дни	↑ 1,7 пъти [^]	Няма особени препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 ml, веднъж дневно*	40 mg, еднократна доза	↑ 37 %	Едновременната консумация на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не се препоръчва.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	↑ 51 % [^]	След първоначалната доза или последваща корекция на дозата на дилтиазем се препоръчва подходящо клинично мониториране на въпросните пациенти.



Едновременно прилагани лекарствени продукти и схеми на дозиране	Аторвастатин		
	Доза	Промена в AUC*	Клинични препоръки*
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	↑ 33 % [^]	При тези пациенти се препоръчва по-ниска максимална доза и клинично мониториране.
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, еднократна доза	↑ 18 %	Няма особени препоръки.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg, веднъж дневно за 4 седмици	↓ с по-малко от 1 % [^]	Няма особени препоръки.
Колестипол 10 g два пъти дневно, 24 седмици	40 mg веднъж дневно за 8 седмици	0,74**	Няма специфични препоръки
Антиацидна суспензия на магнезиев и алуминиев хидроксида, 30 ml четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg, веднъж дневно за 4 седмици	↓ 35 % [^]	Няма особени препоръки.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	↓ 41 %	Няма особени препоръки.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложение)	40 mg, еднократна доза	↑ 30 %	В случай на невъзможност да се избегне едновременното прилагане, препоръчва се едновременно прилагане на аторвастатин и рифампицин с клинично мониториране.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (с разделен прием на дозите)	40 mg, еднократна доза	↓ 80 %	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	↑ 35 %	При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и клинично мониториране.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	↑ 3 %	При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и клинично мониториране.
Боцепревир 800 mg, три пъти дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	↑ 2,3 пъти	При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и клинично мониториране. Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg в периода на едновременно прилагане с боцепревир.
Глеапревир 400 mg веднъж дневно/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	↑ 8,3 пъти	Едновременното прилагане на продукти, съдържащи глеапревир или пибрентасвир е противопоказано (жж точка 4.3).



Едновременно прилагани лекарствени продукти и схеми на дозиране	Аторвастатин		
	Доза	Промени в AUC*	Клинични препоръки [#]
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/ Гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg, еднократна доза	↑ 1,95 пъти	Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg по време на едновременното приемане с продукти, съдържащи елбасвир и гразопревир

- OD= веднъж дневно, SD = еднократна доза, BID = два пъти дневно, QID = четири пъти дневно, TID = три пъти дневно
- Повишаването е отбелязано с „↑“, понижаването с „↓“
- * Данните, представени като x-пъти промяна представляват просто съотношение между едновременно приложение и самостоятелно приложение на аторвастатин (т.е., 1 път = липса на промяна). Данните, представени като промяна в % представляват процентна (%) разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е., 0 % път = липса на промяна).
- [#] Вижте точка 4.4 и 4.5 за клиничното значение.
- Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Консумацията на чаша от 240 ml сок от грейпфрут също води до намаляване с 20,4 % на AUC на активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 литра дневно в продължение на 5 дни) повишават 2,5 пъти AUC на аторвастатин и AUC на активните метаболити (аторвастатин и метаболитите му).
- **Съотношение базирано на еднократен прием 8-16ч след дозата.
- ^ Тотална еквивалентна аторвастатинова активност

Таблица 2. Ефекти на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно прилаганите лекарствени продукти



Схема на дозиране на аторвастатин	Едновременно прилаган лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Промена в AUC ^a	Клинични препоръки
80 mg, веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин, 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	↑ 15 %	Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат мониториранни по подходящ начин.
40 mg, веднъж дневно за 22 дни	Перорални противозачатъчни, веднъж дневно, 2 месеца - Норетиндрон, 1 mg - Етинил естрадиол 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Няма особени препоръки.
80 mg, веднъж дневно за 15 дни	*Феназон, 600 mg, еднократна доза	↑ 3 %	Няма особени препоръки.
10 mg, еднократна доза	Типранавир 500 mg два пъти дневно/Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 7 дни	Липсват промени	Няма особени препоръки.
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фосампренавир 1400 mg, два пъти дневно, 14 дни	↓ 27 %	Няма особени препоръки.
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фосампренавир 700 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	Липсват промени	Няма особени препоръки.

- OD= веднъж дневно, SD = еднократна доза, BID = два пъти дневно
- Повишаването е отбелязано с „↑“, понижаването с „↓“
- * Данните, представени като промяна в % представляват процентна (%) разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е., 0 % път = липса на промяна).
- *Едновременното прилагане на многократни дози от аторвастатин и феназон показва липса на ефект или незначителен ефект върху клирънса на феназона.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходяща контрацепция по време на лечението с Еуваскор (вж. точка 4.3).

Бременност

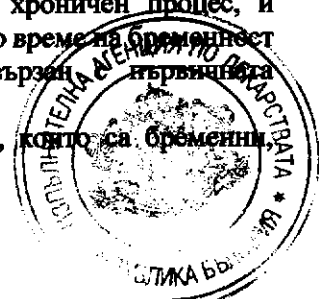
На базата на съществуващите данни за индивидуалните компоненти, както е описано по-долу, Еуваскор е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Аторвастатин

Безопасността при бременни жени не е установена. Липсват данни от клинични изпитвания от употребата на аторвастатин при бременни жени. В редки случаи са получавани съобщения за вродени малформации след интраутеринна експозиция на HMG-CoA редуказни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да доведе до намалени фетални нива на мевалонат, който е прекурсор в биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес, и обикновено спирането на липидопонижаващите лекарствени продукти по време на бременност би трябвало съвсем слабо да повлияе на дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

По тези причини, аторвастатинът не трябва да се прилага при жени, които са бременни, планират да забременеят или подозират, че са бременни.



Периндоприл

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не дават възможност да се достигне до заключение. Не може обаче да се изключи малко повишаване на риска. Пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за прилагане по време на бременността. При диагностициране на бременност лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и ако е подходящо, да започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на лечение с ACE инхибитори през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

По тези причини употребата на ACE инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността. Прилагането на ACE инхибитори е противопоказано през 2-ия и 3-ия триместър на бременността.

Ако експозицията на ACE инхибитор е настъпила от втория триместър на бременността, препоръчват се ултразвукови прегледи за изследване на бъбречната функция и черепа. Кърмачета, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за откриване на хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

На базата на съществуващите данни за индивидуалните компоненти, както е описано по-долу, Еуваскор е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Аторвастатин

Не е известно дали аторвастатин и метаболитите му се екскретират в кърмата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатина и активните му метаболити са били подобни като тези в кърмата (вж. точка 5.3). Поради потенциал за сериозни нежелани реакции, жените, които приемат аторвастатин, не трябва да кърмят своите кърмачета. Аторвастатин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Периндоприл

Поради липса на информация относно употребата на периндоприл в периода на кърмене, периндоприл не се препоръчва и се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено кърмаче.

Фертилитет

Липсват клиничните данни относно фертилитета при употребата на Еуваскор.

Аторвастатин

Проучванията при животни с аторвастатин не показват ефекти върху мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

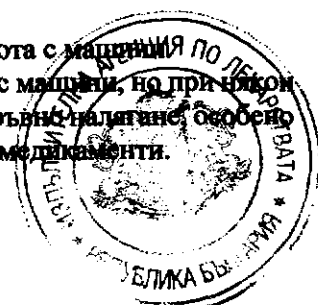
Периндоприл

Няма влияние върху репродуктивната способност и фертилитета.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефектите на Еуваскор върху способността за шофиране и работа с машини.

- Аторвастатинът повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.
- Периндоприлът не влияе пряко върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти може да възникнат индивидуални реакции, свързани с ниското кръвно налягане, особено в началото на лечението или при комбинации с други антихипертензивни медикаменти.



В резултат от това, при пациентите, приемащи Еуваскор, способността за шофиране или работа с машини може да се наруши.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила:

Най-често съобщаваните нежелани реакции при аторвастатин и периндоприл, прилагани поотделно, включват: назофарингит, свръхчувствителност, хипергликемия, замайване, главоболие, дисгеузия, парестезия, зрителни нарушения, тинитус, световъртеж, хипотония, фаринголарингеална болка, епистаксис, кашлица, диспнея, гадене, повръщане, абдоминална болка, в долната и горната част на корема, диспепсия, диария, констипация, флатуленция, обрив, сърбеж, подуване на ставите, болки в крайниците, артралгия, мускулни спазми, миалгия, болки в гърба, астения, анормални чернодробни функционални изследвания, повишена креатин киназа в кръвта.

Таблица със списък на нежеланите реакции:

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечение с аторвастатин и периндоприл, или прилагани поотделно, и са разделени според класификацията по органи и по системи на MedDRA и разпределени в следните категории по честоти, при спазване на следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA Клас	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Аторвастатин	Периндоприл
Инфекции и инфестации	Назофарингит	Чести	-
	Ринит	-	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	Редки	Много редки
	Левкопения/неутропения (вж.точка 4.4)	-	Много редки
	Еозинофилия	-	Нечести*
	Агранулоцитоза/панцитопения (вж.точка 4.4)	-	Много редки
	Хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6PDH (вж. точка 4.4)	-	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Чести	-
	Анафилаксия	Много редки	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Чести	-
	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести	Нечести*
	Хипонатриемия	-	Нечести*
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на лечението (вж. точка 4.4)	-	Нечести*
	Анорексия	Нечести	-
Психични нарушения	Безсъние	Нечести	-
	Промяна в настроението	-	Нечести
	Нарушения на съня	-	Нечести
	Кошмарни сънища	Нечести	-
	Състояние на обърканост	-	Много редки



Системо- органен клас по MedDRA Клас	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Аторвастати н	Периндопри л
Нарушения на нервната система	Сънливост	-	Нечести*
	Замайване	Нечести	Чести
	Главоболие	Чести	Чести
	Дисгеузия	Нечести	Чести
	Синкоп	-	Нечести*
	Хипоастезия	Нечести	-
	Парестезия	Нечести	Чести
	Периферна невропатия	Редки	-
	Мозъчен инсулт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Амнезия	Нечести	-
Нарушения на очите	Нарушение на зрението	Редки	Чести
	Замъглено виждане	Нечести	-
Нарушения на ухото лабиринта	Тинитус	Нечести	Чести
	Световъртеж	-	Чести
	Загуба на слуха	Много редки	-
Сърдечни нарушения	Миокарден инфаркт, вероятно вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Стенокардия	-	Много редки
	Аритмия	-	Много редки
	Тахикардия	-	Нечести*
	Палпитации	-	Нечести*
Съдови нарушения	Хипотония (и свързаните с нея ефекти)	-	Чести
	Васкулит	-	Нечести*
	Феномен на Рейно	-	С неизвестна честота
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Фаринголарингеална болка	Чести	-
	Епистаксис	Чести	-
	Кашлица	-	Чести
	Диспнея	-	Чести
	Бронхоспазъм	-	Нечести
	Еозинофилна пневмония	-	Много редки
	Гадене	Чести	Чести
	Повръщане	Нечести	Чести



Системо- органен клас по MedDRA Клас Стомашно- чревни нарушения	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Аторвастати н	Периндопри л
Стомашно- чревни нарушения	Абдоминална болка, в долната и горната част на корема	Нечести	Чести
	Диспепсия	Чести	Чести
	Диария	Чести	Чести
	Констипация (запек)	Чести	Чести
	Сухота в устата	-	Нечести
	Панкреатит	Нечести	Много редки
	Оригване	Нечести	-
	Флатуленция	Чести	-
	Хепатобилнари и нарушения	Цитолитичен или холестатичен хепатит (вж. точка 4.4)	Нечести
Холестаза		Редки	-
Чернодробна недостатъчност		Много редки	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Нечести	Чести
	Сърбеж	Нечести	Чести
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Нечести
	Хиперхидроза	-	Нечести
	Влошаване на псориазис	-	Редки*
	Алоpecia	Нечести	-
	Ангиоедем (вж. точка 4.4)	Редки	Нечести
	Пемфигоид	-	Нечести*
	Синдром на Стивънс- Джонсън	Редки	-
	Реакция на фоточувствителност	-	Нечести*
	Токсична епидермална некролиза	Редки	-
	Еритема мултиформе	Редки	Много редки
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Оток на ставите	Чести	-
	Болки в крайниците	Чести	-
	Артралгия	Чести	Нечести*
	Мускулни спазми	Чести	Чести
	Миалгия	Чести	Нечести*
	Болки в гърба	Чести	-
	Болки в шията	Нечести	-
	Умора на мускулите	Нечести	-
	Миопатия	Редки	-
	Миозит	Редки	-
	Рабдомиолиза	Редки	-



Системо- органен клас по MedDRA Клас	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Аторвастати н	Периндопри л
	Разкъсване на мускулите	Редки	-
	Тендинопатия, понякога усложнена с руптура	Редки	-
	Лупусоподобен синдром	Много редки	-
	Имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)	С неизвестна честота	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност	-	Нечести
	Остро бъбречно увреждане	-	Много редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	-	Нечести
	Гинекомастия	Много редки	-
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Нечести	Чести
	Умора	Нечести	-
	Болки в гръдния кош	Нечести	Нечести*
	Общо неразположение	Нечести	Нечести*
	Периферен оток	Нечести	Нечести*
	Фебрилитет	Нечести	Нечести*
Изследвания	Повишена урея в кръвта	-	Нечести*
	Повишен креатинин в кръвта	-	Нечести*
	Повишени чернодробни ензими	-	Редки
	Повишен билирубин в кръвта	-	Редки
	Понижен хемоглобин и понижен хематокрит (вж. точка 4.4)	-	Много редки
	Повишаване на телесното тегло	Нечести	-
	Бели кръвни клетки в урината	Нечести	-
	Аномални чернодробни функционални изследвания	Чести	-
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Чести	-
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	-	Нечести*

*Честота на нежелани събития от спонтанни доклади, изчислена при клиничните изпитвания



Както и при останалите HMG-CoA редуктазни инхибитори, при пациенти, получаващи аторвастатин, се съобщава за повишени серумни трансминази. Промените са били обикновено леки, преходни и не са налагали спиране на лечението. Клинично значими (> 3 пъти над горната граница на нормата) повишения на серумните трансминази са настъпили при 0,8 % от пациентите, приемащи аторвастатин. При всички пациенти повишаванията са били свързани с дозата и са били обратими, точка 4.4).

Повишение на серумни нива на креатин киназата (КК) с над 3 пъти от горната граница на нормата са наблюдавани при 2,5 % от пациентите на аторвастатин, което съответства на това при други HMG-CoA редуктазни инхибитори, съгласно данни от клинични изпитвания. Нива, които са над 10 пъти повече от нормалната горна граница, са наблюдавани при 0,4 % от лекуваните с аторвастатин пациенти (вж. точка 4.4).

Следните нежелани реакции са съобщавани при употребата на някои статини:

- сексуална дисфункция
- депресия
- изключително редки случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.4)
- захарен диабет: Честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза в кръвта на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, индекс на телесната маса BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Съобщени са случаи на Синдром на неправилна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH) при употребата на други ACE инхибитори. SIADH може да се счита като много рядко, но възможно усложнение, свързано с лечение с ACE инхибитор, включително с периндоприл.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.: +359 2 8903 417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Няма информация относно предозиране на Еуваскор при хора.

Аторвастатин:

Симптоми и овладяването им

Няма специфично лечение за предозиране на аторвастатин. В случай на предозиране пациентът трябва да се лекува симптоматично и да му се назначат общоукрепващи мерки според нуждите му. Трябва да се направят функционални изследвания на черния дроб и да се следят нивата на КК. Поради високата степен на свързване на аторвастатина с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да доведе до съществено повишаване на клирънса на аторвастатина.

Периндоприл:

Симптоми:



Симптомите, свързани с предозиране на АСЕ инхибитори, могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентиляция, тахикардия, палпитации, брадикардия, замайване, тревожност и кашлица.

Овладяване:

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %). Ако възникне хипотония, пациентът трябва да се постави в положение за шокова терапия. Ако е възможно, може да се обмисли и лечение чрез инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Периндоприлът може да се отстрани от общата циркулация чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). За неподатлива на лечение брадикардия е показано прилагане на пейсмейкър (кардиостимулатор). Трябва постоянно да се наблюдават жизнените показатели и концентрациите на електролити и креатинин в серума.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства, HMG CoA редуктазни инхибитори, други комбинации, АТС код: C10BX15

Механизмът на действие и фармакодинамични ефекти

Аторвастатин

Аторвастатинът е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата - скоростоопределящия ензим, отговарящ за конверсията на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А в мевалонат, който е прекурсор на стеролите, включително и на холестерола. Глицериновите и холестеролът в черния дроб са вградени в липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се освобождават в плазмата, за да се доставят до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират предимно чрез рецептори с висок афинитет към LDL (LDL-рецептор).

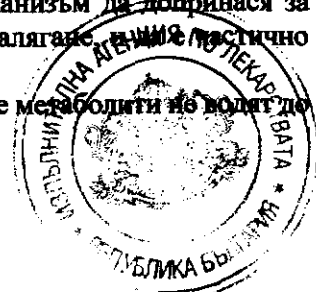
Аторвастатинът намалява плазмения холестерол и серумните концентрации на липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващия биосинтез на холестерола в черния дроб и повишава броя на чернодробните LDL-рецептори по повърхността на клетките, с което усилва поемането и катаболизма на LDL.

Аторвастатинът намалява образуването на LDL и броя на частиците LDL. Аторвастатинът предизвиква мощно и устойчиво повишаване на активността на LDL рецепторите, което е неразделно свързано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL-частици. Аторвастатинът е ефективен за намаляване на LDL-C при пациенти, които са с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия - популация, която обичайно не отговаря на лечението с липидопонижаващи лекарствени продукти.

Периндоприл

Периндоприлът е инхибитор на ензима, който преобразува ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертиращ ензим АСЕ). Конвертиращият ензим - или киназа - представлява екзопептидаза, която позволява преобразуване на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II и също така причинява разграждане на вазодилатора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на ангиотензин II в плазмата, което стимулира активността на плазмения ренин (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на освобождаването на ренин) и намалява отделянето на алдостерон. Тъй като АСЕ деактивира брадикинина, инхибирането на АСЕ също така води до увеличаване на активността на циркулиращите и локалните системи каликреин-кинин (което активира простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за действието на АСЕ инхибиторите, състоящо се в понижаване на кръвното налягане, и частично свързан с някои техни нежелани реакции (напр. кашлица).

Периндоприл действа чрез активния си метаболит периндоприлат. Останалите метаболити не водят до инхибиране на активността на АСЕ *in vitro*.



Сърдечна недостатъчност:

Периндоприлът намалява работата на сърцето чрез намаляване на преднатоварването и следнатоварването.

Клинична ефикасност и безопасност:

Еуваскор не е проучван за заболяемост и смъртност.

Аторвастатин

Установено е, че аторвастатинът намалява концентрацията на общия-С (30 % - 46 %), LDL-С (41 % - 61 %), аполипопротеин В (34 % - 50 %) и на триглицеридите (14 % - 33 %), като едновременно води до променливо повишаване на HDL-С и на аполипопротеин А1 в условията на проучване за зависимостта на отговора от дозата. Тези резултати са еднакви при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително и при пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Доказано е, че намаляването на общ-С, LDL-С и аполипопротеин В намалява риска от сърдечносъдови събития и сърдечносъдовата смъртност.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В многоцентрово 8-седмично открито състрадателно проучване с оптимална фаза на продължение на проучването с различно времетраене, са включени 335 пациенти, като 89 от тях са пациенти с идентифицирана хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Сред посочените 89 пациенти, средното процентно намаляване на LDL-С е приблизително 20 %. Аторвастатинът е прилаган в дози от 80 mg дневно.

Атеросклероза

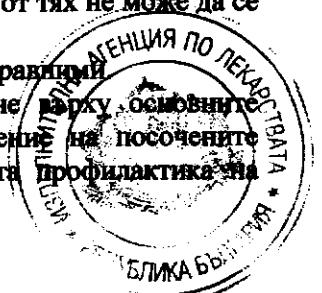
В проучването „Премахване на атеросклерозата чрез агресивно намаляване на липидите“ (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) (REVERSAL), са оценени ефектите на интензивното намаляване на липидите с аторвастатин 80 mg и на стандартно по степен намаляване с правастатин 40 mg върху коронарната атеросклероза чрез използване на вътресъдова ехография (IVUS) по време на ангиография при пациенти с коронарна болест на сърцето (КБС). При това рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, контролирано клинично изпитване, IVUS е извършвана преди започване на лечението и 18 месеца след това при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) е липсвала прогресия на атеросклерозата.

Медианата на процентното изменение на тотален обем на атеромата (главни критерии за крайна оценка в проучването) спрямо момента преди започване на лечението е била -0,4 % (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7 % (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). При сравняване с правастатин, ефектите на аторвастатин са статистически значими (p=0,02). В това проучване не е изследван ефектът от интензивно липидопонижаване върху сърдечносъдовите критерии за крайна оценка (напр. нужда от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт и коронарна смърт).

В групата на аторвастатин LDL-С е намалял до средно 2,04 mmol/L \pm 0,8 mmol/L (78,9 mg/dL \pm 30 mg/dL) спрямо 3,89 mmol/L \pm 0,7 mmol/L (150 mg/dl \pm 28 mg/dL) към момента преди започване на лечението, а в групата на правастатин LDL-С е намалял до средно 2,85 mmol/L \pm 0,7 mmol/L (110 mg/dL \pm 26 mg/dL) спрямо 3,89 mmol/L \pm 0,7 mmol/L (150 mg/dl \pm 26 mg/dL) в момента преди започване на лечението (p<0,0001). Аторвастатин води и до статистически значимо намаляване на средните стойности на ТС (общия холестерол) с 34,1 % (правастатин: -18,4 %, p<0,0001), на средните нива на TG (триглицеридите) с 20 % (правастатин: -6,8 %, p<0,0009) и на средните стойности на аполипопротеин В с 39,1 % (правастатин: -22,0 %, p<0,0001). Аторвастатинът води на повишаване на средните стойности на HDL-С с 2,9 % (правастатин: +5,6 %, p=НС). CRP е намалял средно с 36,4 % в групата на аторвастатин в сравнение с намаляването му с 5,2 % в групата на правастатин (p<0,0001).

Резултатите от проучването са получени при ниво на дозата 80 mg. Поради това, от тях не може да се екстраполират данни за по-ниските нива на дозата.

Профилите на безопасност и поносимост при двете терапевтични групи са били сравними. В това проучване не е изследван ефектът от интензивно липидопонижаване върху основните сърдечносъдови критерии за крайна оценка. Поради това, клиничното значение на посочените резултати от образни изследвания по отношение на първичната и вторичната профилактика на сърдечносъдовите събития е неизвестно.



Остър коронарен синдром

В проучването MIRACL аторвастатин 80 mg е оценен при 3 086 пациенти (аторвастатин n=1 538; плацебо n=1 548) с остър коронарен синдром (МИ без Q-вълна или нестабилна стенокардия). Лечението е започвало по време на острата фаза след прием в болница и е продължавало 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg/ден повишава времето до настъпване на комбиниран главен критерий за крайна оценка, който по дефиниция е смърт по всякаква причина, нефатален МИ, реанимиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за миокардна исхемия, която налага хоспитализация, което показва намаляване на риска с 16 % (p=0,048). Резултатът се дължи предимно на намаляване до 26 % на рехоспитализациите при ангина пекторис с данни за миокардна исхемия (p=0,018). Другите второстепенни критерии за крайна оценка сами по себе си не са достигнали статистическа значимост (като цяло: плацебо: 22,2 %, аторвастатин: 22,4 %).

Профилът на безопасност на аторвастатин в проучването MIRACL съответства на описаното в точка 4.8.

Профилактика на сърдечносъдовата болест

Ефектът на аторвастатин по отношение на фаталната и нефатална коронарна болест на сърцето е оценен чрез рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване – Англоскандинавско изпитване за кардиологични резултати – липидопонижаващото рамо (ASCOT-LLA). Пациентите са били с хипертония, на възраст 40-79 години, без предходен миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива на триглицеридите (TC) $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dL). При всички пациенти е имало най-малко 3 от предварително определените сърдечносъдови рискови фактори: мъжки пол, възраст ≥ 55 години, тютюнопушене, диабет, анамнеза за коронарна болест на сърцето при роднина от първа степен, TC:HDL-C > 6, периферна съдова болест, левокамерна хипертрофия, предшестващо мозъчносъдово събитие, специфични аномалии в ЕКГ, протеинурия/албуминурия. Преценено е, че не всички включени пациенти са с висок риск от първо сърдечносъдово събитие.

Пациентите са получавали антихипертолично лечение (или схема на базата на амлодипин или на базата на атенолол) заедно с аторвастатин 10 mg дневно (n=5 168) или плацебо (n=5 137).

Ефектите по отношение на намаляването на абсолютния и на относителния риск са следните:

Събитие	Намаление на относителния риск (%)	Брой събития (аторвастатин спрямо плацебо)	Намаляване на абсолютния риск ¹ (%)	p-стойност
Фатална КБС плюс нефатален МИ	36 %	100 спрямо 154	1,1 %	0,0005
Общ брой на сърдечносъдовите събития и процедурите за ревакуларизация	20 %	389 спрямо 483	1,9 %	0,0008
Общ брой коронарни събития	29 %	178 спрямо 247	1,4 %	0,0006

¹На база разликата в необработените данни за честота на събитията, настъпващи през период на проследяване с медиана на продължителността 3,3 години.

КБС - коронарна болест на сърцето; МИ - миокарден инфаркт.

Липсва статистически значимо намаляване при общата смъртност и сърдечносъдовата смъртност (185 спрямо 212 събития, p=0,17 и 74 спрямо 82 събития (p=0,51). При анализа на подгрупи по пол (81 % мъже, 19 % жени) ползотворен ефект е наблюдаван при мъжете, но не е могъл да бъде установен при жените, вероятно поради ниската честота на събитията в подгрупата на жените. Общата смъртност и сърдечносъдовата смъртност са били числено по-високи при пациентите от женски пол (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но без статистическа значимост. Съществувало е значително терапевтично взаимодействие с терапията към момента преди започване на лечението в изпитването. По отношение на главния критерий за крайна оценка (фатална КБС плюс нефатален МИ) е налице статистически

значимо намаляване от аторвастатин при пациентите, лекувани с амлодипин (HR (съотношение на риска 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), но не и при лекуваните с атенолол (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

В условията на post-hoc анализ, една подгрупа от пациентите, рандомизирани на лечение със схема на базата на амлодипин, са лекувани с периндоприл заедно с аторвастатин ($n=1\ 950$) или плацебо ($n=1\ 926$).

Общият риск от КБС [нефатален МИ (включително безсимптомен) + фатална КБС] е намалял с 42 % (95 %ДИ [0,396;0,837]). Заедно с това е установено статистически значимо намаляване от 46 % на риска от сърдечносъдова смъртност (95 %ДИ [0,344; 0,854]), намаляване от 40 % на съставния критерий от сърдечносъдова смъртност + МИ + мозъчен инсулт (95 %ДИ [0,461; 0,779]) и намаляване от 36 % на съставния общ критерий от КБС + фатален и нефатален мозъчен инсулт (95 %ДИ [0,490; 0,846]), намаляване от 32 % на общия брой коронарни събития (95 %ДИ [0,516;0,883]) и намаляване от 29 % на всички причини за смъртност (95 %ДИ (0,555; 0,915;)).

Ефектът на аторвастатин по отношение на фаталната и нефатална сърдечносъдова болест също е оценен чрез рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване Колаборационно изпитване на аторвастатин при диабет (CARDS) при пациенти с диабет тип 2, възраст 40-75 години, без анамнеза за предходно сърдечносъдово заболяване и с LDL-C \leq 4,14 mmol/L (160 mg/dL) и TG \leq 6,78 mmol/L (600 mg/dL). При всички пациенти е имало най-малко 1 от следните рискови фактори: хипертония, настоящо тютюнопушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са били лекувани или с аторвастатин 10 mg дневно ($n=1\ 428$) или с плацебо ($n=1\ 410$) при медиана на проследяването 3,9 години.

Ефектите по отношение на намаляването на абсолютния и на относителния риск са следните:

Събитие	Намаление на относителния риск (%)	Брой събития (аторвастатин спрямо плацебо)	Намаляване на абсолютния риск ¹ (%)	p-стойност
Големите сърдечносъдови събития (фатален и нефатален ОМИ, безсимптомен МИ, смърт от остра КБС, нестабилна стенокардия, САВГ, РТСА, реваascularизация, мозъчен инсулт)	37 %	83 спрямо 127	3,2 %	0,0010
МИ (фатален и нефатален ОМИ, безсимптомен МИ)	42 %	38 спрямо 64	1,9 %	0,0070
Мозъчни инсулти (фатални и нефатални)	48 %	21 спрямо 39	1,3 %	0,0163

¹На база разликата в необработените данни за честота на събитията, настъпващи през период на проследяване с медиана на продължителността 3,9 години.

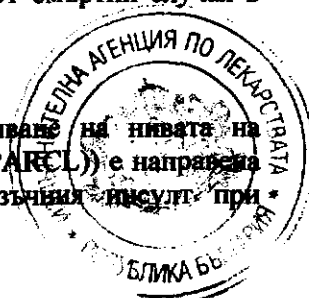
ОМИ = остър миокарден инфаркт; САВГ = присаждане на байпас на коронарна артерия; КБС = коронарна болест на сърцето;

МИ = миокарден инфаркт; РТСА = перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

Не са били установени доказателства за разлики в ефекта от лечението на базата на пол, възраст или нива на LDL-C преди започване на лечението при пациентите. Наблюдавана е благоприятна тенденция по отношение на смъртността (82 смъртни случая в плацебо групата спрямо 61 смъртни случая в групата на аторвастатин, $p=0,0592$).

Повторен мозъчен инсулт

В проучването „Профилактика на мозъчния инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола“ (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)) е направена оценка на ефекта на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху мозъчния инсулт при



4731 пациенти, които са имали мозъчен инсулт или преходен исхемичен пристъп (ПИП) през последните 6 месеца без анамнеза за коронарна болест на сърцето (КБС). Пациентите са били 60 % от мъжки пол, на възраст 21-92 години (средна възраст 63 години) и със средно ниво на LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l) към момента на започване на лечението. Средната стойност на LDL-C е била 73 mg/dl (1,9 mmol/l) по време на лечението с аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) по време на лечението с плацебо. Медианата на проследяване е била 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg намалява риска според главния критерий за крайна оценка, представляващ фатален или нефатален мозъчен инсулт, с 15 % (HR 0,85; 95 % ДИ [0,72; 1,00]; $p=0,05$ или 0,84; 95 % ДИ [0,71; 0,99]; $p=0,03$ след стандартизиране за фактори към момента на започване на лечението) в сравнение с плацебо. Смъртността по всички причини е била 9,1 % (216/2,365) за аторвастатин, спрямо 8,9 % (211/2,366) при плацебо.

В условията на post-hoc анализ аторвастатин 80 mg води до намаляване на честотата на исхемичния мозъчен инсулт (218/2,365; 9,2 % спрямо 274/2,366, 11,6 %, $p=0,01$) и до повишаване на честотата на хеморагичния мозъчен инсулт (55/2,365; 2,3 % спрямо 33/2,366; 1,4 %, $p=0,02$) в сравнение с плацебо.

• Рискът от хеморагичен инсулт е нараснал при пациентите, които са се включили в изпитването след предходен хеморагичен инсулт (7/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 4,06; 95 % ДИ [0,84; 19,57]) и рискът от исхемичен мозъчен инсулт е бил сходен при двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95 % ДИ [0,27; 9,82]).

• Рискът от хеморагичен инсулт се е увеличил при пациентите, включили се в поручването след предходен лакунарен инфаркт (20/708 при аторвастатин спрямо 4/701 при плацебо; HR 4,99; 95 % ДИ [1,71; 14,61]), но от друга страна, наред с това рискът от исхемичен мозъчен инсулт при тези пациенти е намалял (79/708 при аторвастатин спрямо 102/701 при плацебо; HR 0,76; 95 % ДИ [0,57; 1,02]). Възможно е нетният (резултантният) риск от мозъчен инсулт да нараства при пациенти с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg/ден.

Смъртността по всички причини е била 15,6 % (7/45) при аторвастатин спрямо 10,4 % (5/48) за плацебо в подгрупата от пациенти с предходен хеморагичен инсулт. Смъртността по всички причини е била 10,9 % (77/708) при аторвастатин спрямо 9,1 % (64/701) при плацебо в подгрупата от пациенти с предходен лакунарен инфаркт.

Периндоприл

Хипертония

Периндоприлът е активен при всички степени на хипертония: лека, умерена, тежка; наблюдава се намаляване на систоличното и на диастоличното кръвно налягане както в легнало, така и в изправено положение.

Периндоприлът намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на кръвното налягане. Като последица от това, периферният кръвоток се повишава, без това да оказва ефект върху сърдечната честота.

По правило се повишава и бъбречния кръвоток, а скоростта на гломерулна филтрация (GFR) обикновено е непроменена.

Антихипертоничната активност след еднократна доза е максимална между 4-ия и 6-ия час и се поддържа в продължение на 24 часа: ефектите при най-ниските нива са около 87-100 % от ефекта при пиковите концентрации.

Понижено кръвно налягане настъпва бързо. При пациенти, които отговарят на лечението, нормализираното се постига след един месец и се поддържа без тахифилаксия.

Продължителността на лечението не води до „рибаунд“ (рикоширащ) ефект.

Периндоприлът намалява левокамерната хипертрофия.

Потвърдено, че при хора периндоприлът показва вазодилаторни свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява съотношението медия/лумен в малките артерии.

Адвантното лечение с тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм. Комбинацията от ACE инхибитор с тиазиден диуретик намалява и риска от хипокалиемия, индуцирана от диуретичното лечение.

Сърдечна недостатъчност

Периндоприлът намалява работата на сърцето чрез намаляване на преднатоварването следнатоварването.

Проучванията при пациенти със сърдечна недостатъчност са установили следното:



- намаляване на левокамерното и деснокамерното налягане при пълнене,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- повишен минутен сърдечен обем и повишен сърдечен индекс.

В условията на сравнителни проучвания, първото прилагане на 2,5 mg периндоприл аргинин при пациенти с лека до умерена сърдечна недостатъчност не е било свързано с никакви значителни намалявания на кръвното налягане в сравнение с плацебо

Пациенти със стабилна коронарна болест

Проучването EUROPA е многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване с продължителност от 4 години.

Дванадесет хиляди и двеста и осемнадесет (12 218) пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани на 8 mg периндоприл *tert*-бутиламин (еквивалентен на 10 mg периндоприл аргинин) (n=6 110) или на плацебо (n=6 108).

Популацията, участваща в проучването е имала доказана коронарна болест, без данни за клинични признаци на сърдечна недостатъчност. Като цяло, 90 % от пациентите са имали предшестващ миокарден инфаркт и/или предшестваща коронарна реваскуларизация. Повечето от пациентите са получавали проучвания медикамент в допълнение към конвенционалното лечение, включващо тромбоцитни инхибитори (инхибитори на тромбоцитната агрегация), липидопонижаващи средства и бета-блокери.

Основният критерий за ефикасност е сборен от сърдечносъдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна реанимация. Лечението с 8 mg периндоприл *tert*-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) веднъж дневно има за резултат статистически значимо абсолютно намаляване според главния критерий за крайна оценка с 1,9 % (намаляване на относителния риск с 20 %, 95 %ДИ [9,4; 28,6] – p <0,001).

При пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и/или реваскуларизация, е наблюдавано абсолютно намаление от 2,2 %, съответстващо на съотношение на намаляване на риска (RRR) от 22,4 % (95 %ДИ [12,0; 31,6] – p<0,001) по отношение на главния критерий за крайна оценка в сравнение с плацебо.

При рандомизирането, 89,41 % от пациентите, провеждащи липидопонижаваща терапия (ЛПТ), са получавали статини (89,02 % в групата на периндоприл и 89,80 % в плацебо групата).

Подгрупа пациенти, лекувани с ЛПТ от проучването EUROPA, която е дефинирана при post-hoc анализ, включването на периндоприл в допълнение към ЛПТ (n=3534) е довело до значимо намаляване на абсолютния риск с 1,7 % (RRR 21,8 %, 95 % ДИ [0,634; 0,964] в сравнение с включване на плацебо в допълнение към ЛПТ (n=3499) по отношение на съставния критерий за крайна оценка, състоящ се от сърдечносъдова смъртност, нефатален остър миокарден инфаркт и сърдечен арест с успешна реанимация.

Данни от клиничните изпитвания с двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

В две големи рандомизирани, контролирани изпитвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – изпитване за продължаващи глобални резултати при телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – нефропатия и диабет при ветераните)) е изследвана употребата на комбинация от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено сред пациенти с анамнеза за сърдечносъдово или мозъчносъдово заболяване или със захарен диабет тип 2, придружен с доказателство за терминално органно увреждане. VA NEPHRON-D е проучване сред пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значителен благоприятен ефект върху изхода от бъбречното и/или сърдечносъдовото заболяване и върху смъртността, но същевременно се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остра бъбречна недостатъчност и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Тези резултати са в сила и за други ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери с подобни фармакодинамични свойства.

Следователно при пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват съвместно ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.



ALTTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – изпитване на алискирен при диабет тип 2 чрез резултати за сърдечносъдово и бъбречно заболяване) е проучване, предназначено да оцени ползите от добавянето на алискирен към стандартно лечение с АСЕ инхибитор или ангиотензин II рецепторни блокери при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от нежелан изход. Смъртта и инсултът по сърдечносъдови причини числено са по-често срещани в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо, а представляващите интерес нежелани реакции и сериозни нежелани реакции (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) са съобщавани по-често в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо.

Педиатрична популация

Липсват данни относно Еуваскор при деца.

Европейската агенция по лекарствата, специално за продукта, освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Еуваскор във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на сърдечносъдови болести (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2. Фармакокинетични свойства

При проучване върху лекарствени взаимодействия при здрави индивиди, едновременното прилагане на аторвастатин 40 mg, периндоприл аргинин 10 mg и амлодипин 10 mg е довело до повишение с 23 % на AUC на аторвастатин, което няма клинично значение. Максималната концентрация на периндоприл нараства с около 19 %, но фармакокинетиката на периндоприлата – активния метаболит, не се засяга. Честотата и степента на абсорбиране на амлодипина при съвместно приложение с аторвастатин и периндоприл не са се различавали значително от честотата и степента на абсорбиране на амлодипин при самостоятелно приложение.

При проучване върху лекарствени взаимодействия при здрави индивиди, съвместното прилагане на аторвастатин 40 mg, периндоприл аргинин 10 mg и ацетилсалицилова киселина 100 mg е довело до повишение с 32 % на максималната концентрация на периндоприл, но фармакокинетиката на периндоприлата – активния метаболит, не се засяга. Не са установени фармакокинетични взаимодействия за аторвастатин, ацетилсалицилова киселина и съответните им метаболити.

Аторвастатин

Абсорбция

След перорално приложение абсорбцията на аторвастатин е бърза; максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат до 1-2 часа. Степента на абсорбция нараства пропорционално на дозата на аторвастатина. След перорално приложение аторвастатин филмирани таблетки имат бионаличност от 95 % до 99 % в сравнение с пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12 % и системната наличност на HMG-CoA редуктазно-инхибиторната активност е приблизително 30 %. Ниската системна наличност се отдава на пресистемен клирънс в стомашночревната лигавица и/или чрез метаболизъм при първо преминаване.

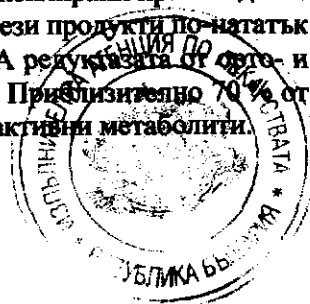
Разпределение

Средният обем на разпределение на аторвастатин е около 381 L. Свързването на аторвастатина с плазмените протеини е ≥ 98 %.

Биотрансформация

Аторвастатинът се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни продукти на бета-окислението. Независимо от останалите пътища, тези продукти по-нататък се метаболизират чрез глюкуронидиране. Инхибирането *in vitro* на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно на това от аторвастатина. Приблизително 70 % от циркулиращата активност, инхибираща HMG-CoA редуктазата, се отдава на активни метаболити.

Елиминиране



Аторвастатинът се елиминира предимно през жлъчката след чернодробен и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда обаче, че аторвастатинът не се подлага на значителна ентерохепатална рециркулация. Времето на полуелиминиране от плазмата на аторвастатина при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на активността, инхибираща HMG-CoA редуктазата, е приблизително 20 до 30 часа поради приноса на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установена е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (MDR1), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), което може да ограничи чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.

Специални популации

Старческа възраст

Плазмените концентрации на аторвастатина и активните му метаболити са по-високи при здрави индивиди в напреднала възраст, отколкото при млади хора, докато ефектите върху липидите са сравними с тези, установявани в популацията от по-млади пациенти.

Пол

Концентрациите на аторвастатина и активните му метаболити са различни при мъже и при жени (жени: приблизително 20 % по-високи за C_{max} и приблизително 10 % по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение, не водят до клинично значими разлики в ефектите върху липидите при мъжете и при жените.

Бъбречно увреждане

Бъбречните заболявания не влияят върху плазмените концентрации и ефектите върху липидите на аторвастатина и на активните му метаболити.

Чернодробно увреждане

Плазмените концентрации на аторвастатина и активните му метаболити са подчертано по-високи (около 16 пъти според C_{max} и приблизително 11 пъти според AUC) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Child-Pugh B).

SLCO1B1 полиморфизъм

Чернодробното поемане на всички HMG-CoA редуктазни инхибитори, включително и на аторвастатин, включва участието на транспортера OATP1B1. При пациенти с SLCO1B1 полиморфизъм съществува риск от повишена експозиция на аторвастатин, която може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът на гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) е свързан с 2,4-пъти по-висока експозиция на аторвастатин (AUC), отколкото при индивиди без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно и генетично увреждане на чернодробно поемане. Възможните последици за ефикасността не са установени.

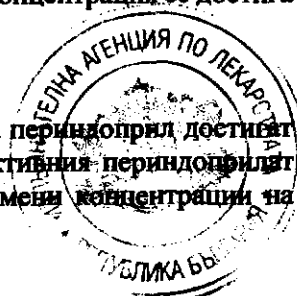
Периндоприл

Абсорбция

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза, а пиковата концентрация се достига до 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

Биотрансформация

Периндоприлът е прекурсор. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достигат циркулацията под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен активния периндоприлат периндоприлът дава още пет метаболита, които са неактивни. Пикови плазмени концентрации на периндоприлат се достигат в рамките на 3 до 4 часа.



Приемът на храна намалява конверсията до периндоприлат, оттам и бионаличността, поради което периндоприл аргинин трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

Линейност

Доказана е линейна зависимост между дозата на периндоприл и плазмената му експозиция.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Степента на свързване на периндоприлат с плазмените протеини е 20 %, особено с ангиотензин-конвертиращия ензим, но зависи от концентрацията.

Елиминиране

Периндоприлатът се елиминира с урината и крайният елиминационен полуживот на несвързаната фракция е около 17 часа, в резултат на което се постига стационарно състояние в рамките на 4 дни.

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти в напреднала възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност, елиминирането на периндоприлатът е намалено.

Бъбречно увреждане

Желателно е коригиране на дозата при бъбречна недостатъчност в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).

Клирънсът на периндоприлата при диализа е равен на 70 ml/min.

Пациенти с цироза

Кинетиката на периндоприл е променена при пациенти с цироза: хепаталният клирънс на молекулата майка намалява наполовина. Не намалява обаче количеството на образувания периндоприлат и поради това не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани предклинични проучвания върху Еуваскор.

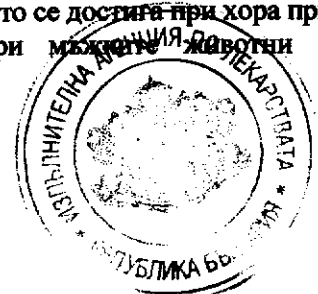
Аторвастатин

Репродуктивна токсичност и ефект върху фертилитета

От експериментални проучванията върху животни има доказателства, че HMG-CoA редуктазните инхибитори може да засегнат развитието на ембрионите или фетуса. При плъхове, зайци и кучета аторвастатинът не проявява ефект върху фертилитета и не е бил тератогенен. При токсични за майката дози при плъхове и зайци обаче е наблюдавана токсичност за плода. При плъхове, след експозиция на майките на високи дози аторвастатин е наблюдавано забавено развитието на поколението и намалена постнаталната преживяемост. При плъхове съществуват данни за преминаване през плацентата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатина са подобни на тези в кърмата. Не е известно дали аторвастатин и метаболитите му се екскретират в кърмата.

Карциногенеза, мутагенеза

Аторвастатинът е бил негативен за мутагенен и кластогенен потенциал при набор от 4 теста *in vitro* и при едно изследване *in vivo*. Не е установено аторвастатинът да е карциногенен при плъхове, но във високи дози при мишки (постигащи 6-11 пъти стойността на AUC_{0-24h}, която се достига при хора при най-високата препоръчвана доза) дава хепатоцелуларни аденоми при мъжките животни и хепатоцелуларни карциноми при женските.



Периндоприл

Хронична токсичност

При проучвания за хронична токсичност при перорален прием (плъхове и маймуни) целевият орган е бъбрекът при обратимост на уврежданията.

Репродуктивна токсичност и ефект върху фертилитета

Репродуктивните токсикологични проучвания (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци за наличие на ембриотоксичност или тератогенност. За инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, като клас обаче е установено, че индуцират нежелани реакции върху късното развитие на плода, които водят до смърт на плода и вродени ефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишаване на пери- и постнаталната смъртност. Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Карциногенеза, мутагенеза

Не е установена мутагенност нито при *in vitro*, нито при *in vivo* проучвания. Не е наблюдавана карциногенност при дългосрочни проучвания при плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Талк (E553b)

Аторвастатин пелети

- Калциев карбонат (E170)
- Хидроксипропилцелулоза (E463)
- Полисорбат 80 (E433)
- Кроскармелоза натрий (E468)
- Захарни сфери (захароза и царевично нишесте)

Периндоприл аргинин пелети

- Хидроксипропилцелулоза (E463)
- Захарни сфери (захароза и царевично нишесте)

Обвивка на капсулата

Еуваскор 10/5 mg, 20/5 mg и 40/5 mg

- Титанов диоксид (E171)
- Брилянтно синьо FCF – FD&C Blue 1 (E133)
- Желатин

Еуваскор 10/10 mg, 20/10 mg и 40/10 mg

- Титанов диоксид (E171)
- Брилянтно синьо FCF – FD&C Blue 1 (E133)
- Жълт железен оксид (E172)
- Желатин

Съдържание на мастилото:

- шеллак (E904)
- пропилен гликол (E1520)
- амоняк, концентриран разтвор (E527)
- черен железен оксид (E172)
- калиев хидроксид (E525).



6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Еуваскор 10/5 mg

- 10 твърди капсули в PP контейнер, затварящ се със запушалка от полиетилен с ниска плътност
- 30 твърди капсули в PP контейнер, затварящ се със запушалка от полиетилен с ниска плътност
- 90 (3x30) твърди капсули в 3 PP контейнера, затварящи се със запушалка от полиетилен с ниска плътност
- 100 твърди капсули в HDPE бутилка, затваряща се с PP запушалка

Еуваскор 20/5 mg, Еуваскор 40/5 mg, Еуваскор 10/10 mg, Еуваскор 20/10 mg, Еуваскор 40/10 mg

- 30 твърди капсули в PP контейнер, затварящ се със запушалка от полиетилен с ниска плътност
- 90 (3x30) твърди капсули в 3 PP контейнера, затварящи се със запушалка от полиетилен с ниска плътност
- 100 твърди капсули в HDPE бутилка, затваряща се с PP запушалка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Еуваскор 10 mg/5 mg, твърди капсули – рег.№ 20180210
Еуваскор 20 mg/5 mg, твърди капсули – рег.№ 20180212
Еуваскор 40 mg/5 mg, твърди капсули – рег.№ 20180214
Еуваскор 10 mg/10 mg, твърди капсули – рег.№ 20180211
Еуваскор 20 mg/10 mg, твърди капсули – рег.№ 20180213
Еуваскор 40 mg/10 mg, твърди капсули – рег.№ 20180184

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 10.08.2018
<Дата на последно подновяване: {ДД месец ГГГГ г.}>



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на ИАЛ: www.bda.bg

