

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EUVASCOR 10 mg/5 mg kietosios kapsulės  
EUVASCOR 20 mg/5 mg kietosios kapsulės  
EUVASCOR 40 mg/5 mg kietosios kapsulės  
EUVASCOR 10 mg/10 mg kietosios kapsulės  
EUVASCOR 20 mg/10 mg kietosios kapsulės  
EUVASCOR 40 mg/10 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10,82 mg atorvastatino kalcio druskos trihidrato, atitinkančio 10 mg atorvastatino, ir 5 mg perindoprilio arginino, atitinkančio 3,395 mg perindoprilio.  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 21,64 mg atorvastatino kalcio druskos trihidrato, atitinkančio 20 mg atorvastatino, ir 5 mg perindoprilio arginino, atitinkančio 3,395 mg perindoprilio.  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 43,28 mg atorvastatino kalcio druskos trihidrato, atitinkančio 40 mg atorvastatino, ir 5 mg perindoprilio arginino, atitinkančio 3,395 mg perindoprilio.  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 10,82 mg atorvastatino kalcio druskos trihidrato, atitinkančio 10 mg atorvastatino, ir 10 mg perindoprilio arginino, atitinkančio 6,79 mg perindoprilio.  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 21,64 mg atorvastatino kalcio druskos trihidrato, atitinkančio 20 mg atorvastatino, ir 10 mg perindoprilio arginino, atitinkančio 6,79 mg perindoprilio.  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 43,28 mg atorvastatino kalcio druskos trihidrato, atitinkančio 40 mg atorvastatino, ir 10 mg perindoprilio arginino, atitinkančio 6,79 mg perindoprilio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: sacharozė (33,9 mg EUVASCOR 10 mg/5 mg sudėtyje, 46,8 mg EUVASCOR 20 mg/5 mg sudėtyje, 72,6 mg EUVASCOR 40 mg/5 mg sudėtyje, 54,9 mg EUVASCOR 10 mg/10 mg sudėtyje, 67,8 mg EUVASCOR 20 mg/10 mg sudėtyje, 93,6 mg EUVASCOR 40 mg/10 mg sudėtyje).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

EUVASCOR 10 mg/5 mg: 2 dydžio kietoji želatinos kapsulė, ant kurios šviesiai mėlynos spalvos korpuso yra juodos spalvos atspaudas „10 5”, o ant šviesiai mėlynos spalvos dangtelio yra juodos spalvos atspaudas „☞”, kurioje yra baltos arba balkšvos spalvos sferos pavidalo granulių.  
EUVASCOR 20 mg/5 mg: 2 dydžio kietoji želatinos kapsulė, ant kurios šviesiai mėlynos spalvos korpuso yra juodos spalvos atspaudas „20 5”, o ant mėlynos spalvos dangtelio yra juodos spalvos atspaudas „☞”, kurioje yra sferos pavidalo baltos arba balkšvos spalvos granulių.  
EUVASCOR 40 mg/5 mg: 2 dydžio kietoji želatinos kapsulė, ant kurios mėlynos spalvos korpuso yra juodos spalvos atspaudas „40 5”, o ant mėlynos spalvos dangtelio yra juodos spalvos atspaudas „☞”, kurioje yra sferos pavidalo baltos arba balkšvos spalvos granulių.  
EUVASCOR 10 mg/10 mg: 2 dydžio kietoji želatinos kapsulė, ant kurios šviesiai žalios spalvos korpuso yra juodos spalvos atspaudas „10 10”, o ant šviesiai žalios spalvos dangtelio yra juodos spalvos atspaudas „☞”, kurioje yra sferos pavidalo baltos arba balkšvos spalvos granulių.  
EUVASCOR 20 mg/10 mg: 2 dydžio kietoji želatinos kapsulė, ant kurios šviesiai žalios spalvos korpuso yra juodos spalvos atspaudas „20 10”, o ant žalios spalvos dangtelio yra juodos spalvos atspaudas „☞”, kurioje yra sferos pavidalo baltos arba balkšvos spalvos granulių.  
EUVASCOR 40 mg/10 mg: 2 dydžio kietoji želatinos kapsulė, ant kurios žalios spalvos korpuso yra juodos spalvos atspaudas „40 10”, o ant žalios spalvos dangtelio yra juodos spalvos atspaudas „☞”, kurioje yra sferos pavidalo baltos arba balkšvos spalvos granulių.  
Kietųjų želatinos kapsulių 2 dydis atitinka maždaug 18 mm ilgį.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

EUVASCOR skirtas pakeičiamajam gydymui kaip kardiovaskulinės rizikos valdymo dalis (žr. 5.1 skyrių) suaugusiems pacientams, kurių būklė yra tinkamai kontroliuojama kartu vartojant atskirus atorvastatino ir perindoprilio vaistinius preparatus tokiomis dozėmis, kokios yra EUVASCOR.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

##### *Suaugusiems*

Įprasta dozė yra po vieną kapsulę vieną kartą per parą.

Fiksuotų dozių derinys netinka gydymui pradėti.

Jeigu reikia keisti dozavimą, dozes reikia keisti laipsniškai vartojant atskirus sudėtyje esančių veiklųjų medžiagų preparatus.

Gydymo EUVASCOR metu pacientai turi ir toliau laikytis įprastos cholesterolio koncentracijas mažinančios dietos.

##### *Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais*

Pacientams, kurie EUVASCOR vartoja kartu su tipranaviru, ritonaviru, telapreviru ar ciklosporinu, EUVASCOR sudėtyje esanti atorvastatino dozė turi būti ne didesnė kaip 10 mg per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Pacientams, kurie EUVASCOR vartoja kartu su antivirusiniais vaistiniais preparatais hepatitui C gydyti, sudėtyje turinčiais bocepreviro, elbasviro / grazopreviro ar letermoviro, skirto citomegaloviruso infekcijos profilaktikai, EUVASCOR sudėtyje esanti atorvastatino dozė turi būti ne didesnė kaip 20 mg per parą (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

EUVASCOR nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie letermovirą vartoja kartu su ciklosporinu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

##### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

EUVASCOR galima vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 60 ml/min. ar didesnis, ir netinka pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 60 ml/min. Tokiems pacientams rekomenduojama individualiai atskirai keisti kiekvienos sudėtyje esančios veikliosios medžiagos dozę (žr. 4.4 skyrių).

##### *Senyvi pacientai*

Senyvus pacientus galima gydyti EUVASCOR, atsižvelgiant į jų inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

##### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimas, EUVASCOR vartoti reikia atsargiai. EUVASCOR negalima vartoti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

##### *Vaikų populiacija*

EUVASCOR saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra, todėl vaikams ir paaugliams šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

#### Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Reikia gerti po vieną EUVASCOR dozę vieną kartą per parą ryte prieš valgi. Kapsulių negalima kramtyti ar pažeisti.

### 4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriam kitam angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriui ar statinui, arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- aktyvi kepenų liga arba nepaaiškinamas nuolatinis transaminazių aktyvumo padidėjimas serume, daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą;
- nėštumo metu, žindymo laikotarpiu ir vaisingoms moterims, nenaudojančioms tinkamų kontracepcijos priemonių (žr. 4.6 skyrių);
- vartojimas kartu su antivirusiniu vaistiniu preparatu hepatitui C gydyti glekapreviru / pibrentasviru;
- buvusi angioneurozinė edema, susijusi su ankstesniu gydymu AKF inhibitoriais;
- paveldima ar idiopatinė angioneurozinė edema;
- vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, pacientams, sergantiems cukriniu diabetu ar inkstų funkcijos sutrikimu (GFR mažesnis kaip 60 ml/min./1,73m<sup>2</sup>) (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius);
- vartojimas kartu su sakubitrilu / valsartanu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius);
- ekstrakorporinis gydymas, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais (žr. 4.5 skyrių);
- reikšminga abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė (žr. 4.4 skyrių).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, susijusios su atorvastatinu ir perindoprilium, tinka ir EUVASCOR**

##### Poveikis kepenims

Dėl EUVASCOR sudėtyje esančio atorvastatino reikia periodiškai tirti kepenų funkciją. Pacientams, kuriems atsiranda kokių nors kepenų funkcijos sutrikimą rodančių požymių ar simptomų, reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Pacientus, kurių serume padidėja transaminazių aktyvumas, reikia stebėti tol, kol sutrikimas (sutrikimai) išnyksta. Jeigu nuolat išmatuojamas transaminazių aktyvumo padidėjimas, daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą (VNR), rekomenduojama sumažinti atorvastatino dozę, vartojant atskirus veikliųjų medžiagų preparatus, arba nutraukti atorvastatino vartojimą (žr. 4.8 skyrių).

Retais atvejais AKF inhibitoriai, tokie kaip perindoprilis, buvo susiję su sindromu, kuris prasideda cholestazine gelta ir progresuoja iki žaibinės kepenų nekrozės ir (kartais) mirties. Šio sindromo atsiradimo mechanizmas nėra aiškus. Pacientams, kuriems vartojant EUVASCOR atsirado gelta ar žymiai padidėjo kepenų fermentų aktyvumas, reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir juos reikia atitinkamai stebėti (žr. 4.8 skyrių).

Atsižvelgiant į atorvastatino ir perindoprilio poveikį, EUVASCOR negalima vartoti pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga arba kuriems nuolat yra išmatuojamas nepaaiškinamas transaminazių aktyvumo serume padidėjimas, daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą (žr. 4.3 skyrių). EUVASCOR turi būti atsargiai vartojamas pacientams, kuriems pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimas, ir pacientams, geriantiems daug alkoholio ir (ar) turintiems kepenų ligos istoriją. Jeigu reikia keisti vaistinio preparato dozavimą, reikia palaipsniui keisti atskirų veikliųjų medžiagų dozes.

##### Poveikis skeleto raumenimis

Atorvastatinas, kaip ir kiti HMG-CoA reduktazės inhibitoriai, retais atvejais gali paveikti skeleto raumenis ir sukelti raumenų skausmą, raumenų uždegimą ir miopatiją, kuriems progresuojant, gali

pasireikšti rbdomiolizė (būklė, kuri gali kelti pavojų gyvybei, kuriai būdingas žymus kreatinkinazės (KK) aktyvumo padidėjimas (daugiau kaip 10 kartų viršijantis VNR), mioglobinemija ir mioglobinurija, kurios gali sukelti inkstų funkcijos nepakankamumą.

Tais atvejais, kai prieš pradėdant gydymą nustatyti rbdomiolizę skatinantys veiksniai, pavyzdžiui:

- inkstų funkcijos sutrikimas;
- hipotirozė;
- pacientas ar jo kraujo giminaičiai turi paveldimų raumenų sutrikimų anamnezę;
- pirmiau vartojant statinus arba fibratus, buvo pasireiškęs toksinis poveikis raumenims;
- persirgtos kepenų ligos ir (arba) didelių alkoholio kiekių vartojimo istorija;
- senyviems (vyresniems kaip 70 metų) pacientams reikia apgalvotai matuoti KK aktyvumą, atsižvelgiant į kitus esamus predisponuojančius rbdomiolizės veiksnius;
- jeigu gali padidėti aktyvumas plazmoje, pavyzdžiui: dėl sąveikos (žr. 4.5 skyrių) ir ypatingų populiacijų pacientams, įskaitant genetinius pogrupius (žr. 5.2 skyrių),

reikia įvertinti su gydymu susijusios rizikos ir galimos naudos santykį bei rekomenduojama stebėti klinikinę pacientų būklę.

Jeigu yra reikšmingai padidėjęs KK aktyvumas (daugiau kaip 5 kartus viršija VNR), gydymo pradėti negalima.

#### *Kreatinkinazės aktyvumo matavimas*

Kreatinkinazės (KK) aktyvumo negalima matuoti po intensyvaus fizinio krūvio arba esant kokiai nors kitai tikėtinaai alternatyviai KK suaktyvėjimo priežastčiai, nes bus sunkiau vertinti KK rodmenis. Jeigu prieš pradėdant gydymą yra reikšmingai padidėjęs KK aktyvumas (daugiau kaip 5 kartus viršija VNR), duomenis reikia patvirtinti išmatavus aktyvumą dar kartą po 5-7 parų.

#### *Gydymo metu*

- Pacientų reikia paprašyti, kad nedelsdami praneštų apie raumenų skausmą, mėšlungį ar silpnumą, ypač kai kartu pasireiškia bendrasis negalavimas ar karščiavimas, arba jeigu raumenų požymiai ir simptomai išlieka po EUVASCOR vartojimo nutraukimo.
- Jeigu šie simptomai pasireiškia pacientui vartojant EUVASCOR, reikia išmatuoti KK aktyvumą. Jeigu išmatuojamas reikšmingas KK suaktyvėjimas (daugiau kaip 5 kartus viršijantis VNR), gydymą reikia nutraukti.
- Jeigu raumenų simptomai yra sunkūs ir sukelia kasdienį diskomfortą, net jeigu KK aktyvumo padidėjimas yra 5 x VNR arba mažesnis, turėtų būti apsvarstytas gydymo nutraukimas.
- Jeigu simptomai išnyksta ir KK aktyvumas vėl tampa normalus, galima apsvarstyti gydymo atorvastatinu atnaujinimą arba pradėti gydymą mažiausia kito statino doze ir atidžiai stebėti pacientą.
- Jeigu pasireiškia kliniškai reikšmingas KK suaktyvėjimas (daugiau kaip 10 viršijantis VNR) arba diagnozuojama ar įtariama rbdomiolizė, EUVASCOR vartojimą reikia nutraukti nedelsiant.

#### *Vartojimas kartu su kitais vaistiniaisiais preparatais*

Rbdomiolizės rizika dėl sudėtyje esančio atorvastatino padidėja, EUVASCOR vartojant kartu su tam tikrais vaistiniaisiais preparatais, kurie gali didinti atorvastatino koncentraciją plazmoje, pavyzdžiui: vartojant kartu su stipraus poveikio CYP3A4 ar baltymų nešiklių inhibitoriais (pvz.: ciklosporinu, telitromicinu, klaritromicinu, delavirdinu, stiripentoliu, ketokonazolu, vorikonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, letermoviru ir ŽIV proteazių inhibitoriais, įskaitant ritonavirą, lopinavirą, atazanavirą, indinavirą, darunavirą, tipranavirą/ritoavirą ir kt.). Be to, miopatijos rizika gali padidėti, vartojant kartu su gemfibroziliu ir kitais fibro rūgšties dariniais, antivirusiniais vaistiniaisiais preparatais hepatitui C (HCV) gydyti (bocepreviru, telapreviru, elbasviru / grazopreviru), eritromicinu, nikotino rūgštimi ar ezetimibu. Jeigu įmanoma, vietoj šių vaistinių preparatų reikia apgalvotai skirti kitokį gydymą (nekeliantį rizikos dėl sąveikos).

Tais atvejais, kai EUVASCOR būtina skirti kartu su šiais vaistiniaisiais preparatais, reikia atidžiai įvertinti vartojimo kartu naudos ir rizikos santykį. Pacientams vartojant vaistinius preparatus, kurie

didina atorvastatino koncentraciją plazmoje, rekomenduojama vartoti mažesnę didžiausią atorvastatino dozę ir dozę mažinti reikia apgalvotai skiriant atskirų veiklųjų medžiagų preparatus. Be to, vartojant stipriai veikiančių CYP3A4 inhibitorių, reikia apgalvotai skirti mažesnę pradinę atorvastatino dozę ir rekomenduojama tinkamai stebėti klinikinę šių pacientų būklę (žr. 4.5 skyrių).

Atorvastatino negalima vartoti kartu su sisteminio poveikio fuzido rūgšties preparatais ar per 7 paras po gydymo fuzido rūgštimi nutraukimo. Tų pacientų, kurių gydymas sisteminio poveikio fuzido rūgšties preparatais laikomas būtinu, gydymą statinu reikia nutraukti visam fuzido rūgšties vartojimo laikotarpiui. Gauta pranešimų apie rbdomiolizę (įskaitant kai kuriuos mirtinus atvejus), pasireiškusią pacientams, fuzido rūgštį vartojusiems kartu su statiniais (žr. 4.5 skyrių). Pacientui reikia patarti, kad pajutęs bet kokius raumenų silpnumo, skausmo ar skausmingumo simptomus, nedelsdamas kreiptųsi medicininės pagalbos.

Gydymą statinu galima atnaujinti, praėjus septynioms paroms po paskutiniosios fuzido rūgšties dozės.

Išskirtiniais atvejais, kai reikia ilgalaikio gydymo sisteminio poveikio fuzido rūgšties preparatais (pvz., gydant sunkias infekcines ligas), būtinybė vartoti EUVASCOR kartu su fuzido rūgštimi turėtų būti apsvarstoma kiekvienu konkrečiu atveju atskirai ir taip gydyti galima tik atidžiai prižiūrint gydytojui.

#### *Imuninės kilmės nekrozuojanti miopatija*

Gauta labai retų pranešimų apie imuninės kilmės nekrozuojančią miopatiją (IKNM) gydant arba po gydymo kai kuriais statiniais. Klinikinė IKNM išraiška yra nuolatinis proksimalinių raumenų silpnumas ir kreatinkinazių aktyvumo serume padidėjimas, kurie išlieka, nepaisant gydymo statinu nutraukimo.

#### Intersticinė plaučių liga

Vartojant kai kuriuos statinus, ypač ilgalaikio gydymo metu, buvo pranešta apie išskirtinius intersticinės plaučių ligos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Gali pasireikšti tokie ligos požymiai: dusulys, neproduktyvus kosulys ir bendras sveikatos pablogėjimas (nuovargis, kūno masės mažėjimas ir karščiavimas). Jeigu įtariama, kad pacientui išsivystė intersticinė plaučių liga, gydymą EUVASCOR reikia nutraukti ir apgalvotai pereiti prie gydymo vienu perindopriliumu.

#### Cukrinis diabetas

Kai kurie duomenys rodo, kad statinai didina gliukozės koncentraciją kraujyje ir kai kuriems pacientams, turintiems didelę riziką ateityje susirgti diabetu, gali sukelti hiperglikemiją, kuriai esant, būtina priežiūra, įprasta sergant diabetu. Vis dėlto šią riziką persveria kraujagyslių patologijos rizikos sumažėjimas vartojant statinus, todėl gydymo EUVASCOR dėl šios rizikos nutraukti nereikia. Gydant EUVASCOR rizikos grupės pacientus (kurių gliukozės koncentracija nevalgius yra 5,6–6,9 mmol/l, KMI yra didesnis kaip 30 kg/m<sup>2</sup>, yra padidėjusios trigliceridų koncentracijos, hipertenzija), reikia stebėti jų klinikinius ir biocheminius rodmenis, remiantis nacionalinėmis gairėmis.

Reikia atidžiai kontroliuoti diabetu sergančių pacientų, gydomų geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto arba insulinu, glikemiją pirmąjį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra AKF inhibitorius, pavyzdžiui, EUVASCOR, vartojimo mėnesį (žr. 4.5 skyrių).

#### Hipotenzija

AKF inhibitoriai (pvz., perindoprilis) gali sukelti staigų kraujospūdžio sumažėjimą. Simptominė hipotenzija pasireiškia retai pacientams, kurie serga nekomplikuota hipertenzija, ir dažniau gali pasireikšti pacientams, kurių kraujo tūris yra sumažėjęs (pvz.: dėl gydymo diuretikais, ribojantiems druskos suvartojimą, atliekant dializę, dėl viduriavimo ar vėmimo, taip pat sergant sunkia nuo renino priklausoma hipertenzija) (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Buvo nustatyta simptominė hipotenzija pacientams, kuriems pasireiškė simptominis širdies nepakankamumas ir kartu buvo arba nebuvo susijęs inkstų funkcijos nepakankamumas. Toks poveikis labiausiai tikėtinas pacientams, kuriems pasireiškia didesnio sunkumo laipsnio širdies nepakankamumas, kurį nurodo didelių kilpinių diuretikų dozių suvartojimas, hiponatremija arba inkstų funkcijos sutrikimas. Pradėjus gydymą ar pakeitus dozę, pacientus, kuriems yra didelė simptominės hipotenzijos rizika, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Panašios nuostatos galioja ir pacientams, sergantiems išemine širdies liga ar smegenų

kraujotakos liga, kuriuos dėl kraujospūdžio sumažėjimo gali ištikti miokardo infarktas ar smegenų kraujotakos sutrikimas.

Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti ant nugaros ir, jeigu reikia, į veną leisti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo infuziją. Trumpalaikis hipotenzijos atsakas nėra kontraindikacija vartoti kitas vaistinio preparato dozes, kurias dažniausiai galima be problemų skirti iš karto, kai padidinus kraujo tūrį, padidėja kraujospūdis.

Kai kuriems pacientams, kuriems pasireiškia stazinis širdies nepakankamumas ir yra normalus arba sumažėjęs kraujospūdis, vartojant perindoprilį, sisteminis kraujospūdis gali dar sumažėti. Tokį poveikį galima numatyti ir gydymo dėl to nutraukti dažniausiai nereikia. Jeigu atsiranda hipotenzijos simptomų, gali tekti sumažinti atskirų veikliųjų medžiagų dozes arba nutraukti gydymą EUVASCOR.

#### Aortos ir dviburio vožtuvo stenozė ar hipertrofinė kardiomiopatija

EUVASCOR, kaip ir kitokius AKF inhibitorius (pvz., perindoprilį), reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra dviburio vožtuvo stenozė arba yra kliūčių kraujo ištekėjimui iš kairiojo skilvelio (pvz., aortos stenozė ar hipertrofinė kardiomiopatija).

#### Inkstų persodinimas

Perindoprilio ar EUVASCOR vartojimo pacientams, kuriems neseniai buvo persodintas inkstas, patirties nėra.

#### Inkstų kraujagyslių (renovaskulinė) hipertenzija

AKF inhibitorius vartojantiems pacientams, kuriems yra abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė, būna didesnė hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo rizika (žr. 4.3 skyrių). Gydymas diuretikais gali būti papildomas veiksnys. Gali silpnėti inkstų funkcija, pasireiškiant tik mažiems kreatinino koncentracijos serume pokyčiams net kai yra vieno paciento inksto arterijos stenozė.

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

EUVASCOR galima skirti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 60 ml/min. ar didesnis, ir netinka vartoti pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra 30-60 ml/min.) arba yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 30 ml/min.). Šiems pacientams rekomenduojama palaipsniui nustatyti atskirų veikliųjų medžiagų dozes. Įprasta kalio ir kreatinino koncentracijų stebėseną pacientams, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas, yra įprastos medicinos praktikos dalis (žr. 4.8 skyrių).

Kai kuriems AKF inhibitoriais gydytiems pacientams, kuriems buvo abiejų inkstų arterijų ar vienintelio inksto arterijos stenozė, buvo išmatuotas šlapalo koncentracijos kraujyje ir kreatinino koncentracijos serume padidėjimas, kuris dažniausiai buvo laikinas ir išnyko nutraukus gydymą. Tokio poveikio tikimybė būna didžiausia pacientams, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos nepakankamumas. Jei kartu yra renovaskulinė hipertenzija, sunkios hipotenzijos ir inkstų funkcijos nepakankamumo rizika būna didesnė.

Kai kuriems hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo diagnozuota inkstų kraujagyslių liga, padidėjo šlapalo koncentracijos kraujyje ir kreatinino koncentracijos serume. Tokie pokyčiai dažniausiai buvo nedideli ir laikini, ypač perindoprilį vartojant kartu su diuretikais. Didžiausia tokio poveikio tikimybė būna pacientams, kurių inkstų funkcija prieš pradedant gydymą jau yra sutrikusi. Gali prireikti sumažinti atskirų veikliųjų medžiagų dozavimą ir (arba) nutraukti diuretikų ir (arba) EUVASCOR vartojimą.

EUVASCOR poveikis pacientams, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas, netirtas. EUVASCOR dozės turi atitikti atskirai vartojamų veikliųjų medžiagų dozavimo rekomendacijas.

#### Pacientai, kuriems atliekamos hemodializės

Buvo pranešta apie anafilaktoidines reakcijas, pasireiškusias pacientams, kurių dializei buvo naudotos didelio pralaidumo membranos, kartu vartojantiems AKF inhibitorių. Tokiems pacientams reikia apgalvotai naudoti kito tipo dializės membranas ar kitos grupės antihipertenzinį vaistinių preparatą.

#### Padidėjęs jautrumas ar angioneurozinė edema

Gauta retų pranešimų apie veido, galūnių, lūpų, gleivinių, liežuvio, balso plyšio ir (arba) gerklų angioneurozinės edemos atvejus pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį (žr. 4.8 skyrių). Tai gali pasireikšti bet kuriuo gydymo laikotarpiu. Tokiais atvejais reikia nedelsiant nutraukti EUVASCOR vartojimą bei pradėti atitinkamą būklės stebėjimą ir pacientą stebėti tol, kol simptomai visiškai išnyksta. Tais atvejais, kai pasireiškia tik veido ir lūpų patinimas, būklė dažniausiai praeina negydoma, tačiau norint palengvinti simptomus, naudinga skirti antihistamininių preparatų.

Su gerklų edema susijusi angioneurozinė edema gali būti mirtina. Liežuvio, balso plyšio arba gerklų patinimas gali sukelti kvėpavimo takų obstrukciją, todėl pacientui reikia nedelsiant teikti neatidėliotiną pagalbą. Tuo tikslu galima suleisti adrenalino ir (arba) palaikyti atvirus kvėpavimo takus. Pacientą turi atidžiai stebėti gydytojai tol, kol simptomai visiškai išnyksta ir būklė ilgesnį laiką nekinta.

Pacientams, kuriems buvo pasireiškusį angioneurozinė edema, nesusijusi su gydymu AKF inhibitoriumi, gali būti didesnė angioneurozinės edemos rizika vartojant EUVASCOR (žr. 4.3 skyrių).

Gauta retų pranešimų apie žarnų angioneurozinės edemos atvejus pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais. Šiems pacientams pasireiškė pilvo skausmas (kartu su pykinimu ar vėmimu arba be pykinimo ar vėmimo). Kai kuriais atvejais prieš tai nebuvo veido angioneurozinės edemos ir buvo normalus C-1 esterazės aktyvumas. Angioneurozinė edema buvo diagnozuota diagnostinių procedūrų metu, įskaitant pilvo KT ar ultragarsinį tyrimą arba chirurginę operaciją, o jos simptomai išnyko, nutraukus AKF inhibitoriaus vartojimą. Jeigu EUVASCOR gydomiems pacientams pasireiškia pilvo skausmas, atliekant diferencinę diagnostiką, reikia įvertinti ir žarnyno angioneurozinės edemos galimybę.

Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilu / valsartanu dėl padidėjusios angioneurozinės edemos rizikos (žr. 4.3 skyrių). Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Nutraukus sakubitrilo / valsartano vartojimą, gydymo perindopriiliu negalima pradėti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). AKF inhibitorius vartojant kartu su NEP inhibitoriais (pvz., racekadotriliumi), taip pat gali padidėti angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.5 skyrių). Todėl prieš pradėdant gydyti NEP inhibitoriais (pvz., racekadotriliumi) pacientus, kurie vartoja perindoprilį, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

#### Vartojimas kartu su *mTOR* inhibitoriais (pvz.: sirolimužu, everolimuzu, temsirolimužu)

Pacientams, vartojantiems kartu *mTOR* inhibitorių (pvz.: sirolimužą, everolimuzą, temsirolimužą), gali būti didesnė angioneurozinės edemos (pvz.: kvėpavimo takų ir liežuvio patinimo su kvėpavimo sutrikimu arba be kvėpavimo sutrikimo) atsiradimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

#### Anafilaktoidinės reakcijos mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezės metu

Pacientams, AKF inhibitorių (pvz., EUVASCOR) vartojantiems mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezės su dekstrano sulfatu metu, retais atvejais pasireiškė gyvybei pavojingos anafilaktoidinės reakcijos. Šių reakcijų galima išvengti, laikinai neskiriant gydymo AKF inhibitoriumi prieš kiekvieną aferezės seansą.

#### Anafilaktoidinės reakcijos desensibilizacijos metu

Pacientams, pavartojusiems vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra AKF inhibitorius (pvz., EUVASCOR), desensibilizacijos (pvz., nuo plėviasparnių nuodų) metu, pasireiškė anafilaktoidinės reakcijos. Šių reakcijų buvo išvengta, laikinai nutraukus gydymą AKF inhibitoriumi, tačiau reakcijos vėl pasireiškė, atsitiktinai pavartojus AKF inhibitorių.



### Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija

Gauta pranešimų apie neutropenijos (agranulocitozės), trombocitopenijos ir anemijos atvejus pacientams, vartojantiems AKF inhibitorių. Pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir nėra kitų komplikuojančių veiksnių, neutropenija pasireiškia retai. EUVASCOR vartoti reikia labai atsargiai kolagenozėmis sergantiems ir imunosupresantais, alopurinoliu ar prokainamidu gydomiems pacientams arba kai yra šių komplikuojančių veiksnių derinys, ypač jeigu inkstų funkcija jau yra sutrikusi. Kai kurie šių pacientų susirgo sunkiomis infekcinėmis ligomis, kurios keliais atvejais buvo atsparios intensyviai gydymui antibiotikais. Jei tokiems pacientams vartojamas EUVASCOR, patartina periodiškai nustatinėti baltųjų kraujo ląstelių kiekį, o pacientams patarti, kad praneštų apie bet kuriuos infekcijos požymius (pvz.: gerklės skausmą, karščiavimą).

### Rasė

AKF inhibitoriai angioneurozinę edemą sukelia dažniau juodaodžiams, palyginti su nejuodaodžiais pacientais. EUVASCOR, kurio sudėtyje yra AKF inhibitoriaus perindoprilio, juodaodžių žmonių kraujospūdį gali mažinti ne taip veiksmingai kaip nejuodaodžių, greičiausiai dėl to, kad hipertenzija sergančių juodaodžių populiacijoje yra dažnesnės būklės, kai organizme yra mažai renino.

### Kosulys

Gauta pranešimų apie vartojant AKF inhibitorius pasireiškiantį kosulį. Būdingas neproduktyvus, nuolatinis kosulys, kuris išnyksta, nutraukus gydymą. AKF inhibitoriaus sukulto kosulio galimybę reikėtų numatyti, atliekant kosulio diferencinę diagnostiką EUVASCOR vartojantiems pacientams.

### Chirurginė operacija ir anestezija

Pacientams, kuriems atliekamos didelės chirurginės operacijos ar anestezijai vartojami hipotenziją sukeliantys vaistiniai preparatai, EUVASCOR gali slopinti angiotenzino II formavimąsi, pasireiškiantį dėl kompensacinio renino išskyrimo. Gydymą reikia nutraukti, likus vienai parai iki chirurginės operacijos. Jeigu pasireiškia hipotenzija ir manoma, kad ji susijusi su šiuo mechanizmu, hipotenziją galima koreguoti, didinant kraujo tūrį.

### Hiperkalemija

Pastebėta, kad kai kuriems AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, gydomiems pacientams padidėja kalio koncentracijos serume. Hiperkalemijos atsiradimo rizikos veiksniai yra inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas, amžius (daugiau kaip 70 metų), cukrinis diabetas, gretutinės būklės, ypač dehidratacija, ūminė širdies dekomensacija, metabolinė acidozė ir kartu vartojami kalį organizme sulaikantieji diuretikai (pvz.: spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas, amiloridas), kalio papildai ar druskų pakaitalai, kurių sudėtyje yra kalio, arba kiti vaistiniai preparatai, susiję su kalio koncentracijų serume padidėjimu (pvz.: heparinas, kotrimoksazolas, dar žinomas trimetoprimo / sulfametoksazolo pavadinimu). Vartojant kalio papildus, kalį organizme sulaikančiuosius diuretikus arba druskų pakaitalus, kurių sudėtyje yra kalio, ypač jeigu vartojami pacientams, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, gali reikšmingai padidėti kalio koncentracijos serume. Dėl hiperkalemijos gali pasireikšti pavojingos, kartais mirtinos aritmijos. Jeigu nusprendžiama, kad pacientui tinka kurį nors pirmiau nurodytą vaistinį preparatą vartoti kartu su EUVASCOR, gydyti reikia atsargiai ir dažnai matuoti kalio koncentracijas serume (žr. 4.5 skyrių).

### Vartojimas kartu su ličiu

Ličio nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra perindoprilio (pvz., EUVASCOR) (žr. 4.5 skyrių).

### Dviguba renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokada

Yra duomenų, kad AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno vartojimas kartu didina hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos silpnėjimo (įskaitant ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo) riziką. Todėl dviguba RAAS blokada, vartojant kartu AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių blokatorius arba aliskireną, yra nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Jeigu manoma, kad dviguba blokada yra neabejotinai būtina, ją galima skirti tik prižiūrint specialistui, dažnai atidžiai stebint paciento inkstų funkciją, matuojant elektrolitų koncentracijas ir kraujospūdį.

AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių negalima vartoti kartu pacientams, sergantiems diabetine nefropatija.

#### Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems pasireiškia pirminis hiperaldosteronizmas, paprastai nereaguoja į antihipertenzinius vaistinius preparatus, slopinančius renino ir angiotenzino sistemą. Todėl šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

#### Pagalbinės medžiagos

Vaistiniame preparate yra cukraus (sacharozės), todėl EUVASCOR negalima skirti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

#### Natrio kiekis

EUVASCOR kapsulėje yra mažiau nei 1 mmol natrio (23 mg), t.y. iš esmės yra „be natrio“.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų vartojant EUVASCOR kartu su kitais vaistiniais preparatais neatlikta, bet buvo atlikti atskirai vartojamų atorvastatino ir perindoprilio tyrimai. Šių tyrimų rezultatai pateikti toliau.

Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad dviguba renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokada, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį, yra susijusi su dažnesniais nepageidaujama reiškiniiais, pavyzdžiui: hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos silpnėjimu (įskaitant ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą), palyginti su vieno RAAS veikiančio vaistinio preparato vartojimu (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### Vaistiniai preparatai, sukeliantys hiperkalemiją

Kai kurie vaistiniai preparatai ar vaistų grupės gali didinti hiperkalemijos atsiradimo riziką: aliskirenas, kalio druskos, kalį organizme sulaikantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių antagonistai, NVNU, heparinai, imunosupresantai (pvz., ciklosporinas ar takrolimusas), trimetoprimas. Šių vaistinių preparatų deriniai didina hiperkalemijos riziką.

Vartojimas kartu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių)

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
Perindoprilis	Aliskirenas	Hiperkalemijos atsiradimo, inkstų funkcijos pablogėjimo, sergamumo širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis bei mirtingumo nuo šių ligų padidėjimo rizika diabetu sergantiems pacientams ar pacientams, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių).
	Ekstrakorporinis gydymas	Ekstrakorporinio gydymo, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais, pavyzdžiui, dializės arba hemofiltracijos metu naudojant tam tikras didelio pralaidumo membranas (pvz., poliakrilonitrilo membranas) ar atliekant mažo tankio lipoproteinų aferezę su dekstrano sulfatu, metu gali padidėti sunkių anafilaktoidinių reakcijų rizika (žr. 4.3 skyrių). Jeigu reikia tokio gydymo, reikia apgalvotai naudoti kitokio tipo dializės membraną arba skirti kitos grupės antihipertenzinį vaistinį preparatą.
	Sakubitrilas / valsartanas	Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilu / valsartanu, nes kartu slopinant nepriliziną ir AKF, gali padidėti angioneurozinės edemos rizika. Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepaėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Gydymo perindopriliumi negalima pradėti tol, kol nepaėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
Atorvastatinas	Glekapreviras / pibrentasviras	Vartojimas kartu su EUVASCOR yra kontraindikuojamas dėl padidėjusios miopatijos rizikos.

Vartojimas kartu yra nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių)

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
Atorvastatinas	Stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriai	Atorvastatiną metabolizuoja citochromas P450 3A4 (CYP3A4) ir jis yra kepenų nešiklių, organinių anijonus transportuojančių polipeptidų 1B1 (OATP1B1) ir 1B3 (OATP1B3) nešiklių, substratas. Atorvastatino metabolitai yra OATP1B1 substratai. Atorvastatinas taip pat yra identifiкуotas kaip atsparumo daugeliui vaistų baltymo 1 (MDR1) ir atsparumo krūties vėžiui baltymo (BCRP) substratas, kas gali apriboti atorvastatino absorbciją žarnyne ir pasišalinimą su tulžimi (žr. 5.2 skyrių). Vaistinių preparatų, kurie slopina CYP3A4 arba pernašos baltymus, vartojimas kartu gali didinti atorvastatino koncentracijas plazmoje ir didinti miopatijos riziką. Be to, rizika gali didėti, atorvastatiną vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti miopatiją (pvz.: fibro rūgšties dariniais ir ezetimibu) (žr. 4.4 skyrių). Nustatyta, kad stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriai žymiai padidina atorvastatino koncentracijas. Jeigu

Veiklioji medžiaga	Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu	Sąveika su kitu vaistiniu preparatu
		įmanoma, reikėtų vengti vartoti EUVASCOR kartu su stipraus poveikio CYP3A4 inhibitoriais (pvz.: ciklosporinu, telitromicinu, klaritromicinu, delavirdinu, stiripentoliu, ketokonazolu, vorikonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, kai kuriais antivirusiniais vaistiniais preparatais hepatitui C gydyti (pvz., elbasviru/grazopreviru) ir ŽIV proteazės inhibitoriais, įskaitant ritonavirą, lopinavirą, atazanavirą, indinavirą, darunavirą ir kt.). Tais atvejais, kai išvengti šių vaistinių preparatų skyrimo kartu su EUVASCOR neįmanoma, reikia apgalvotai skirti mažesnes atorvastatino, esančio EUVASCOR, dozes ir rekomenduojama tinkama paciento klinikinės būklės stebėseną (žr. 1 lentelę).
	Krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. <i>the Breast Cancer Resistant Protein, BCRP</i> ) inhibitoriai	Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra BCRP inhibitoriai (pvz.: elbasviru ir grazopreviru), gali padidėti atorvastatino koncentracijos plazmoje ir padidėti miopatijos rizika, todėl atsižvelgiant į paskirtą dozę, reikia apgalvotai keisti atorvastatino dozę. Kartu su elbasviru ir grazopreviru vartojamo atorvastatino koncentracijos plazmoje padidėjo 1,9 karto (žr. 1 lentelę), todėl pacientams, EUVASCOR vartojantiems kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra elbasviro ar grazopreviro, EUVASCOR sudėtyje esanti atorvastatino dozė negali būti didesnė kaip 20 mg per parą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).
	Greipfrutai ar greipfrutų sultys	Vartojant atorvastatiną, nerekomenduojama gerti didelių kiekių greipfrutų sulčių (žr. 1 lentelę).
Perindoprilis	Aliskirenas	Kitų pacientų, kurie neserga cukriniu diabetu arba kuriems nėra inkstų funkcijos sutrikimo, gydyti EUVASCOR kartu su aliskirenu nerekomenduojama, nes gali padidėti hiperkalemijos atsiradimo, inkstų funkcijos sunkėjimo ir sergamumo širdies bei kraujagyslių ligomis ir mirtingumo nuo šių ligų rizika.
	Kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas)	Pacientams, kurie kartu vartoja kotrimoksazolą (trimetoprimą / sulfametoksazolą), gali būti didesnė hiperkalemijos atsiradimo rizika (žr. 4.4 skyrių).
	Vartojimas kartu su AKF inhibitoriumi ir angiotenzino receptorių blokatoriumi	Literatūroje yra pranešimų, kad pacientams, kuriems yra diagnozuota aterosklerozinė liga, širdies nepakankamumas ar diabetas su galutinės stadijos organų pažeida, AKF inhibitoriaus, pavyzdžiui, perindoprilio (kurio yra EUVASCOR sudėtyje), vartojimas kartu su angiotenzino receptorių blokatoriumi yra susijęs su hipotenzijos, apalpimo, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos blogėjimo (įskaitant ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą) pablogėjimu, palyginti su vieno vaistinio preparato, veikiančio renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, vartojimu. Dviguba blokada (t.y. AKF inhibitoriaus derinys su angiotenzino II receptoriaus antagonistu) turi būti skiriama tik atskirai apibrėžtais atvejais, atidžiai stebint paciento inkstų funkciją, matuojant kalio koncentracijas ir kraujospūdį.
	Estramustinas	Nepageidaujama reiškinių, pavyzdžiui, angioneurozinės edemos (angioedemos) sustiprėjimo rizika.

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
	Litis	Gauta pranešimų apie grįžtamą ličio koncentracijų serume padidėjimą ir toksinį poveikį litį vartojant kartu su AKF inhibitoriais. EUVASCOR nerekomenduojama vartoti kartu su ličiu, bet jeigu gydymas tokiu deriniu yra būtinas, reikia atidžiai matuoti ličio koncentracijas serume (žr. 4.4 skyrių).
	Kalį organizme sulaikantys diuretikai (pvz.: triamterenas, amiloridas, eplerenonas, spironolaktonas), Kalio druskos	Žinoma, kad šie vaistiniai preparatai sukelia hiperkalemiją (kuri gali būti mirtina), ypač, jeigu vartojami sergant inkstų funkcijos sutrikimu (papildomas hiperkaleminis poveikis). EUVASCOR vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto, jeigu vartojimas kartu yra būtinas, reikia imtis atsargumo priemonių ir dažnai matuoti kalio bei kreatinino koncentracijas serume.

Vartojant kartu, reikia imtis specialių atsargumo priemonių

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
Atorvastatinas	Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai	Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai (pvz.: eritromicinas, diltiazemas, verapamilis ir flukonazolas) gali didinti atorvastatino koncentracijas plazmoje (žr. 1 lentelę). Statinus vartojant kartu su eritromicinu, buvo pastebėtas miopatijos rizikos padidėjimas. Sąveikos tyrimų, kuriais būtų įvertintas amjodarono ar verapamilio poveikis atorvastatinui, neatlikta. Yra žinoma, kad ir amjodaronas, ir verapamilis slopina CYP3A4 aktyvumą, o juos vartojant kartu su atorvastatinu, gali padidėti atorvastatino ekspozicija. Todėl vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais, reikia apgalvotai skirti mažesnę maksimalią EUVASCOR sudėtyje esančio atorvastatino dozę ir rekomenduojama tinkamai stebėti paciento klinikinę būklę. Pradėjus gydymą ar padidinus inhibitoriaus dozę, rekomenduojama tinkama paciento klinikinės būklės stebėseną.
	CYP3A4 sužadinantys vaistiniai preparatai	Atorvastatiną vartojant kartu su citochromo P450 3A izofermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz.: efavirenu, rifampicinu, jonažolės preparatais), gali kintamai sumažėti atorvastatino koncentracijos plazmoje (žr. 1 lentelę). Dėl dvejopo sąveikos su rifampicinu mechanizmo (citochromo P450 3A izofermentų sužadinimo ir hepatocitų pasisavinimo nešiklio OATP1B1 slopinimo), EUVASCOR rekomenduojama vartoti kartu su rifampicinu, nes vėlavimas pavartoti atorvastatiną po rifampicino pavartojimo buvo susijęs su reikšmingu atorvastatino koncentracijų plazmoje sumažėjimu. Vis dėlto, rifampicino poveikis atorvastatino koncentracijoms hepatocituose yra nežinomas ir, jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia atidžiai stebėti pacientų gydymo veiksmingumą.
	Digoksinas	Kartotines digoksino dozes vartojant kartu su 10 mg atorvastatino doze, šiek tiek padidėjo digoksino pusiausvyros apykaitos koncentracijos (žr. 2 lentelę). Digoksiną vartojančius pacientus reikia tinkamai stebėti.

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
	Ezetimibas	Vieno ezetimibo vartojimas yra siejamas su poveikio raumenims reiškiniais, įskaitant rbdomiolizę. Šių reiškinių rizika padidėja, ezetimibą vartojant kartu su EUVASCOR. Rekomenduojama tinkama tokių pacientų klinikinės būklės stebėseną.
	Fuzido rūgštis	Kaip ir vartojant kitokius statinus, po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo gauta pranešimų apie su poveikiu raumenimis susijusius reiškinius, įskaitant rbdomiolizę, atorvastatiną vartojant kartu su fuzido rūgštimi. Šios sąveikos mechanizmas nežinomas. EUVASCOR vartoti kartu su fuzido rūgštimi nerekomenduojama ir, jeigu nusprendžiama nutraukti EUVASCOR vartojimą, pacientui rekomenduojama pereiti prie gydymo atskiru perindoprilio vaistiniu preparatu. Gydymą statiniais galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 7 paroms po paskutiniosios fuzido rūgšties dozės.
	Gemfibrozilis / fibro rūgšties dariniai	Vienų fibratų vartojimas kartais buvo susijęs su poveikio raumenims reiškiniais, įskaitant rbdomiolizę (žr. 1 lentelę). Šių reiškinių rizika gali padidėti, fibro rūgšties darinius vartojant kartu su atorvastatinu. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia vartoti mažiausią EUVASCOR sudėtyje esančio atorvastatino dozę, būtiną gydymo tikslams pasiekti, ir pacientus tinkamai stebėti (žr. 4.4 skyrių).
	Pernašos inhibitoriai	Pernašos baltymų inhibitoriai (pvz., ciklosporinas, letermoviras) gali padidinti atorvastatino sistemine ekspoziciją (žr. 1 lentelę). Hepatocitų pasisavinimo nešiklio slopinimo įtaka atorvastatino koncentracijoms hepatocituose nežinoma. Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, rekomenduojama mažinti dozę ir stebėti klinikinį veiksmingumą (žr. 1 lentelę). EUVASCOR nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie letermovirą vartoja kartu su ciklosporinu (žr. 4.4 skyrių).

Veiklioji medžiaga	Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu	Sąveika su kitu vaistiniu preparatu
	Varfarinas	<p>Klinikiniame tyrime, kurio metu ilgą laiką varfarinu gydytiems pacientams buvo paskirta vartoti 80 mg atorvastatino per parą, buvo nustatytas nedidelis (maždaug 1,7 sekundės) protrombino laiko sutrumpėjimas per pirmąsias 4 vaistinių preparatų vartojimo kartu paras, kuris per 15 gydymo atorvastatinu parų vėl tapo normalus. Nors aprašyti tik labai reti kliniškai reikšmingos sąveikos su antikoaguliantais atvejais, prieš pradėdant vartoti EUVASCOR pacientams, vartojantiems kumarinų grupės antikoaguliantus, reikia išmatuoti protrombino laiką ir pakankamai dažnai matuoti šį rodmenį gydymo šiuo vaistiniu preparatu pradžioje, siekiant užtikrinti, kad nebūtų reikšmingų šio rodmens pokyčių. Kai tik protrombino laikas daugiau nebekinta, jį galima matuoti tokiais intervalais, kurie paprastai rekomenduojami kumarinų grupės antikoaguliantais gydomiems pacientams. Jeigu yra keičiama dozė arba daugiau nebeskiriama atorvastatino, esančio EUVASCOR sudėtyje, reikia pakartoti tą pačią procedūrą. Gydymas atorvastatinu nebuvo susijęs su kraujavimu arba protrombino laiko pokyčiais antikoaguliantų nevartojantiems pacientams.</p>
Perindoprilis	Vaistiniai preparatai diabetui gydyti (insulinas, geriamieji gliukozės koncentracijas mažinantys preparatai)	<p>Epidemiologiniai tyrimai atskleidė, kad AKF inhibitorius vartojant kartu su vaistiniais preparatais diabetui gydyti (insulinais, geriamaisiais gliukozės koncentracijas mažinančiais preparatais), gali sustiprėti gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantis poveikis ir kilti hipoglikemijos rizika. Šio reiškinio tikimybė yra didesnė pirmosiomis kombinuotojo gydymo savaitėmis ir pacientams, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas.</p>
	Baklofenas	<p>Antihipertenzinio poveikio sustiprėjimas. Reikia matuoti kraujospūdį ir, prireikus, koreguoti antihipertenzinių vaistinių preparatų dozavimą.</p>



Veiklioji medžiaga	Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu	Sąveika su kitu vaistiniu preparatu
	Kalio organizme nesulaikantys diuretikai	Diuretikais gydomiems pacientams, ypač tiems, kurių organizme trūksta skysčių ir (arba) elektrolitų, pradėjus vartoti AKF inhibitorių, gali pernelyg sumažėti kraujospūdis. Hipotenzinio poveikio tikimybę galima sumažinti, nutraukus diuretikų vartojimą, padidinus skysčių ir elektrolitų suvartojimą prieš pradėdant gydymą maža, palaipsniui didinama perindoprilio doze.
	Racekadotrilis	Žinoma, kad AKF inhibitoriai (pvz., perindoprilis) sukelia angioneurozinę edemą. Ši rizika gali padidėti, vartojant kartu racekadotrilį (vartojamas ūmiam viduriavimui gydyti).
	<i>mTOR</i> inhibitoriai (pvz.: sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas)	Pacientams, kurie kartu vartoja <i>mTOR</i> inhibitorių, gali būti didesnė angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.4 skyrių).
	Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) (įskaitant 3 g ir didesnes acetilsalicilo rūgšties dozes per parą)	AKF inhibitorius vartojant kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (pvz., dozuojant acetilsalicilo rūgštį pagal priešuždegiminio gydymo planus, COX-2 inhibitorius ar neselektyviuosius NVNU), antihipertenzinis poveikis gali susilpnėti. AKF inhibitorius vartojant kartu su NVNU, gali padidėti inkstų funkcijos blogėjimo rizika, įskaitant galimą ūmų inkstų funkcijos nepakankamumą, ir kalio kiekis serume, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija prieš pradėdant gydymą buvo sutrikusi. EUVASCOR vartoti kartu su NVNU reikia atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientams reikia gerti pakankamai skysčių ir reikia apgalvotai stebėti jų inkstų funkciją pradėjus gydymą tokiu deriniu ir periodiškai vėliau.

Reikia atsižvelgti į kartu vartojamą vaistinių preparatą

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
Atorvastatinas	Kolchicinas	Nors atorvastatino sąveikos su kolchicinu tyrimų neatlikta, gauta pranešimų apie miopatijos atvejus atorvastatiną vartojant kartu su kolchicinu, todėl skiriant atorvastatiną vartoti kartu su kolchicinu, reikia imtis atsargumo priemonių.
	Kolestipolis	Kolestipolį paskyrus vartoti kartu su atorvastatinu, sumažėjo atorvastatino ir jo veikliojo metabolito koncentracijos plazmoje (maždaug 25 %). Vis dėlto, poveikis lipidams buvo didesnis, kai atorvastatinas ir kolestipolis buvo vartojami kartu nei vartojant kiekvieną šių vaistinių preparatų atskirai.
	Geriamieji kontraceptikai	Atorvastatiną vartojant kartu su geriamaisiais kontraceptikais, padidėjo noretindrono ir etinilestradiolio koncentracijos plazmoje (žr. 2 lentelę).
Perindoprilis	Gliptinai (linagliptinas, saksagliptinas, sitagliptinas, vildagliptinas)	Angioneurozinės edemos rizikos padidėjimas dėl dipeptidilpeptidazės IV (DPP-IV) aktyvumo sumažėjimo vartojant gliptiną pacientams, kurie kartu vartoja AKF inhibitorių.
	Simpatomimetikai	Simpatomimetikai gali mažinti AKF inhibitorių sukeltą antihipertenzinį poveikį.
	Tricikliai antidepresantai / antipsichoziniai vaistiniai preparatai / anestetikai	AKF inhibitorius vartojant kartu su kai kuriais anestetikais, tricikliais antidepresantais ar antipsichoziniais vaistiniais preparatais, kraujospūdžio sumažėjimas gali būti didesnis (žr. 4.4 skyrių).
	Auksas	Retais atvejais buvo pranešta apie nitritoidines reakcijas (simptomai: veido paraudimas, pykinimas, vėmimas ir hipotenzija) leidžiamaisiais aukso preparatais (natrio aurotiomalatu) gydomiems pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorių, įskaitant perindoprilį.
	Antihipertenziniai vaistiniai preparatai ir vazodilatatoriai	Šių vaistinių preparatų vartojimas kartu gali sustiprinti EUVASCOR hipotenzinį poveikį. Vartojant kartu su nitroglicerinu ar kitais nitratais arba kitokiais vazodilatatoriais, kraujospūdžio sumažėjimas gali būti didesnis.

*1 lentelė. Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis atorvastatino farmakokinetikai*

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas ir dozavimo planas</b>	<b>Atorvastatinas</b>		
	<b>Dozė</b>	<b>AUC pokytis<sup>&amp;</sup></b>	<b>Klinikinė rekomendacija<sup>#</sup></b>
500 mg tipranaviro 2 x p./200 mg ritonaviro 2 x p., 8 paras (14-21 paromis)	40 mg pirmąją parą, 10 mg 20-ąją parą	↑ 9,4 karto	Tais atvejis, kai vartojimas kartu su atorvastatinu yra būtinas, negalima vartoti didesnės kaip 10 mg atorvastatino paros dozės. Rekomenduojama paciento klinikinės būklės stebėseną.
750 mg telapreviro, kas 8 val., 10 parų	20 mg, VD	↑ 7,9 karto	
5,2 mg ciklosporino/kg per parą, pastovi dozė	10 mg 1 x p., 28 paras	↑ 8,7 karto	
400 mg lopinaviro 2 x p./100 mg ritonaviro 2 x p., 14 parų	20 mg 1 x p., 4 paras	↑ 5,9 karto	Tais atvejis, kai vartojimas kartu su atorvastatinu yra būtinas, rekomenduojama vartoti mažesnes palaikomošias atorvastatino dozes. Vartojant didesnes kaip 20 mg atorvastatino dozes, rekomenduojama paciento klinikinės būklės stebėseną.
500 mg klaritromicino 2 x p., 9 paras	80 mg 1 x p., 8 paras	↑ 4,4 karto	
400 mg sakvinaviro 2 x p./ ritonaviras (300 mg 2 x p. nuo 5-7 paras, padidinant iki 400 mg 2 x p. 8-ąją parą), 4-18 paromis, 30 min. po išgertos atorvastatino dozės	40 mg 1 x p., 4 paras	↑ 3,9 karto	Tais atvejis, kai vartojimas kartu su atorvastatinu yra būtinas, rekomenduojama vartoti mažesnes palaikomošias atorvastatino dozes. Vartojant didesnes kaip 40 mg atorvastatino dozes, rekomenduojama paciento klinikinės būklės stebėseną.
300 mg darunaviro 2 x p./ 100 mg ritonaviro 2 x p., 9 paras	10 mg 1 x p., 4 paras	↑ 3,3 karto	
200 mg itrakonazolo 1 x p., 4 paras	40 mg, VD	↑ 3,3 karto	
700 mg fosamprenaviro 2 x p./ 100 mg ritonaviro 2 x p., 14 parų	10 mg 1 x p., 4 paras	↑ 2,5 karto	
1 400 mg fosamprenaviro 2 x p., 14 parų	10 mg 1 x p., 4 paras	↑ 2,3 karto	
480 mg letermoviro 1 x p., 10 parų	20 mg, VD	↑ 3,2 karto	
1 250 mg nelfinaviro 2 x p., 14 parų	10 mg 1 x p., 28 paras	↑ 1,7 karto <sup>^</sup>	Specialių rekomendacijų nėra.
240 ml greipfrutų sulčių 1 x p. *	40 mg, VD	↑ 37 %	Nerekomenduojama gerti kartu didelių kiekių greipfrutų sulčių.

<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas ir dozavimo planas</b>	<b>Atorvastatinas</b>		
	<b>Dozė</b>	<b>AUC pokytis<sup>&amp;</sup></b>	<b>Klinikinė rekomendacija<sup>#</sup></b>
240 mg diltiazemo 1 x p., 28 paras	40 mg, VD	↑ 51 % <sup>^</sup>	Pradėjus vartoti diltiazemą arba pakeitus diltiazemo dozę, rekomenduojama tinkama paciento klinikinės būklės stebėseną.
500 mg eritromicino 4 x p., 7 paras	10 mg, VD	↑ 33 % <sup>^</sup>	Rekomenduojama mažesnė didžiausioji dozė ir tokių pacientų klinikinės būklės stebėseną.
Vienkartinė 10 mg amlodipino dozė	80 mg, VD	↑ 18 %	Specialių rekomendacijų nėra.
300 mg cimetidino 4 x p., 2 savaites	10 mg 1 x p., 4 savaites	↓ mažiau kaip 1 % <sup>^</sup>	Specialių rekomendacijų nėra.
10 g kolestipolio 2 x p., 24 savaites	40 mg 1 x p., 8 savaites	0,74 <sup>**</sup>	Specialių rekomendacijų nėra.
30 ml magnio ir aliuminio hidroksidų antacidinės suspensijos 4 x p., 2 savaites	10 mg 1 x p., 4 savaites	↓ 35 % <sup>^</sup>	Specialių rekomendacijų nėra.
600 mg efavirenzo 1 x p., 14 parų	10 mg 3 paras	↓ 41 %	Specialių rekomendacijų nėra.
600 mg rifampicino 1 x p., 7 paras (vartojimas kartu)	40 mg, VD	↑ 30 %	Jeigu vartojimo kartu išvengti neįmanoma, atorvastatiną ir rifampiciną rekomenduojama išgerti kartu, stebint paciento klinikinę būklę.
600 mg rifampicino 1 x p., 5 paras (dozės vartojamos atskirai)	40 mg, VD	↓ 80 %	
600 mg gemfibrozilio 2 x p., 7 paras	40 mg, VD	↑ 35 %	Rekomenduojama mažesnė pradinė dozė ir tokių pacientų klinikinės būklės stebėseną.
160 mg fenofibrato 1 x p., 7 paras	40 mg, VD	↑ 3 %	Rekomenduojama mažesnė pradinė dozė ir tokių pacientų klinikinės būklės stebėseną.
800 mg bocepreviro 3 x p., 7 paras	40 mg, VD	↑ 2,3 karto	Rekomenduojama mažesnė pradinė dozė ir tokių pacientų klinikinės būklės stebėseną. Vartojant kartu su bocepreviru, negalima vartoti didesnės kaip 20 mg atorvastatino dozės.
Glecapreviras 400 mg 1 x p. / pibrentasviras 120 mg 1 x p., 7 dienas	10 mg 1 x p., 7 dienos	↑ 8,3 karto	Skyrimas kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra glecapreviro ar pibrentasviro yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

Kartu vartojamas vaistinis preparatas ir dozavimo planas	Atorvastatinas		
	Dozė	AUC pokytis <sup>&amp;</sup>	Klinikinė rekomendacija <sup>#</sup>
50 mg elbasviro 1 x p. + 200 mg grazopreviro 1 x p., 13 parų	10 mg, VD	↑1,95 karto	Vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra elbasviro ar grazopreviro, negalima vartoti didesnės kaip 20 mg atorvastatino dozės.

- 1 x p. = vieną kartą per parą. VD = vienkartinė dozė. 2 x p. = du kartus per parą. 4 x p. = keturis kartus per parą. 3 x p. = tris kartus per parą.
- Padidėjimas nurodytas kaip „↑“, sumažėjimas – kaip „↓“.
- <sup>&</sup> Duomenys, nurodyti kaip pokytis x kartų, reiškia paprastą santykį tarp vartojimo kartu ir vartojant vieną atorvastatiną (t. y., 1 kartas = nėra pokyčio). Duomenys, nurodyti kaip procentinis pokytis (%), reiškia procentinį skirtumą (%), palyginti su vieno atorvastatino vartojimu (t. y., 0 % = nėra pokyčio).  
<sup>#</sup> Klinikinę reikšmę žr. 4.4 ir 4.5 skyriuose.  
<sup>\*</sup> Sudėtyje yra viena ar daugiau medžiagų, kurios slopina CYP3A4 ir gali padidinti vaistinių preparatų, kurių metabolizmą veikia CYP3A4, koncentracijas plazmoje. Išgėrus vieną 240 ml stiklinę greipfrutų sulčių, aktyvaus ortohidroksimetabolito AUC taip pat sumažėjo 20,4 %. Dideli greipfrutų sulčių kiekiai (daugiau kaip 1,2 l per parą 5 paras) padidino atorvastatino AUC ir veikliosios frakcijos (atorvastatino ir jo metabolitų) AUC 2,5 karto.  
<sup>\*\*</sup> Santykis gautas iš vieno pavyzdžio, paimto po 8-16 val. pavartojus dozę.  
<sup>^</sup> Bendras atorvastatino ekvivalento aktyvumas.

## 2 lentelė. Atorvastatino poveikis kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Atorvastatino dozavimo planai	Kartu vartojamas vaistinis preparatas		
	Vaistinis preparatas / dozė (mg)	AUC pokytis <sup>&amp;</sup>	Klinikinės rekomendacijos
80 mg, 1 x p., 10 parų	0,25 mg digoksino, 1 x p., 20 parų	↑ 15 %	Digoksiną vartojančius pacientus reikia tinkamai stebėti.
40 mg, 1 x p., 22 paras	Geriamieji kontraceptikai 1 x p., 2 mėnesius - 1 mg noretindrono, - 35 µg etinilestradiolio	↑ 28 % ↑ 19 %	Specialių rekomendacijų nėra.
80 mg, 1 x p., 15 parų	* 600 mg fenazono, VD	↑ 3 %	Specialių rekomendacijų nėra.
10 mg, VD	500 mg tipranaviro, 2 x p. / 200 mg ritonaviro 2 x p., 7 paras	Nepakito	Specialių rekomendacijų nėra.
10 mg, 1 x p., 4 paras	1 400 mg fosamprenaviro, 2 x p., 14 parų	↓ 27 %	Specialių rekomendacijų nėra.
10 mg, 1 x p., 4 paras	700 mg fosamprenaviro 2 x p. / 100 mg ritonaviro 2 x p., 14 parų	Nepakito	Specialių rekomendacijų nėra.

- 1 x p. = vieną kartą per parą. VD = vienkartinė dozė. 2 x p. = du kartus per parą.
- Padidėjimas nurodytas kaip „↑“, sumažėjimas – kaip „↓“.
- <sup>&</sup> Duomenys, pateikti kaip pokytis %, rodo procentinį rodmenų skirtumą, palyginti su gydymu vienu atorvastatinu (t.y., 0 % = nepakito)
- \* Kartotinių atorvastatino ir fenazono dozių vartojimas kartu nedaug arba neišmatuojamai pakeitė fenazono klirensą.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti tinkamas kontracepcijos priemones gydymo EUVASCOR metu (žr. 4.3 skyrių).

### Nėštumas

Remiantis toliau aprašytais turimais duomenimis apie kiekvieną veikliąją medžiagą, EUVASCOR negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

### ***Atorvastatinas***

Saugumas nėščioms moterims neištirtas. Kontroliuojamųjų atorvastatino tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Gauta retų pranešimų apie apsigimimus po intrauterininės HMG-CoA reduktazės inhibitorių ekspozicijos. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Motinos gydymas atorvastatinu gali mažinti cholesterolio biologinės sintezės pirmtako mevalonato koncentracijas. Aterosklerozė yra lėtinis procesas ir lipidų koncentracijas mažinančių vaistinių preparatų vartojimo nutraukimas nėštumo metu paprastai neturi įtakos ilgalaikiai rizikai, susijusiai su pirmine hipercholesterolemija.

Dėl šių priežasčių atorvastatino negalima vartoti moterims nėštumo metu, planuojat pastojimą arba įtarus, kad moteris pastojo.

### ***Perindoprilis***

Epidemiologiniai duomenys apie teratogeniškumo riziką po AKF inhibitorių ekspozicijos per pirmąjį nėštumo trimestrą nėra įtikinantys. Vis dėl to nedidelės rizikos atmesti negalima. Planuojančioms pastoti pacientėms reikėtų skirti kitokį antihipertenzinį gydymą, kurio saugumas nėštumo metu yra geriau ištirtas. Diagnozavus nėštumą, reikia nedelsiant nutraukti gydymą AKF inhibitoriumi ir, jeigu tinka, pradėti kitokį gydymą.

Žinoma, kad AKF inhibitorių ekspozicija per antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus sukelia žmogui fetotoksiinį poveikį (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir toksinį poveikį naujagimiui (inkstų funkcijos nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Dėl šių priežasčių AKF inhibitorių nerekomenduojama vartoti moterims per pirmąjį nėštumo trimestrą. AKF inhibitorių negalima vartoti per antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus.

Jeigu nuo antrojo nėštumo trimestro buvo vartotas AKF inhibitorius, rekomenduojama ultragarsu tirti vaisiaus inkstų funkciją ir kaukolę. Reikia atidžiai stebėti, ar AKF inhibitorius vartojančių motinų kūdikiams nepasireiškia hipotenzija (taip pat žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

### Žindymas

Remiantis toliau aprašytais turimais duomenimis apie kiekvieną veikliąją medžiagą, EUVASCOR negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

### ***Atorvastatinas***

Nežinoma, ar atorvastatino ir jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Remiantis tyrimų su žiurkėmis duomenimis, atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracijos plazmoje yra panašios į išmatuotą piene (žr. 5.3 skyrių). Atorvastatiną vartojančioms moterims žindyti kūdikio negalima, nes gali pasireikšti sunkios nepageidaujamos reakcijos. Atorvastatino negalima vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

### ***Perindoprilis***

Kadangi nėra informacijos apie perindoprilio vartojimą žindymo laikotarpiu, perindoprilio vartoti nerekomenduojama ir geriau skirti kitokį gydymą, kurio vartojimo žindymo laikotarpiu saugumas yra geriau ištirtas, ypač žindant naujagimį ar neišnešiotą kūdikį.

#### Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie EUVASCOR vartojimo poveikį vaisingumui nėra.

#### **Atorvastatinas**

Tyrimų su gyvūnais metu atorvastatinas neveikė patinų ar patelių vislumo (žr. 5.3 skyrių).

#### **Perindoprilis**

Poveikio reprodukcinei elgsenai ar vaisingumui nebuvo.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

EUVASCOR poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

- Atorvastatinas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.
- Perindoprilis tiesiogiai neveikia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus, bet kai kuriems pacientams gali pasireikšti individualios reakcijos, susijusios su kraujospūdžio sumažėjimu, ypač gydymo pradžioje arba vartojant kartu su kitais antihipertenziniais vaistiniais preparatais.

Dėl to gali sutrikti EUVASCOR vartojančių pacientų gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos į atskirai vartojamus atorvastatiną ir perindoprilį, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, yra: nazofaringitas, padidėjęs jautrumas, hiperglikemija, svaigulys, galvos skausmas, skonio pojūčio sutrikimas, parestezija, regos sutrikimas, ūžesysausyse, svaigimas, hipotenzija, ryklės ir gerklės skausmas, kraujavimas iš nosies, kosulys, dusulys, pykinimas, vėmimas, viršutinės ir apatinės pilvo dalies skausmas, dispepsija, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis virškinimo trakte, išbėrimas, niežėjimas, sąnarių patinimas, galūnių skausmas, artralgija, raumenų spazmai, mialgija, nugaros skausmas, astenija, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimai, kreatinkinazės suaktyvėjimas kraujyje.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Gydant atorvastatinu ir perindoprilium arba skiriant juos vartoti atskirai, buvo pastebėtas toliau nurodytas nepageidaujamas poveikis, išvardytas pagal *MedDRA* organų sistemų klasifikaciją ir dažnį, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

<b>MedDRA organų sistemų klasės</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>	<b>Dažnis</b>	
		<b>Atorvastatinas</b>	<b>Perindoprilis</b>
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Nazofaringitas	Dažni	-
	Rinitas	-	Labai reti
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Trombocitopenija	Reti	Labai reti
	Leukopenija / neutropenija (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti
	Eozinofilija	-	Nedažni*
	Agranulocitozė / pancitopenija (žr. 4.4 skyrių)		Labai reti

<b>MedDRA organų sistemų klasės</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>	<b>Dažnis</b>	
		<b>Atorvastatinas</b>	<b>Perindoprilis</b>
	Hemolizinė anemija pacientams, kuriems yra įgimtas G-6PDH trūkumas (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	Padidėjęs jautrumas	Dažni	-
	Anafilaksija	Labai reti	-
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Hiperglikemija	Dažni	-
	Hipoglikemija (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	Nedažni	Nedažni*
	Hiponatremija	-	Nedažni*
	Hiperkalemija, kuri yra grįžtama nutraukus vartojimą (žr. 4.4 skyrių)	-	Nedažni*
	Anoreksija	Nedažni	-
<b>Psichikos sutrikimai</b>	Nemiga	Nedažni	-
	Nuotaikos pokytis	-	Nedažni
	Miego sutrikimas		Nedažni
	Košmarai	Nedažni	-
	Sumišimo būklė	-	Labai reti
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Somnolencija	-	Nedažni*
	Svaigulys	Nedažni	Dažni
	Galvos skausmas	Dažni	Dažni
	Skonio pojūčio pokytis	Nedažni	Dažni
	Apalpimas	-	Nedažni*
	Hipoaestezija	Nedažni	-
	Parestezija	Nedažni	Dažni
	Periferinė neuropatija	Reti	-
	Dėl pernelyg didelės hipotenzijos didelės rizikos grupės pacientus gali ištikti insultas (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti
Amnezija	Nedažni	-	
<b>Akių sutrikimai</b>	Regos sutrikimas	Reti	Dažni
	Miglotas matymas	Nedažni	-
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	Ūžesys ausyse	Nedažni	Dažni
	Svaigimas	-	Dažni
	Apkurtimas	Labai reti	-
<b>Širdies sutrikimai</b>	Dėl pernelyg didelės hipotenzijos didelės rizikos grupės pacientus gali ištikti miokardo infarktas (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti
	Krūtinės angina	-	Labai reti
	Aritmija	-	Labai reti
	Tachikardija	-	Nedažni*
	Palpitacijos	-	Nedažni*
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Hipotenzija (ir su hipotenzija susijęs poveikis)	-	Dažni



<b>MedDRA organų sistemų klasės</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>	<b>Dažnis</b>	
		<b>Atorvastatinas</b>	<b>Perindoprilis</b>
	Vaskulitas	-	Nedažni*
	Reino ( <i>Raynaud</i> ) fenomenas	-	Dažnis nežinomas
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	Ryklės ir gerklės skausmas	Dažni	-
	Kraujavimas iš nosies	Dažni	-
	Kosulys	-	Dažni
	Dusulys	-	Dažni
	Bronchų spazmas	-	Nedažni
	Eozinofilinė pneumonija	-	Labai reti
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Pykinimas	Dažni	Dažni
	Vėmimas	Nedažni	Dažni
	Viršutinės ir apatinės pilvo dalies skausmas	Nedažni	Dažni
	Dispepsija	Dažni	Dažni
	Viduriavimas	Dažni	Dažni
	Vidurių užkietėjimas	Dažni	Dažni
	Burnos džiūvimas	-	Nedažni
	Pankreatitas	Nedažni	Labai reti
	Atsirūgimas	Nedažni	-
	Dujų kaupimasis virškinimo trakte	Dažni	-
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	Hepatitis (citolizinis arba cholestazinis) (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni	Labai reti
	Cholestazė	Reti	-
	Kepenų funkcijos nepakankumas	Labai reti	-
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Išbėrimas	Nedažni	Dažni
	Niežėjimas	Nedažni	Dažni
	Dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni	Nedažni
	Hiperhidrozė	-	Nedažni
	Žvynelinės pasunkėjimas	-	Reti*
	Alopecija	Nedažni	-
	Angioneurozinė edema (žr. 4.4 skyrių)	Reti	Nedažni
	Pemfigoidas	-	Nedažni*
	Stevens-Johnson sindromas	Reti	-
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija	-	Nedažni*
	Toksinė epidermio nekrolizė	Reti	-
	Daugiaformė eritema	Reti	Labai reti
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Sąnarių patinimas	Dažni	-
	Galūnių skausmas	Dažni	-
	Artralgija	Dažni	Nedažni*
	Raumenų spazmai	Dažni	Dažni

<b>MedDRA organų sistemų klasės</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>	<b>Dažnis</b>	
		<b>Atorvastatinas</b>	<b>Perindoprilis</b>
	Mialgija	Dažni	Nedažni*
	Nugaros skausmas	Dažni	-
	Kaklo skausmas	Nedažni	-
	Raumenų nuovargis	Nedažni	-
	Miopatija	Reti	-
	Miozitas	Reti	-
	Rabdomiolizė	Reti	-
	Raumens plyšimas	Reti	-
	Tendinopatija, kuri kartais komplikuojasi plyšimu	Reti	-
	Į vilkligę panašus sindromas	Labai reti	-
	Imuninės kilmės nekrotizuojančioji miopatija (žr. 4.4 skyrių)	Dažnis nežinomas	-
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	Inkstų funkcijos nepakankamumas	-	Nedažni
	Ūminė inkstų pažeidimas	-	Labai reti
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	Erekcijos funkcijos sutrikimas	-	Nedažni
	Ginekomastija	Labai reti	-
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Astenija	Nedažni	Dažni
	Nuovargis	Nedažni	-
	Krūtinės skausmas	Nedažni	Nedažni*
	Negalavimas	Nedažni	Nedažni*
	Periferinė edema	Nedažni	Nedažni*
	Karščiavimas	Nedažni	Nedažni*
<b>Tyrimai</b>	Šlapalo koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	Nedažni*
	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	Nedažni*
	Kepenų fermentų suaktyvėjimas	-	Reti
	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	Reti
	Hemoglobino koncentracijos sumažėjimas ir hematokrito sumažėjimas (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti
	Kūno masės padidėjimas	Nedažni	-
	Leukocitai šlapime	Nedažni	-
	Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimų rodmenys	Dažni	-
	Kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas kraujyje	Dažni	-
<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	Pargriuvimas	-	Nedažni*

*\* Nepageidaujamų reiškinių, nustatytų pagal savanoriškus pranešimus, dažnis buvo apskaičiuotas, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis apie nepageidaujamas reakcijas.*

Buvo pranešta apie transaminazių suaktyvėjimą pacientų, vartojančių atorvastatiną, kaip ir kitokius HMG-CoA reduktazės inhibitorius, serume. Šie pokyčiai dažniausiai buvo lengvi, laikini ir dėl jų nereikėjo nutraukti gydymo. Kliniškai reikšmingas (daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą) transaminazių suaktyvėjimas serume pasireiškė 0,8 % atorvastatiną vartojančių pacientų. Toks suaktyvėjimas priklausė nuo dozės ir buvo grįžtamas visiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Kreatinkinazės (KK) suaktyvėjimas serume, daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, pasireiškė 2,5 % atorvastatiną vartojančių pacientų, panašiai, kaip ir vartojant kitokius HMG-CoA reduktazės inhibitorius klinikinių tyrimų metu. Daugiau kaip 10 kartų už viršutinę normos ribą didesnis aktyvumas buvo išmatuotas 0,4 % atorvastatinu gydytų pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant kai kuriuos statinus, buvo pranešta apie toliau išvardytus šalutinius reiškinius.

- Lytinės funkcijos sutrikimas.
- Depresija.
- Pavieniai intersticinės plaučių ligos atvejai, ypač gydant ilgą laiką (žr. 4.4 skyrių).
- Cukrinis diabetas: dažnis priklauso nuo rizikos veiksnių (gliukozės koncentracija nevalgius 5,6 mmol/l arba didesnė, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, trigliceridų koncentracijos padidėjimas, hipertenzijos anamnezėje) buvimo arba nebuvimo.

Vartojant kitokius AKF inhibitorius, buvo pranešta apie sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą (SAHSS). SAHSS gali būti laikomas labai reta galima komplikacija, susijusia su gydymu AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

## **4.9 Perdozavimas**

Informacijos apie EUVASCOR perdozavimą žmogui nėra.

### Atorvastatinas

#### *Simptomai ir gydymas*

Specifinio gydymo perdozavus atorvastatino nėra. Perdozavimo atveju, jeigu reikia, skiriamos simptominės ir palaikomosios priemonės. Reikia tirti kepenų funkciją ir KK aktyvumą serume. Kadangi daug atorvastatino prisijungia prie plazmos baltymų, nesitikima, kad hemodializė reikšmingai paspartintų atorvastatino klirensą.

### Perindoprilis

#### *Simptomai*

Su AKF inhibitorių perdozavimu susiję simptomai yra hipotenzija, kraujotakos nepakankamumas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimai, inkstų funkcijos nepakankamumas, hiperventiliacija, tachikardija, palpitacijos, bradikardija, svaigulys, nerimas ir kosulys.

#### *Gydymas*

Perdozavimo atveju rekomenduojama gydyti, skiriant 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo infuzijas į veną. Pasireiškus hipotenzijai, pacientą reikia paguldyti į šoko padėtį. Jeigu yra, galima apgalvotai skirti gydymą angiotenzino II infuzijomis ir (arba) katecholaminais į veną. Perindoprilį galima pašalinti iš sisteminės kraujotakos atliekant hemodializę (žr. 4.4 skyrių). Pasireiškus atspariai bradikardijai, galima skirti širdies stimuliaciją. Reikia nuolat stebėti gyvybinius požymius, elektrolitų koncentracijas serume ir kreatinino koncentraciją.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

**Farmakoterapinė grupė:** lipidų koncentracijas reguliuojantys vaistiniai preparatai, HMG-CoA reduktazės inhibitoriai, kiti deriniai; ATC kodas – C10BX15.

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

#### *Atorvastatinas*

Atorvastatinas yra selektyvusis, konkurencinis HMG-CoA reduktazės (3-hidroksi-3-metil-glutaril-kofermento A pavertimo sterolių, įskaitant cholesterolį, pirmtaku mevalonatu reakcijos greitį ribojančio fermento) inhibitorius. Trigliceridai ir cholesterolis kepenyse įtraukiami į labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL) sudėtį, išskiriami į plazmą ir pernešami į periferinius audinius. Mažo tankio

lipoproteinai (MTL) susiformuoja iš LMTL ir yra katabolizuojami visų pirma per receptorius, turinčius didelį afinitetą MTL.

Atorvastatinas mažina cholesterolio koncentracijas plazmoje ir lipoproteinų koncentracijas serume, slopindamas HMG-CoA reduktazę ir taip mažindamas biologinę cholesterolio sintezę kepenyse bei didindamas MTL receptorių skaičių ląstelės paviršiuje ir tokiu būdu greitindamas MTL pasisavinimą bei katabolizmą.

Atorvastatinas mažina MTL gamybą ir MTL dalelių skaičių. Atorvastatinas stipriai ir ilgam padidina MTL receptorių aktyvumą, kartu palankiai veikdamas kraujo MTL dalelių kokybinę sudėtį. Atorvastatinas veiksmingai mažina MTL cholesterolio koncentracijas pacientų, kuriems yra homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, organizme (populiacija, kuri paprastai nereaguoja į lipidų koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų poveikį).

### ***Perindoprilis***

Perindoprilis yra fermento, kuris angiotenziną I verčia angiotenzinu II (angiotenziną konvertuojantis fermentas, AKF), inhibitorius. Konvertuojantis fermentas arba kinazė yra egzopeptidazė, kuriai veikiant, angiotenzinas I verčiamas į kraujagysles sutraukiančią medžiagą angiotenziną II, o taip pat kraujagysles plečianti medžiaga bradikininas yra verčiama į neaktyvų heptapeptidą. Dėl AKF slopinimo sumažėja angiotenzino II koncentracijos plazmoje ir dėl to plazmoje didėja renino aktyvumas (slopindamas neigiamas grįžtamasis ryšys su renino išsiskyrimu) bei sumažėja aldosterono sekrecija. Be to, kadangi AKF inaktyvuoja bradikininą, dėl AKF slopinimo padidėja kraujo apytakos ir lokalsios kalikreino ir kinino sistemų aktyvumas (taip pat aktyvuojama prostaglandinų sistema). Gali būti, kad šis mechanizmas prisideda prie AKF inhibitorių sukeliama kraujospūdžio sumažėjimo ir iš dalies yra atsakingas už kai kurių šių vaistų nepageidaujamą poveikį (pvz., kosulį).

Perindoprilio poveikis priklauso nuo jo veikliojo metabolito perindoprilato. Nenustatyta, kad kiti metabolitai slopintų AKF aktyvumą *in vitro*.

### ***Širdies nepakankamumas***

Perindoprilis, mažindamas prieškrūvį ir pokrūvį, sumažina širdies darbą.

### **Klinikinis veiksmingumas ir saugumas**

EUVASCOR poveikis sergamumui ir mirtingumui netirtas.

### ***Atorvastatinas***

Atsako priklausomybės nuo dozės nustatymo tyrimo metu buvo nustatyta, kad atorvastatinas mažina bendrojo cholesterolio (30 %-46 %), MTL cholesterolio (41 %-61 %), apolipoproteino B (34 %-50 %) ir trigliceridų (14 %-33 %) koncentracijas, bet kintamai padidina DTL cholesterolio ir apolipoproteino A1 koncentracijas. Šie duomenys atitinka duomenis pacientų, kuriems yra homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija, nešeiminės hipercholesterolemijos formos ir mišri hiperlipidemija, įskaitant pacientus, kurie serga nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu.

Buvo įrodyta, kad bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio ir apolipoproteino B koncentracijų sumažėjimas mažina širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką bei mirtingumą nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimų.

### ***Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija***

Daugiacentriniame 8 savaičių trukmės tyrime su neprivaloma kintamos trukmės neregistruoto vaistinio preparato atviro vartojimo pasibaigus klinikiniam tyrimui faze, buvo įregistruoti 335 pacientai, iš kurių 89 pacientams buvo diagnozuota homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija. Remiantis šių 89 pacientų duomenimis, MTL cholesterolio koncentracijos sumažėjo vidutiniškai maždaug 20 %. Buvo vartotos iki 80 mg atorvastatino paros dozės.

### *Aterosklerozė*

Aterosklerozės mažinimo tyrimo metu buvo tirtas intensyvaus lipidų koncentracijos (angl. *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering, REVERSAL*) mažinimo vartojant 80 mg atorvastatino dozę ar įprasto lipidų koncentracijos mažinimo vartojant 40 mg pravastatino dozę poveikis vainikinių kraujagyslių aterosklerozei, kuris buvo įvertintas pagal išemine širdies liga (IŠL) sergančių pacientų intravaskulinio ultragarsinio (IVUG) tyrimo angiografijos duomenis. Šio atsitiktinių imčių dvigubai koduoto daugelyje centrų atlikto kontroliuojamojo klinikinio tyrimo metu IVUG buvo atliktas 502 pacientams prieš pradėdant tyrimą ir 18-tą mėnesį. Atorvastatino grupėje (n = 253) aterosklerozės progresavimo nebuvo.

Vidutinis procentinis bendrojo ateromos tūrio pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu (pagrindinis tyrimo kriterijus), atorvastatino grupėje buvo -0,4 % (p = 0,98), o pravastatino grupėje – +2,7 % (p = 0,001) (n = 249). Atorvastatino, palyginti su pravastatinu, poveikis buvo statistiškai reikšmingas (p = 0,02). Intensyvaus lipidų koncentracijos mažinimo poveikis kardiovaskulinei vertinamajai baigčiai (pvz.: revaskuliarizacijos poreikis, nemirtinas miokardo infarktas, mirtis dėl vainikinių kraujagyslių ligos) šiuose tyrimuose netirtas.

MTL cholesterolio koncentracija atorvastatino grupėje sumažėjo vidutiniškai iki 2,04 mmol/l ± 0,8 mmol/l (78,9 mg/dl ± 30 mg/dl) nuo pradinio 3,89 mmol/l ± 0,7 mmol/l (150 mg/dl ± 28 mg/dl) rodmens, o pravastatino grupėje – vidutiniškai iki 2,85 mmol/l ± 0,7 mmol/l (110 mg/dl ± 26 mg/dl) nuo pradinio 3,89 mmol/l ± 0,7 mmol/l (150 mg/dl ± 26 mg/dl) (p < 0,0001). Be to, atorvastatinas reikšmingai sumažino vidutinę bendrojo cholesterolio koncentraciją iki 34,1 % (pravastatinas: -18,4 %, p < 0,0001), vidutines trigliceridų koncentracijas 20 % (pravastatinas: -6,8 %, p < 0,0009) ir vidutinę apolipoproteino B koncentraciją 39,1 % (pravastatinas: -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatinas padidino vidutinę DTL cholesterolio koncentraciją 2,9 % (pravastatinas: +5,6 %, p = NR). Atorvastatino grupėje vidutiniškai 36,4 % sumažėjo CRB, palyginti su 5,2 % sumažėjimu pravastatino grupėje (p < 0,0001).

Tyrimų duomenys buvo gauti, vartojant 80 mg atorvastatino dozę, todėl jie negali būti ekstrapoliuojami mažesnio stiprumo dozėms.

Saugumo ir toleravimo duomenys abiejose grupėse buvo panašios.

Intensyvaus lipidų koncentracijos mažinimo poveikis kardiovaskulinėms vertinamosioms baigtims šiuose tyrimuose netirtas. Todėl šių vaizdžių duomenų klinikinė reikšmė pirminei ar antrinei kardiovaskulinių reiškinių profilaktikai nežinoma.

### *Ūminis koronarinis sindromas*

*MIRACL* tyrimo metu buvo tirtas 80 mg atorvastatino dozės vartojimas 3 086 pacientams (atorvastatino n = 1 538, placebo n = 1 548 grupės), kuriems pasireiškė ūminis koronarinis sindromas (ne Q bangos miokardo infarktas ar nestabilioji krūtinės angina). Gydytas buvo pradėtas ūminės fazės metu paguldžius į lignoninę ir tęstas 16 savaičių. Gydant 80 mg atorvastatino paros doze, pagrindinės kombinuotosios vertinamosios baigties, apibūdinamos kaip mirtis dėl bet kokios priežasties, nemirtinas MI, atgaivinimas po širdies sustojimo ar krūtinės angina su miokardo išemijos požymiais, dėl kurių prireikė gydymo lignoninėje, rizika sumažėjo 16 % (p = 0,048). Tai daugiausiai susiję su pakartotinio gydymo lignoninėje dėl krūtinės anginos su miokardo išemijos požymiais rizikos sumažėjimu 26 % (p = 0,018). Kitos antrinės vertinamosios baigtys nepasiekė statistinio reikšmingumo (bendrai: placebo 22,2 %, atorvastatinas 22,4 %).

Atorvastatino saugumo duomenys *MIRACL* tyrimų metu atitiko nurodytus 4.8 skyriuje.

### *Kardiovaskulinės ligos profilaktika*

Atorvastatino poveikis mirtinai ir nemirtinai išeminei širdies ligai buvo tirtas atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo klinikinio tyrimo (angl. *the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA*) metu. Pacientai sirgo hipertenzija, buvo

40-79 metų, pirmiau nebuvo patyrę miokardo infarkto ir nebuvo gydyti nuo krūtinės anginos, bendrojo cholesterolio koncentracijos buvo 6,5 mmol/l ar mažesnės (251 mg/dl). Visi pacientai turėjo mažiausiai tris prieš pradedant tyrimą nustatytus širdies ir kraujagyslių ligos rizikos veiksnius: vyriška lytis, 55 metų ar vyresni pacientai, rūkymas, cukrinis diabetas, pirmos eilės giminaičių IŠL istorija, bendrojo ir DTL cholesterolio koncentracijų santykis didesnis kaip 6, periferinių kraujagyslių liga, kairiojo skilvelio hipertrofija, pirmiau buvęs galvos smegenų kraujotakos sutrikimo priepuolis, specifiniai EKG pokyčiai, proteinurija ar albuminurija. Buvo nustatyta, kad ne visi įtraukti pacientai priklausau didėlės pirmojo širdies ir kraujagyslių reiškinio atsiradimo rizikos grupei.

Pacientai buvo gydyti antihipertenziniais vaistinais preparatais (pagal planą, kurio pagrindą sudaro amlodipinas arba atenolis) ir vartojo arba 10 mg atorvastatino dozę per parą (n = 5168), arba placebo (n = 5137).

Absoliučios ir santykinės rizikos sumažėjimas vartojant atorvastatiną buvo toks:

Reiškinys	Santykinės rizikos sumažėjimas (%)	Atvejų skaičius (atorvastatinas, palyginti su placebo)	Absoliučios rizikos sumažėjimas <sup>1</sup> (%)	p-reikšmė
Mirtina IŠL ir nemirtinas MI	36 %	100, palyginti su 154	1,1 %	0,0005
Iš viso širdies ir kraujagyslių reiškinų bei revaskuliarizacijos procedūrų	20 %	389, palyginti su 483	1,9 %	0,0008
Iš viso širdies ir kraujagyslių reiškinų	29 %	178, palyginti su 247	1,4 %	0,0006

<sup>1</sup> Atsižvelgiant į sunkių reiškinų, atsiradusių per vidutiniškai 3,3 stebėjimo metų, dažnio skirtumą. IŠL – išeminė širdies liga, MI – miokardo infarktas.

Bendrasis mirtingumas ir kardiovaskulinis mirtingumas sumažėjo nereikšmingai (185, palyginti su 212 atvejų, p = 0,17 ir 74, palyginti su 82 atvejais, p = 0,51). Analizuojant pogrupių pagal lytį (81 % vyrų, 19 % moterų) duomenis, buvo nustatytas palankus atorvastatino poveikis vyrams, bet tokio poveikio nebuvo moterims (greičiausiai dėl mažai atvejų moterų pogrupyje). Didesnis bendrojo mirtingumo ir kardiovaskulinio mirtingumo atvejų skaičius buvo moterų pogrupyje (38, palyginti su 30 atvejų ir 17, palyginti su 12 atvejų), tačiau šie duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi. Buvo nustatyta žymi antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojimo prieš pradedant tyrimą įtaka. Svarbiausioji vertinamoji baigtis (mirtina IŠL kartu su nemirtinu miokardo infarktu) buvo žymiai mažesnė atorvastatiną kartu su amlodipinu vartojusių pacientų pogrupyje (SR 0,47 [0,32-0,69], p = 0,00008), bet ne gydytų atenoliu (SR 0,83 [0,59-1,17], p = 0,287).

Vėlesnės (angl. *post-hoc*) analizės duomenimis, pacientų pogrupis atsitiktinai atrinktas gydyti pagal planą, kurio pagrindą sudaro amlodipinas, buvo gydomas perindoprilu ir atorvastatinu (n=1 950) arba placebo (n=1 926). Bendra išeminės širdies ligos (nemirtino miokardo infarkto (įskaitant nebylų MI) + mirtinos IŠL) rizika sumažėjo 42% (95% PI [0,396; 0,837]). Taip pat reikšmingai 46% sumažėjo kardiovaskulinis mirtingumas (95% PI [0,344; 0,854]), 40 % sumažėjo kompleksinis kardiovaskulinis mirtingumas + MI + insulto atvejų (95% PI [0,461; 0,779]), 36% sumažėjo kompleksinis bendras sergamumas širdies ir kraujagyslių liga + mirtinu ir nemirtinu insultu (95% PI [0,490; 0,846]), 32% sumažėjo visų koronarinių reiškinų atvejų (95% PI [0,516; 0,883] ir 29% sumažėjo mirtingumas dėl visų priežasčių (95% PI [0,555; 0,915]).

Atorvastatino įtaka mirtinai ar nemirtinai širdies ir kraujagyslių ligai taip pat buvo tirta atsitiktinių imčių dvigubai koduoto daugelyje centrų atlikto placebo kontroliuojamojo tyrimo (angl. *the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS*), kuriame dalyvavo II tipo cukriniu diabetu sergantys 40-75 metų pacientai, anksčiau nesirgę širdies ir kraujagyslių liga, kurių MTL cholesterolio koncentracijos buvo 4,14 mmol/l ar mažesnės (160 mg/dl), o trigliceridų koncentracijos – 6,78 mmol/l ar mažesnės (600 mg/dl), metu. Visi pacientai turėjo bent 1 iš toliau išvardytų rizikos veiksnių: hipertenzija, dabartinis rūkymas, retinopatija, mikroalbuminurija arba makroalbuminurija. Pacientai buvo gydyti arba 10 mg atorvastatino paros doze (n = 1 428), arba placebo (n = 1 410) vidutiniškai 3,9 stebėjimo metų.

Absoliučios ir santykinės rizikos sumažėjimas vartojant atorvastatiną buvo toks:

Reiškinys	Santykinės rizikos sumažėjimas (%)	Atvejų skaičius (atorvastatinas, palyginti su placebo)	Absoliučios rizikos sumažėjimas <sup>1</sup> (%)	p-reikšmė
Pagrindiniai širdies ir kraujagyslių reiškiniai (mirtinas ir nemirtinas ŪMI, nebylus MI, staigi mirtis dėl IŠL, nestabilioji krūtinės angina, TVAŠ, PTKA, revaskuliarizacija, insultas)	37 %	83, palyginti su 127	3,2 %	0,0010
MI (mirtinas, nemirtinas ŪMI ir nebylusis MI)	42 %	38, palyginti su 64	1,9 %	0,0070
Insultas (mirtinas ir nemirtinas)	48 %	21, palyginti su 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup> Atsižvelgiant į sunkių atvejų, atsiradusių per vidutiniškai 3,9 stebėjimo metų, dažnio skirtumą. ŪMI – ūmus miokardo infarktas, MI – miokardo infarktas, IŠL – išeminė širdies liga, TVAŠ – transplantato vainikinės arterijos šuntavimui operacija, PTKA – perkutaninė transluminalinė koronarinė angioplastika.

Skirtumų tarp gydymo būdų dėl pacientų lyties, amžiaus ar pradinės MTL cholesterolio koncentracijos nebuvo. Buvo stebėtos palankaus poveikio mirtingumui tendencijos (82 mirties atvejai placebo grupėje, palyginti su 61 atveju atorvastatino grupėje, p = 0,0592).

#### *Pasikartojantis insultas*

Insulto profilaktikos intensyviai mažinant cholesterolio koncentracijas (angl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*) tyrimo metu buvo įvertinta 80 mg atorvastatino paros dozės ar placebo įtaka 4 731 pacientui, per praėjusius 6 mėnesius patyrusiems insultą ar praeinančiojo smegenų išemijos priepuolį (PSIP) ir nesirgusiems išemine širdies liga (IŠL). 60 % pacientų buvo vyrai, kurių amžius buvo 21-92 metai (vidutiniškai 63 metai), o jų vidutinė pradinė MTL cholesterolio koncentracija buvo 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Vidutinė MTL cholesterolio koncentracija gydymo atorvastatinu metu buvo 73 mg/dl (1,9 mmol/l), o vartojant placebo – 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Stebėjimo trukmės mediana – 4,9 metų.

80 mg atorvastatino dozė sumažino svarbiausios mirtino ir nemirtino insulto vertinamosios baigties riziką 15 % (SR 0,85, 95 % PI, [0,72;1,00], p = 0,05 arba koregavus pagal pradinius veiksnius – 0,84, 95 % PI, [0,71;0,99], p = 0,03), palyginti su placebo. Mirtingumas dėl visų priežasčių buvo 9,1 % (216 iš 2 365) atorvastatino grupėje, palyginti su 8,9 % (211 iš 2 366) placebo grupėje.



Vėlesnės (angl. *post-hoc*) analizės duomenimis, 80 mg atorvastatino dozė retino išeminio insulto (218 iš 2 365, 9,2 %, palyginti su 274 iš 2 366, 11,6 %,  $p = 0,01$ ) ir dažnino hemoraginio insulto (55 iš 2 365, 2,3 %, palyginti su 33 iš 2 366, 1,4 %,  $p = 0,02$ ) atvejus, palyginti su placebo.

- Pacientams, kurie prieš pradėdant tyrimą jau buvo patyrę hemoraginį insultą, hemoraginio insulto rizika padidėjo (7 iš 45 pacientų atorvastatino grupėje, palyginti su 2 iš 48 pacientų placebo grupėje, SR 4,06, 95 % PI, [0,84; 19,57]), o išeminio insulto rizika grupėse buvo panaši (3 iš 45 pacientų atorvastatino grupėje, palyginti su 2 iš 48 pacientų placebo grupėje, SR 1,64, 95 % PI, [0,27; 9,82]).
- Pacientams, kurie prieš pradėdant tyrimą jau buvo patyrę lakūninį infarktą, hemoraginio insulto rizika padidėjo (20 iš 708 pacientų atorvastatino grupėje, palyginti su 4 iš 701 paciento placebo grupėje, SR 4,99, 95 % PI, [1,71; 14,61]), bet išeminio insulto rizika šiems pacientams buvo sumažėjusi (79 iš 708 pacientų atorvastatino grupėje, palyginti su 102 iš 701 paciento placebo grupėje, SR 0,76, 95 % PI, [0,57; 1,02]). Gali būti, kad bendroji insulto rizika pacientams, kurie anksčiau buvo patyrę lakūninį infarktą, vartojant 80 mg atorvastatino paros dozę, padidėja.

Anksčiau hemoraginį insultą patyrusių pacientų pogrupyje mirtingumas dėl bet kurių priežasčių atorvastatino grupėje buvo 15,6 % (7 iš 45), palyginti su placebo grupe – 10,4 % (5 iš 48). Anksčiau lakūninį infarktą patyrusių pacientų pogrupyje mirtingumas dėl bet kurių priežasčių atorvastatino grupėje buvo 10,9 % (77 iš 708), palyginti su placebo grupe – 9,1 % (64 iš 701).

## ***Perindoprilis***

### *Hipertenzija*

Perindoprilis yra veiksmingas gydant bet kurio sunkumo laipsnio hipertenziją: lengvą, vidutinio sunkumo ar sunkią. Stebimas sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas ir gulint, ir stovint.

Perindoprilis mažina periferinių kraujagyslių pasipriešinimą, sukeldamas kraujospūdžio sumažėjimą. Dėl to stiprėja periferinė kraujotaka, bet širdies susitraukimų dažnis nepakinta.

Inkstų kraujotaka paprastai sustiprėja, tačiau glomerulų filtracijos greitis (GFG) dažniausiai nekinta.

Išgėrus vieną dozę, didžiausias kraujospūdžio sumažėjimas stebimas po 4-6 val. ir poveikis išsilaiko ne trumpiau kaip 24 val.: tuo metu, kai koncentracija būna mažiausia, išmatuojama 87-100 % stipriausio antihipertenzinio poveikio.

Kraujospūdis pradeda mažėti greitai. Pacientų, kuriems pasireiškia atsakas, kraujospūdis sunormalėja per mėnesį ir toks išsilaiko tolesnio gydymo metu (tachifilaksijos nebūna).

Preparato vartojimą nutraukus, atoveiksmio reakcijos nebūna.

Perindoprilis mažina kairiojo širdies skilvelio hipertrofiją.

Įrodyta, kad perindoprilis plečia žmogaus kraujagysles. Vaistinis preparatas gerina stambųjų arterijų elastingumą bei mažina smulkiųjų kraujagyslių sienelės viduriniojo dangalo ir spindžio santykį.

Vartojant kartu su tiazidiniiais diuretikais, pasireiškia adityvaus tipo sinergija. Be to, AKF inhibitorių vartojant kartu su tiazidais, mažėja diuretikų sukeltos hipokalemijos atsiradimo rizika.

### *Širdies nepakankamumas*

Perindoprilis mažina širdies darbą sumažindamas prieškrūvį ir pokrūvį.

Tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuotas širdies nepakankamumas, atskleidė:

- kairiojo ir dešiniojo skilvelių prisipildymo slėgio sumažėjimą;
- bendrojo periferinių kraujagyslių pasipriešinimo sumažėjimą;
- širdies veiklos efektyvumo padidėjimą ir širdies indekso pagerėjimą.

Remiantis palyginamųjų tyrimų duomenimis, 2,5 mg perindoprilio arginino dozės pavartojimas pirmą kartą pacientams, kuriems diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo širdies nepakankamumas, palyginti su placebo, nebuvo susijęs su koku nors reikšmingu kraujospūdžio sumažėjimu.

#### *Stabilioji išeminė širdies liga*

*EUROPA* tyrimas buvo keliuose centruose atliktas, tarptautinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamasis, 4 metus trukęs klinikinis tyrimas.

Dvylikai tūkstančių dviem šimtams aštuoniolikai (12 218) vyresnių kaip 18 metų pacientų atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti 8 mg perindoprilio tertbutilamino (atitinka 10 mg perindoprilio arginino) paros dozę (n = 6 110) arba placebo (n = 6 108).

Tiriamosios populiacijos pacientams buvo diagnozuota išeminė širdies liga ir nebuvo klinikinių širdies nepakankamumo požymių. Iš viso 90 % tyrime dalyvavusių pacientų pirmiau buvo patyrę miokardo infarktą ir (arba) pirmesnę širdies vainikinių kraujagyslių revaskuliarizaciją. Dauguma pacientų tiriamąjį preparatą pradėjo gerti, vartodami įprastus vaistinius preparatus, įskaitant trombocitų funkciją slopinančius vaistinius preparatus, lipidų koncentracijas mažinančius vaistinius preparatus ir beta adrenoreceptorių blokatorius.

Svarbiausias veiksmingumo kriterijus buvo sudėtinis ir apėmė kardiovaskulinį mirtingumą, nemirtino miokardo infarkto ir (arba) širdies sustojimo, po kurio pacientą pavyko atgaivinti, dažnį. Gydytas vieną kartą per parą geriama 8 mg perindoprilio tertbutilamino (atitinka 10 mg perindoprilio arginino) doze lėmė reikšmingą absoliutų svarbiausios vertinamosios baigties sumažėjimą 1,9 % (santykinės rizikos sumažėjimas 20 %, 95 % PI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Buvo stebėtas svarbiausios vertinamosios baigties absoliutus sumažėjimas 2,2 % pacientų, turėjusių pirmesnio miokardo infarkto ir (arba) revaskuliarizacijos istoriją, grupėje, palyginti su placebo grupe (SRS 22,4 %, 95 % PI [12,0; 31,6] – p < 0,001).

Atsitiktinės atrankos metu 89,41% pacientų lipidų koncentracijas mažinančiam gydymui vartojo statinus (89,2% perindoprilio grupėje ir 89,80% placebo grupėje).

Pacientų pogrupyje, gydytame lipidų koncentracijas kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais, iš *EUROPA* tyrimo, kuris buvo nustatytas vėlesnės (angl. *post-hoc*) analizės duomenimis, lipidų koncentraciją mažinančio gydymo papildymas perindoprilium (n=3534) parodė reikšmingą absoliučios rizikos sumažėjimą 1,7% (SRS 21,8 %, 95 % PI [0,634 ; 0,964] lyginant su placebo (n=3499) vertinant sudėtinę vertinamąsias baigtis dėl kardiovaskulinio mirtingumo, nemirtino ūminio miokardo infarkto ir sėkmingo atgaivinimo po širdies sustojimo.

*Dvigubos renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokados klinikinio tyrimo duomenys*  
Dviejų didelių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų (*ONTARGET* [angl. *the ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* – nuolat vartojamo vieno telmisartano ir vartojamo kartu su ramiprilium vertinamųjų baigčių pasaulinis tyrimas] ir *VA NEPHRON D* [angl. *the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* – karo veteranų diabetinės nefropatijos tyrimas]) metu buvo ištirtas AKF inhibitoriaus vartojimas kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriumi.

*ONTARGET* tyrime dalyvavo pacientai, kurie turėjo širdies ir kraujagyslių ligos ar smegenų kraujotakos sutrikimo istoriją arba kuriems buvo diagnozuotas 2 tipo cukrinis diabetas su organų taikinių pažeidimo požymiais. *VA NEPHRON D* tyrime dalyvavo pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai parodė nereikšmingą palankų poveikį inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims bei mirtingumui, bet buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminės inkstų pažeidimo ir (arba)

hipotenzijos rizika, palyginti su monoterapija. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie duomenys taip pat yra svarbūs skiriant kitus AKF inhibitorius ir angiotenzino II receptorių blokatorius.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, AKF inhibitorių negalima vartoti kartu su angiotenzino II receptorių blokatoriais.

*ALTITUDE* (angl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* – gydymo aliskirenu sergant 2 tipo diabetu įvertinimo pagal širdies ir kraujagyslių bei inkstų ligos vertinamąsias baigtis tyrimas) tyrimas buvo suplanuotas taip, kad būtų galima iširti aliskireno paskyrimo papildomai kartu su įprastu gydymu AKF inhibitoriumi ar angiotenzino II receptorių blokatoriumi pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, naudą. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko dėl nepageidaujamo baigčių rizikos padidėjimo. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimas) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

#### Vaikų populiacija

Duomenų apie EUVASCOR vartojimą vaikams nėra.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti širdies ir kraujagyslių ligų gydymo EUVASCOR tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Remiantis vaistų sąveikos tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, duomenimis, vartojant kartu 40 mg atorvastatino, 10 mg perindoprilio arginino ir 10 mg amlodipino, atorvastatino *AUC* padidėjo 23 % (toks padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas). Didžiausioji perindoprilio koncentracija plazmoje padidėjo maždaug 19 %, bet veikliojo metabolito perindoprilato farmakokinetinės savybės nepakito. Amlodipino, vartojamo kartu su atorvastatinu ir perindoprilium, absorbcijos greitis ir dydis reikšmingai nesiskyrė nuo absorbcijos greičio ir dydžio, vartojant vieną amlodipiną.

Remiantis vaistų sąveikos tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki savanoriai, duomenimis, vartojant kartu 40 mg atorvastatino, 10 mg perindoprilio arginino ir 100 mg acetilsalicilo rūgšties, didžiausioji perindoprilio koncentracija plazmoje padidėjo maždaug 32 %, bet veikliojo metabolito perindoprilato farmakokinetinės savybės nepakito. Farmakokinetinės atorvastatino, acetilsalicilo rūgšties ir atitinkamai jų metabolitų sąveikos nenustatyta.

### ***Atorvastatinas***

#### Absorbcija

Išgertas atorvastatinas yra greitai absorbuojamas. Didžiausios jo koncentracijos plazmoje ( $C_{max}$ ) išmatuojamos praėjus 1-2 valandoms. Absorbcijos laipsnis didėja proporcingai atorvastatino dozei. Vaistinių preparatų vartojant per burną, atorvastatino plėvele dengtų tablečių biologinis prieinamumas sudaro nuo 95 % iki 99 % geriamojo tirpalo biologinio prieinamumo. Absolutusis atorvastatino biologinis prieinamumas yra maždaug 12 %, o sisteminio HMG-CoA reduktazės slopinamojo aktyvumo prieinamumas – maždaug 30 %. Mažą sisteminį prieinamumą lemia priešsisteminis klirensas virškinimo trakto gleivinėje ir (arba) metabolizmas pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu.

#### Pasiskirstymas

Vidutinis atorvastatino pasiskirstymo tūris yra maždaug 381 l. Devyniasdešim aštuoni (98 %) ar daugiau procentų atorvastatino prisijungia prie plazmos baltymų.

### Biotransformacija

Atorvastatinas yra metabolizuojamas veikiant citochromo P450 3A4 izofermentamas, susiformuoja ortometabolitai ir parahidroksimetabolitai bei įvairūs beta oksidacijos produktai. Be kitų būdų, šie produktai yra toliau metabolizuojami gliukuronizacijos būdu. Tyrimų *in vitro* duomenimis, ortometabolitų ir parahidroksimetabolitų sukeltas HMG-CoA reduktazės slopinimas yra lygiavertis sukeltam atorvastatino. Maždaug 70 % sisteminio HMG-CoA reduktazės slopinamojo aktyvumo yra susiję su veikliųjų metabolitų poveikiu.

### Eliminacija

Kepenyse ir (arba) ne kepenyse metabolizuotas atorvastatinas daugiausiai yra eliminuojamas su tulžimi. Vis dėlto, atrodo, kad atorvastatinui nebūdinga reikšminga enterohepatinė recirkuliacija. Atorvastatino pusinės eliminacijos iš žmogaus plazmos periodas yra maždaug 14 valandų. HMG-CoA reduktazės slopinamojo aktyvumo pusinis periodas trunka maždaug 20-30 valandų dėl veikliųjų metabolitų įtakos.

Atorvastatinas yra kepenų nešiklių, organinių anijonus transportuojančių polipeptidų 1B1 (OATP1B1) ir 1B3 (OATP1B3) nešiklių, substratas. Atorvastatino metabolitai yra OATP1B1 substratai. Atorvastatinas taip pat yra identifikuotas kaip šalinimo iš ląstelės daugelio vaistų atsparumo baltymo 1 (MDR1) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) substratas, kas gali apriboti atorvastatino absorbciją žarnyne ir pasišalinimą su tulžimi.

### Ypatingosios populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracijos senyvų žmonių plazmoje būna didesnės nei jaunų suaugusiųjų, o poveikis lipidams – panašus į stebėtą jaunų pacientų populiacijoje.

#### *Lytis*

Atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracijos moterų plazmoje skyrėsi nuo vyrų (moterų  $C_{max}$  maždaug 20 % didesnis, o  $AUC$  maždaug 10 % mažesnis). Šie skirtumai yra kliniškai nereikšmingi, todėl kliniškai reikšmingų poveikio lipidams skirtumų tarp vyrų ir moterų nebūna.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Inkstų liga nedaro įtakos atorvastatino ar jo veikliųjų metabolitų koncentracijoms plazmoje ir poveikiui lipidams.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracijos pacientų, sergančių lėtine alkoholio sukelta kepenų liga (B klasės pagal Child-Pugh), plazmoje būna žymiai didesnės ( $C_{max}$  maždaug 16 kartų didesnis, o  $AUC$  maždaug 11 kartų didesnis).

#### *SLOC1B1 polimorfizmas*

Visi HMG-CoA reduktazės inhibitoriai, įskaitant atorvastatiną, pasisavinami kepenyse, veikiant OATP1B1 nešikliui. Pacientams, kuriems pasireiškia SLCO1B1 polimorfizmas, kyla atorvastatino ekspozicijos padidėjimo rizika, o dėl to gali padidėti rabdomiolizės rizika (žr. 4.4 skyrių). Geno, koduojančio OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), polimorfizmas yra siejamas su 2,4 karto didesne atorvastatino ekspozicija ( $AUC$ ) nei asmenų, neturinčių tokio genotipo varianto (c.521TT), organizme. Šiems pacientams gali pasireikšti genetinis atorvastatino pasisavinimo kepenyse sutrikimas. Galimos to pasekmės veiksmingumui nežinomos.

### ***Perindoprilis***

#### Absorbcija

Išgertas perindoprilis yra greitai absorbuojamas, didžiausia koncentracija pasiekama per 1 valandą. Perindoprilio pusinis periodas yra 1 valanda.

### Biotransformacija

Perindoprilis yra provaistas. Dvidešimt septyni procentai pavartotos perindoprilio dozės pasiekia sisteminę kraujotaką veikliojo metabolito perindoprilato pavidalu. Be veikliojo metabolito perindoprilato, iš perindoprilio susiformuoja dar penki metabolitai (visi jie neaktyvūs). Didžiausia perindoprilato koncentracija plazmoje pasiekama per 3-4 valandas. Kartu vartojamas maistas mažina pavertimą perindoprilatu, taigi ir biologinis prieinamumą, todėl perindoprilio arginino reikia išgerti vieną kartą per parą ryte prieš valgį.

### Tiesinis pobūdis

Nustatyta tiesinė ekspozicijos plazmoje priklausomybė nuo perindoprilio dozės.

### Pasiskirstymas

Laisvo perindoprilato pasiskirstymo tūris yra maždaug 0,2 l/kg. Dvidešim (20 %) ar daugiau procentų perindoprilato prisijungia prie plazmos baltymų, daugiausia prie angiotenziną konvertuojančio fermento, bet prisijungimas priklauso nuo koncentracijos plazmoje.

### Eliminacija

Perindoprilatas yra eliminuojamas su šlapimu, laisvos frakcijos galutinės eliminacijos pusinis periodas yra 17 valandų, todėl pusiausvyros apykaita nusistovi per 4 paras.

### Ypatingosios populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Perindoprilato eliminacija iš senyvų žmonių, o taip pat pacientų, kuriems pasireiškia širdies ar inkstų funkcijos nepakankamumas, organizmo sumažėja.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pageidautina keisti dozę inkstų nepakankamumu sergantiems žmonėms, atsižvelgiant į inkstų funkcijos sutrikimo laipsnį (kreatinino klirensą).

Perindoprilato klirensas dializės metu yra 70 ml/min.

#### *Pacientai, kuriems pasireiškia kepenų cirozė*

Perindoprilio kinetika pacientų, kuriems pasireiškia kepenų cirozė, organizme pakinta: pradinės molekulės klirensas per kepenis sumažėja perpus. Vis dėlto, susiformavusio perindoprilato kiekis nesumažėja ir todėl dozės keisti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikinių tyrimų su EUVASCOR neatlikta.

### ***Atorvastatinas***

#### *Toksinis poveikis reprodukcijai ir vaisingumui*

Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad HMG-CoA reduktazės inhibitoriai gali paveikti embrionų ar vaisių vystymąsi. Tyrimai su žiurkėmis, triušiais ir šunimis nerodo, kad atorvastatinas veiktų vaisingumą ar sukeltų teratogeninį poveikį. Tačiau vartojant motininei patelei toksiškas dozes, pasireiškė toksinis poveikis žiurkėmis ir triušiams. Motininėms patelėms vartojant dideles atorvastatino dozes, sulėtėjo žiurkių jauniklių raida ir sumažėjo išgyvenimas po atsivedimo. Tyrimais su žiurkėmis nustatytas prasiskverbimas per placentą. Atorvastatino koncentracijos žiurkių plazmoje būna panašios į išmatuotas piene. Nežinoma, ar atorvastatinas ir jo veiklieji metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

#### *Kancerogeninis, mutageninis poveikis*

Keturių *in vitro* ir 1 *in vivo* tyrimų duomenimis, atorvastatinas nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio. Atorvastatinas nesukėlė kancerogeninio poveikio žiurkėms, bet vartojant dideles dozes pelėms (ekspozicija buvo 6-11 kartų didesnė už  $AUC_{0-24\text{ val.}}$ , atsirandančią didžiausią rekomenduojamą dozę vartojančio žmogaus organizme), pasireiškė kepenų ląstelių adenomos patinams ir kepenų ląstelių karcinomos patelėms.

### ***Perindoprilis***

#### *Lėtinis toksiškumas*

Ilgą laiką girdyto vaistinio preparato toksiškumo tyrimų (su žiurkėmis ir beždžionėmis) duomenimis, organas taikiny buvo inkstai, kuriems pasireiškė grįžtama pažeida.

#### *Toksinis poveikis reprodukcijai ir vaisingumui*

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai (su žiurkėmis, pelėmis, triušiais ir beždžionėmis) neatskleidė toksinio poveikio embrionams ar teratogeninio poveikio požymių. Tačiau žinoma, kad angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių grupės vaistiniai preparatai sukelia nepageidaujamą poveikį vaisiaus vystymuisi nėštumo pabaigoje, dėl kurio vaisius gali žūti arba buvo nustatyti graužikų ir triušių apsigimimai: buvo stebėta inkstų pažeida ir padidėjęs perinatalinis bei postnatalinis mirtingumas. Žiurkių patinų ar patelių vislumas nesutriko.

#### *Kancerogeninis, mutageninis poveikis*

*In vitro* ir *in vivo* tyrimų duomenimis, mutageninio poveikio nepastebėta. Ilgalaikiai tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis kancerogeninio poveikio neparodė.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### **Kapsulės turinys**

Talkas (E553b)

#### **Atorvastatino granulės**

- Kalcio karbonatas (E170)
- Hidroksipropilceliuliozė (E463)
- Polisorbatas 80 (E433)
- Kroskarmelozės natrio druska (E468)
- Cukriniai branduoliai (sacharozė ir kukurūzų krakmolos)

#### **Perindoprilio arginino granulės**

- Hidroksipropilceliuliozė (E463)
- Cukriniai branduoliai (sacharozė ir kukurūzų krakmolos)

#### **Kapsulės apvalkalas**

##### **EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg ir 40 mg/5 mg**

- Titano dioksidas (E171)
- Briliantinis mėlynasis FCF – *FD&C Blue 1* (E133)
- Želatina

##### **EUVASCOR 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg ir 40 mg/10 mg**

- Titano dioksidas (E171)
- Briliantinis mėlynasis FCF – *FD&C Blue 1* (E133)
- Geltonasis geležies oksidas (E172)
- Želatina

## **Rašalo sudėtis**

- Šelakas (E904)
- Propilenglikolis (E1520)
- Koncentruotas amoniako tirpalas (E527)
- Juodasis geležies oksidas (E172)
- Kalio hidroksidas (E525).

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo talpyklėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

### EUVASCOR 10 mg/5 mg

- 10 kietųjų kapsulių PP talpyklėje, uždarytoje MTPE kamščiu.
- 30 kietųjų kapsulių PP talpyklėje, uždarytoje MTPE kamščiu.
- 90 (3 x 30) kietųjų kapsulių 3 PP talpyklėse, uždarytose MTPE kamščiais.
- 100 kietųjų kapsulių DTPE buteliuke, uždarytame PP kamščiu.

### EUVASCOR 20 mg/5 mg, EUVASCOR 40 mg/5 mg, EUVASCOR 10 mg/10 mg, EUVASCOR 20 mg/10 mg, EUVASCOR 40 mg/10 mg

- 30 kietųjų kapsulių PP talpyklėje, uždarytoje MTPE kamščiu.
- 90 (3 x 30) kietųjų kapsulių 3 PP talpyklėse, uždarytose MTPE kamščiais.
- 100 kietųjų kapsulių DTPE buteliuke, uždarytame PP kamščiu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
Prancūzija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EUVASCOR 10 mg/5 mg  
Talpyklė  
LT/1/18/4200/001 – N10  
LT/1/18/4200/002 – N30

EUVASCOR 20 mg/5 mg  
Talpyklė  
LT/1/18/4200/005 – N30  
LT/1/18/4200/006 – N90 (3x30)

EUVASCOR 40 mg/5 mg  
Talpyklė  
LT/1/18/4200/008 – N30  
LT/1/18/4200/009 – N90 (3x30)

LT/1/18/4200/003 – N90 (3x30)	<u>Buteliukas</u>	<u>Buteliukas</u>
<u>Buteliukas</u>	LT/1/18/4200/007– N100	LT/1/18/4200/010 – N100
LT/1/18/4200/004 – N100		
EUVASCOR 10 mg/10 mg	EUVASCOR 20 mg/10 mg	EUVASCOR 40 mg/10 mg
<u>Talpyklė</u>	<u>Talpyklė</u>	<u>Talpyklė</u>
LT/1/18/4200/011 – N30	LT/1/18/4200/014 – N30	LT/1/18/4200/017 – N30
LT/1/18/4200/012 – N90 (3x30)	LT/1/18/4200/015 – N90 (3x30)	LT/1/18/4200/018 – N90 (3x30)
Buteliukas	Buteliukas	Buteliukas
LT/1/18/4200/013 – N100	LT/1/18/4200/016 – N100	LT/1/18/4200/019 – N100

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. vasario 26 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021 m. kovo 23 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>