

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 mg/5 mg: Üks kõvakapsel sisaldab 10,82 mg atorvastatiinkaltsiumtrihüdraati, mis vastab 10 mg-le atorvastatiinile, 5 mg perindopriilarginiini, mis vastab 3,395 mg perindopriilile.

20 mg/5 mg: Üks kõvakapsel sisaldab 21,64 mg atorvastatiinkaltsiumtrihüdraati, mis vastab 20 mg-le atorvastatiinile, 5 mg perindopriilarginiini, mis vastab 3,395 mg perindopriilile.

40 mg/5 mg: Üks kõvakapsel sisaldab 43,28 mg atorvastatiinkaltsiumtrihüdraati, mis vastab 40 mg-le atorvastatiinile, 5 mg perindopriilarginiini, mis vastab 3,395 mg perindopriilile.

10 mg/10 mg: Üks kõvakapsel sisaldab 10,82 mg atorvastatiinkaltsiumtrihüdraati, mis vastab 10 mg-le atorvastatiinile, 10 mg perindopriilarginiini, mis vastab 6,79 mg perindopriilile.

20 mg/10 mg: Üks kõvakapsel sisaldab 21,64 mg atorvastatiinkaltsiumtrihüdraati, mis vastab 20 mg-le atorvastatiinile, 10 mg perindopriilarginiini, mis vastab 6,79 mg perindopriilile.

40 mg/10 mg: Üks kõvakapsel sisaldab 43,28 mg atorvastatiinkaltsiumtrihüdraati, mis vastab 40 mg-le atorvastatiinile, 10 mg perindopriilarginiini, mis vastab 6,79 mg perindopriilile.





INN. *Atorvastatinum, perindoprilum.*



Teadaolevat toimet omavad abiained: sahharoos (Euvascor 10/5 mg: 33,9 mg, Euvascor 20/5 mg: 46,8 mg, Euvascor 40/5 mg: 72,6 mg, Euvascor 10/10 mg: 54,9 mg, Euvascor 20/10 mg: 67,8 mg, Euvascor 40/10 mg: 93,6 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Euvascor 10/5 mg: želatiinkapsel suurusega “2”, mille helesinisele kapslikehale on trükitud musta tindiga “10 5” ja helesinisele kapslikaanele “”, sisaldab valgeid kuni valkjaid sfäärilisi pelleteid.
Euvascor 20/5 mg: želatiinkapsel suurusega “2”, mille helesinisele kapslikehale on trükitud musta tindiga “20 5” ja sinisele kapslikaanele “”, sisaldab valgeid kuni valkjaid sfäärilisi pelleteid.
Euvascor 40/5 mg: želatiinkapsel suurusega “2”, mille sinisele kapslikehale on trükitud musta tindiga “40 5” ja sinisele kapslikaanele “”, sisaldab valgeid kuni valkjaid sfäärilisi pelleteid.
Euvascor 10/10 mg: želatiinkapsel suurusega “2”, mille helerohelisele kapslikehale on trükitud musta tindiga “10 10” ja helerohelisele kapslikaanele “”, sisaldab valgeid kuni valkjaid sfäärilisi pelleteid.

Euvascor 20/10 mg: želatiinkapsel suurusega “2”, mille helerohelisele kapslikehale on trükitud musta tindiga “20 10” ja rohelisele kapslikaanele “”, sisaldab valgeid kuni valkjaid sfäärilisi pelleteid.
Euvascor 40/10 mg: želatiinkapsel suurusega “2”, mille rohelisele kapslikehale on trükitud musta tindiga “40 10” ja rohelisele kapslikaanele “”, sisaldab valgeid kuni valkjaid sfäärilisi pelleteid.

Kõva želatiinkapsel suurusega “2” on ligikaudu 18 mm pikk.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kardiovaskulaarse riski vähendamise ravi osana (vt lõik 5.1) täiskasvanutel, kelle seisund allub ravile atorvastatiini ja perindopriiliga võetuna samaaegselt samades annustes, kuid eraldi preparaatidena.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Tavaline annus on üks kapsel üks kord ööpäevas.

Fikseeritud annusega kombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks.

Juhul kui on vajalik annuse muutmine, tuleb toimeainete individuaalsed annused tiitrida eraldi.

Ravi ajal Euvascor'iga, peavad patsiendid jätkama tavapärasest kolesteroolisisaldust langetavat dieeti.

Samaaegne manustamine koos teiste ravimitega

Patsientidel, kes võtavad Euvascor'iga samaaegselt tipranaviiri, ritonaviiri, telapreviiri või tsüklosporiini, ei tohi Euvascor'iga saadav atorvastatiini kogus ületada 10 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsientidel, kes võtavad Euvascor'iga samaaegselt botsepreviiri, elbasviiri, grasopreviiri sisaldavaid C-hepatiidi viirusvastaseid ravimeid, ei tohi Euvascor'iga saadav atorvastatiini kogus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Neerukahjustusega patsiendid

Euvascor'i tohib kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 60 ml/min ning ei ole sobilik patsientidele kreatiniini kliirensiga < 60 ml/min. Nendel patsientidel on soovitatav tiitrida toimeainete individuaalsed annused eraldi (vt lõik 4.4).

Eakad

Eakaid patsiente tohib Euvascor'iga ravida vastavalt neerufunktsioonile (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Euvascor'i tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega. Ägeda maksahaigusega patsientidele on Euvascor vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Euvascor'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei ole kasutamine lastel ja noorukitel soovitatav.

Manustamisviis

Suukaudne.

Euvascor kapsel tuleb manustada üksikannusena üks kord ööpäevas hommikuti, enne sööki.

Kapsleid ei tohi närida ega katki teha.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste AKE-inhibiitorite, statiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- Äge maksahaigus või seletamatu põhjusega maksa transaminaaside aktiivsuse tõus, mis ületab 3-kordselt normi ülemise piiri;
- Raseduse ja imetamise ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6);
- Samaaegne kasutamine koos C-hepatiidi viirusvastaste ravimite glekapreviiri/pibrentasviiriga;
- Anamneesis angioödeem, mis on seotud varasema AKE-inhibiitori kasutamisega;
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem;
- Samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõvega või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73m²) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1);
- Samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga (vt lõigud 4.4 ja 4.5);
- Kehavälised ravimeetodid, mistõttu on tekkinud vere kokkupuude negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5);
- Märkimisväärne bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Atorvastatiini ja perindopriiliga seotud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka Euvascor'ile.

Toimed maksale

Kuna Euvascor sisaldab toimeainet atorvastatiini, tuleb regulaarselt teostada maksafunktsiooni analüüse. Patsientidel, kellel tekivad ükskõik millised maksakahjustustele viitavad nähud või sümptomid, tuleb teostada maksafunktsiooni analüüsid. Patsiente, kellel suureneb transaminaaside aktiivsus, tuleb jälgida maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. Juhul kui transaminaaside aktiivsus püsib 3-kordselt üle normi ülemise piiri, tuleb vähendada atorvastatiini annust, kasutades toimeaineid eraldi või tuleb atorvastatiini kasutamine lõpetada (vt lõik 4.8).

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilise ikterusega ja viib fulminantse maks nekroosi tekkeni ning (mõnikord) isegi surmani. Sellise sündroomi mehhanism on ebaselge. Euvascor'i saavatel patsientidel, kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne suurenemine, tuleb Euvascor'i kasutamine lõpetada ja jääda arstliku järeelvalve alla (vt lõik 4.8)

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole veel antud. Euvascor'iga ravi saavate ja raske maksakahjustusega patsientide puhul võib olla vajalik patsiendi hoolikas jälgimine.

Võttes arvesse atorvastatiini ja perindopriili toimet, on Euvascor'i kasutamine ägeda maksahaigusega või seletamatu põhjusega suurenenud transaminaaside tasemega (ületab 3-kordselt normi ülemise piiri) patsientidel vastunäidustatud. Euvascor'i tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientidel ning patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus. Kui annuseid on vaja muuta, tuleb toimeainete individuaalsed annused tiitrida eraldi.

Toimed skeletilihastele

Nagu teised HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, võib ka atorvastatiin harvadel juhtudel mõjutada skeletilihaseid ning põhjustada müalgia, müosiiti ja müopaatia, mis võib üle minna rabdomüolüüsiks, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund, millele on iseloomulik märkimisväärselt suurenenud kreatiinkinaasi (*creatine kinase*, CK) sisaldus (> 10 x ULN), müoglobineemia ja müoglobiinuuria, mis võivad põhjustada neerupuudulikkust.

Situatsioonides, kus enne ravi alustamist on kindlaks tehtud rabdomüolüüsi tekkimise soodustavad tegurid, nt:

- neerukahjustus;
- hüpötüreoidism;
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis;
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide või fibraatide kasutamisel;
- varasem maksahaigus ja/või kui tarvitatakse väga palju alkoholi;
- eakatel patsientidel (>70-aastased) tuleb rabdomüolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral samuti kaaluda selle näitaja määramise vajadust;
- olukorrad, kus võib ilmneda CK taseme tõus plasmas, nt koostoimed (vt lõik 4.5) ja eripopulatsioonid, sealhulgas geneetilised alarühmad (vt lõik 5.2),

tuleb hinnata ravist saadava võimaliku kasu ja riski suhet ning soovitatav on kliiniline jälgimine.

Kui CK tasemed on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (>5 korda üle normi ülemise piiri), ei tohi ravi alustada.

Kreatiinkinaasi määramine

Kreatiinkinaasi ei tohi määrata pärast füüsilist pingutust ega mis tahes muudel tingimustel, mis tõenäoliselt kreatiinkinaasi sisaldust suurendavad, sest see raskendab väärtuse tõlgendamist. Kui kreatiinkinaasi sisaldus on ravi alustamisel oluliselt suurenenud (> 5 × ULN), tuleb järgneva 5...7 päeva jooksul seda tulemuste kinnitamiseks süstemaatiliselt uuesti määrata.

Ravi ajal

- Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe, kui neil tekib lihaskrambid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik või kui lihastega seotud nähud ja sümptomid püsivad pärast Euvacor'iga ravi lõpetamist.
- Kui sellised sümptomid tekivad ravi ajal Euvacor'iga, tuleb patsiendil määrata kreatiinkinaasi sisaldust. Kui sisaldus on oluliselt suurenenud (> 5 × ULN), tuleb ravi lõpetada.
- Kui lihassümptomid on rasked ja põhjustavad igapäevast ebamugavust, isegi kui kreatiinkinaasi sisaldus on tõusnud väärtuseni $\leq 5 \times \text{ULN}$, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid leevenevad ja kreatiinkinaasi sisaldus normaliseerub, võib kaaluda ravi taasalustamist atorvastatiini või muu statiini väikseima annusega ja patsienti hoolikalt jälgida.
- Ravi Euvacor'iga tuleb kohe katkestada, kui esineb kreatiinkinaasi sisalduse kliiniliselt oluline suurenemine (> 10 × ULN) või kui kahtlustatakse või diagnoositakse rabdomüolüüsi.

Samaaegne ravi koos teiste ravimitega

Atorvastatiini sisalduse tõttu on rabdomüolüüsi risk suurem, kui Euvacor'i manustada koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni, nt tugevad CYP3A4 või transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV proteaasi inhibiitorid, sealhulgas ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir, tipranaviir/ritonaviir jne). Müopaatia oht võib olla suurem ka siis, kui samal ajal kasutatakse gemfibrosiili ja teisi fibriinhappe derivaate, C-hepatiidi viirusvastaseid ravimeid (HCV) (botsepreviir, telapreviir, elbasviir/grasopreviir), erütromütsiini, niatsiini või esetiimiibi. Võimaluse korral tuleb kaaluda nende ravimpreparaatide asemel alternatiivsete (koostoimeteta) ravimeetodite kasutamist.

Kui Euvacor'i ja nende ravimite samaaegne manustamine on vajalik, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse raviga kaasnevat kasu ja riski. Kui patsiendid saavad samaaegselt ravimeid, mis tõstavad atorvastatiini kontsentratsiooni, on soovitatav kasutada madalaimat atorvastatiini maksimaalset annust, kaaluda tuleb annuse vähendamist tiitrides toimeainete annused individuaalselt. Tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite kasutamise korral tuleb kaaluda madalaima atorvastatiini algannuse kasutamist, samuti on soovitatav nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Atorvastatiini ei tohi manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist fusidiinhappega. Patsientidel, kellel peetakse ravi süsteemse fusidiinhappega hädavajalikuks, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Patsientidel, kes on saanud fusidiinhappe ja statiinide kombinatsiooni, on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (sh mõned surmaga

lõppenud juhud) (vt lõik 4.5). Patsienti tuleb nõustada, et selliste sümptomite ilmnemisel, nagu lihaskõrge, valu või hellus, tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

Statiinraviga võib alustada uuesti 7 päeva pärast viimase fusidiinhappe annuse manustamist. Erandjuhtudel, kui on vajalik pikaajaline ravi süsteemse fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb Euvacor'i ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda ainult juhtumipõhiselt ja pideva meditsiinilise järelvalve all.

Immuunvahendatud nekrootiline müopaatia

Ravi ajal või pärast ravi mõnede statiinidega, on väga harva teatatud immuunvahendatud nekrootilise müopaatia (*immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) juhtudest. Kliiniliselt iseloomustab immuunvahendatud nekrootilist müopaatiat proksimaalne lihaskõrge ja seerumi kreatiinkinaasi taseme tõus, mis püsib hoolimata statiinravi lõpetamisest.

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral, on teatatud erandlikest interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (vt lõik 4.8). Selle iseloomulikeks sümptomiteks võivad olla düspnoe, mitteproduktiivne köha ja üldise tervise seisundi halvenemine (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Kui kahtlustatakse, et patsiendil võib olla tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb ravi Euvacor'iga katkestada.

Suhkurtõbi

Mõned tõendid viitavad, et statiinide ravimiklass suurendab vere glükoosisaldust ning võib mõnedel diabeeti haigestumise kõrge riskiga patsientidel tekitada hüperglükeemia, mis vajab hoolikat jälgimist ja ravi. See ei ole siiski Euvacor'iga ravi lõpetamise põhjuseks, sest statiinid vähendavad omakorda vaskulaarseid riske, mis kaalub üles diabeediriski. Riiklike juhendite kohaselt tuleb riskirühma kuuluvaid patsiente (vere glükoosisaldus 5,6...6,9 mmol/l tühja kõhuga, kehamassiindeks > 30 kg/m², suurenenud triglütseriidide sisaldus, kõrge vererõhk) ravi ajal Euvacor'iga jälgida nii kliiniliselt kui ka biokeemilisest aspektist.

Suukaudseid suhkrutõvevastaseid ravimeid või insuliini kasutataval diabeeti põdevatel patsientidel tuleb AKE inhibiitorit sisaldava ravimi (nagu Euvacor) kasutamise esimesel kuul jälgida pidevalt vere glükoositaset (vt lõik 4.5).

Hüpotensioon

AKE inhibiitorid, nagu perindopriil, võivad põhjustada vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon esineb mittekompitseeritud kõrgvererõhuhaigetel harva ning võib tõenäolisemalt esineda patsientidel, kellel on tekkinud vedelikuvaegus, näiteks pärast diureetikumravi, soolavaba dieeti, dialüüsi, kõhulahtisust või oksendamist, või kellel on raske reniinsõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilist hüpotensiooni on täheldatud sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel, kellel kaasneb (või ei kaasne) neerupuudulikkus. Sagedamini on seda täheldatud raske südamepuudulikkusega patsientidel, kes saavad suurtes annustes lingudiureetikume, kellel esineb hüponatremia või funktsionaalne neerukahjustus. Sümptomaatilise hüpotensiooni riskiga patsientide puhul peab ravi alustama ning annust kohandama hoolika meditsiinilise järelvalve all (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Sama kehtib ka patsientide kohta, kellel esinevad stenokardia või tserebrovaskulaarsed häired ja kellel ülemäärane hüpotensioon võiks esile kutsuda müokardi- või ajuinfarkti.

Kui tekib hüpotensioon, tuleb haige asetada selili lamama ja vajadusel tuleb taastada vedeliku maht intravenoosselt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega. Mõõduva hüpotensiooni teke ei välista edasiste annuste manustamist, mis ei tekita tavaliselt probleeme, kui vererõhk on taastunud pärast intravenoosse lahuse manustamist.

Mõnedel südame paispuudulikkusega patsientidel, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib perindopriil põhjustada ülemäära süsteemse vererõhu langust. See toime on ennetatav ja tavaliselt ei pea ravi katkestama. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib olla vajalik Euvacor'i annust vähendada või ravi katkestada.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomüopaatia

Nagu teistegi ravimite puhul, mis sisaldavad AKE inhibiitorit, nagu perindopriil, tuleb Euvascor'i manustada ettevaatusega mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolu takistusega (nt aordistenoos või hüpertroofiline kardiomiopaatia) patsientidele.

Neerutrantsplantaatsioon

Puuduvad kogemused perindopriili või Euvascor'i manustamise kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Patsientidel, kellel esineb bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul, on AKE-inhibiitoritega ravi ajal suurenenud risk hüpotensiooni või neerupuudulikkuse tekkeks (vt lõik 4.3). Ravi diureetikumidega võib olla soodustavaks faktoriks. Neerufunktsiooni halvenemine võib ilmneda vaid väikese muutusena plasma kreatiniini sisalduses, isegi patsientide puhul, kellel on unilateraalne neeruarteri stenoos.

Neerufunktsiooni kahjustus

Euvascor'i tohib kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga ≥ 60 ml/min, kuid ei ole sobilik mõõduka (kreatiniini kliirens vahemikus 30 kuni 60 ml/min) või raske (kreatiniini kliirens <30 ml/min) neerukahjustusega patsientidele. Nendel patsientidel on soovitatav tiitrida toimeainete individuaalsed annused eraldi. Rutiinne kaaliumi- ja kreatiniini sisalduse kontroll kuulub neerukahjustusega patsientide puhul tavalise ravipraktika juurde (vt lõik 4.8).

Mõnedel uni- või bilateraalse neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, on esinenud urea ja kreatiniini sisalduse tõusu veres, mis tavaliselt taandub pärast ravi lõpetamist. See on eriti tõenäoline neerupuudulikkusega patsientidel. Kui sellele lisandub ka renovaskulaarne hüpertensioon, on suurenenud risk raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks.

Mõnedel eelneva neeru vaskulaarhaiguseta hüpertensiivsetel patsientidel on tõusnud urea ja kreatiniini sisaldus veres, mis on tavaliselt tagasihoidlik ja mööduva iseloomuga, eriti kui perindopriili on manustatud koos diureetikumiga. See on eriti tõenäoline eelnevalt esineva neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Vajalikuks võib osutada Euvascor'i ja/või diureetikumi annuse vähendamise ja/või ravi katkestamine.

Euvascor'is sisalduva kombinatsiooni toimet ei ole uuritud neerukahjustusega patsientidel. Euvascor'i annustamisel tuleb lähtuda eraldi iga toimeaine annustamissoovitustest.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud hemodialüüsi *high-flux* membraanidega ja keda on samaaegselt ravitud AKE inhibiitoritega. Seetõttu tuleb nendel patsientidel kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraani või teise ravimiklassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

Ülitundlikkus/angioödeem

AKE inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, ravi saavatel patsientidel on harva teatatud näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). See võib tekkida ükskõik millal ravi ajal. Sellistel juhtudel tuleb ravi Euvascor'iga kohe katkestada ja jälgida patsienti, kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, mil turse piirneb näo ja huultega, taandub see tavaliselt ilma ravita, kuigi antihistamiinikumide kasutamine leevendab neid sümptomeid.

Angioödeem, mis on seotud kõritursegaga, võib osutada fataalseks. Juhul kui turse haarab keele, häälepaelad või kõri ning võib tekkida hingamistakistus, tuleb otsekohe rakendada esmaabi. Selle käigus võib olla vajalik adrenaliini manustamine ja/või hingamisteede avatuna hoidmine. Patsient peab jääma jälgimisele kuni sümptomite täieliku leevenemiseni.

Kui anamneesis on esinenud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitoriga, on suurem tõenäosus angioödeemi tekkeks ravi ajal Euvascor'iga (vt lõik 4.3).

Intestinaalsest angioödeemist on AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel teatatud harva. Neil patsientidel on esinenud ülakõhu valu (iivelduse või oksendamisega või ilma); mõnedel juhtudel ei eelnenud sellele näo angioödeemi ja C-1-esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi ülakõhu kompuutertomograafia, ultraheli või kirurgilise protseduuri käigus ja sümptomid kadusid peale AKE

inhibiitorite kasutamise lõpetamist. Euvascor'iga ravi saavatel patsientidel, kellel ilmneb ülakõhu valu, peab arvestama intestinaalse angioödeemi diferentsiaaldiagnoosiga.

Perindopriili kasutamine kombinatsioonis sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõik 4.3). Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Kui ravi sakubitriili/valsartaaniga katkestatakse, ei tohi perindopriili võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5). NEP-inhibiitorite (nt ratsekadotriil) ja AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine võib samuti suurendada angioödeemi tekkeriski (vt lõik 4.5). Seega perindopriili saavate patsientide puhul tuleb enne NEP-inhibiitoritega (nt ratsekadotriil) ravi alustamist hoolikalt hinnata kasu-riski suhet.

Samaaegne kasutamine koos mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus)
Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) võib esineda suurenenud risk angioödeemi tekkeks (nt hingamisteede või keele turse koos hingamiskahjustusega või ilma) (vt lõik 4.5).

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on teatatud eluohtlikest anafülaktoidsetest reaktsioonidest patsientidel, kes on saanud AKE-inhibiitoreid ja kellel on läbi viidud madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-afereesi dekstraansulfaadiga. Reaktsioone saab vältida AKE inhibiitorravi ajutise katkestamisega enne igat afereesi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

On andmeid anafülaktoidsete reaktsioonide kohta patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid sisaldavate ravimite, nt Euvascor, ajal desensibiliseerivat ravi (nt kiletiiivaliste mürgiga). Samadel patsientidel ei tekkinud neid reaktsioone, kui ravi AKE inhibiitoriga ajutiselt katkestati, kuid tekkisid uuesti tähelepanuta jätmisel.

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia

AKE inhibiitorravi saavatel patsientidel on teatatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia tekkest. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kellel ei ole muid komplikatsioone, esineb neutropeeniat harva. Euvascor'i tuleb kasutada äärmise ettevaatlikusega veresoonte kollageenhaiguse, immunosupresseerivat ravi, allopurinool- või prokaiinamiidrivi või nende kombinatsioonide korral, eriti eelnevalt teadaoleva neerufunktsiooni kahjustuse korral. Mõnedel sellistel patsientidel arenes tõsine infektsioon, mis mõnel juhul ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Euvascor'i kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav perioodiliselt kontrollida leukotsüütide arvu ja patsiente tuleb teavitada, et nad teataksid igast võimalikust infektsioonimärgist (nt kurguvalu, palavik).

Rass

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi suurema tõenäosusega mustanahalistel patsientidel. Euvascor'il, mis sisaldab AKE-inhibiitorit perindopriili, võib vererõhku alandav toime olla väiksem mustanahalistel patsientidel, tõenäoliselt madalama reniinisalduse suurema esinemissageduse tõttu mustanahaliste populatsioonis.

Köha

AKE inhibiitoriraviga seoses on teatatud köha tekkest. Köha on iseloomult mitteproduktiivne ja kuiv, mis kaob ravi katkestamisel. Euvascor'i kasutamisel patsientidel tuleb AKE inhibiitoritest indutseeritud köha arvestada köha diferentsiaaldiagnoosi hulka.

Kirurgia/anesteesia

Euvascor võib blokeerida ulatuslike operatsioonide või anesteesia ajal angiotensiin II moodustumist, mis mõjutab reniini vabastamist. Ravi tuleb katkestada üks päev enne operatsiooni. Kui tekib oletatavasti selle mehhanismi järgi hüpotensioon, tuleb tagada organismi piisav vedelikumaht.

Hüperkaleemia

Mõnedel patsientidel on ilmnenud ravi ajal AKE-inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, kaaliumisisalduse tõus veres. Hüperkaleemia tekkimise riskifaktoriteks on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), suhkrutõbi, vedeliku tasakaalu häired, eriti dehüdratatsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, samaaegne kaaliumit säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine; samuti on hüperkaleemia tekkerisk suurem neil patsientidel, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumisisaldust (nt hepariin, kotrimoksasool, mida teatakse ka kui trimetoprim/sulfametoksasool). Kaaliumilisandite, kaaliumit säästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, võib viia vere kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõningatel juhtudel fataalse lõppega arütmiaid. Kui eelnevalt mainitud ravimite samaaegset kasutamist Euvascor'iga peetakse vajalikuks, peab neid kasutama ettevaatlikult ja regulaarselt kontrollima vere kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

Kombinatsioon liitiumiga

Liitiumi ja perindopriili sisaldava ravimi, nt Euvascor'i, kombinatsiooni ei soovitata (vt lõik 4.5).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Primaarne aldosteronism

Patsientidel, kellel on primaarne hüperaldosteronism, ei teki üldiselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin süsteemi kaudu. Seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Abiained

Ravimi sahharoosisisalduse tõttu ei tohi harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi imendumishäire või sahharoos-isomaltasipuudulikkusega patsiendid Euvascor'i võtta.

Naatriumisisaldus

Euvascor sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes kapslis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid Euvascor'i ja teiste ravimite vahel ei ole teostatud, samas on tehtud uuringuid atorvastatiini, perindopriili ja amlodipiiniga eraldi. Nende uuringute tulemused on toodud allpool.

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoteerapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid

Osad ravimid või ravimite rühmad võivad suurendada hüperkaleemia teket: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumit säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosupresseerivad ained, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim. Nende ravimite kombineerimine suurendab hüperkaleemia riski.

Kombinatsioonid, mis on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
Perindopriil	Aliskireen	Suhkrutõve või neerukahjustusega patsientidel suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ning kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse suurenemise risk (vt lõik 4.3).
	Kehavälised ravimeetodid	Kehavälised ravimeetodid, mis on põhjustanud vere kokkupuudet negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs või hemofiltratsioon teatud tüüpi <i>high-flux</i> membraanidega (nt polüakrülonitriilmembraanid) ja madala tihedusega lipoproteiin-aferees dekstraansulfaadiga, suurendavad riski raskete anafülaktoidsete reaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Kui selline ravi on vajalik, tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluvate antihüpertensiivsete ravimite kasutamist.
	Sakubitriil/valsartaan	Perindopriili samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna samaaegne neprilüsiini ja AKE inhibeerimine võib suurendada angioödeemi riski. Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
Atorvastatiin	Glekapreviir/ pibrentasviir	Samaaegne kasutamine koos Euvacor'iga on vastunäidustatud müopaatia suurenenud riski tõttu.

Kombinatsioonid, mida ei soovitata kasutada (vt lõik 4.4)

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
Atorvastatiin	Tugevad CYP3A4 inhibiitorid	Atorvastatiin metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidtransporterite 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. Atorvastatiin on teadaolevalt ka multiravimresistentsusega seotud valgu 1 (MDR1) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit (vt lõik 5.2). Samaaegne kasutamine koos CYP3A4 või transportvalkude inhibiitoritega võib põhjustada atorvastatiini kontsentratsiooni suurenemist ja müopaatia tekkeriski. See risk võib suurened ka juhul, kui samaaegselt atorvastatiiniga manustatakse teisi müopaatia tekkeriski suurendavaid ravimeid, nagu fibriinhappe derivaadid ja esetimiib (vt lõik 4.4). On täheldatud, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid põhjustavad märkimisväärselt atorvastatiini kontsentratsiooni suurenemist. Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool, mõned viirusvastased ained, mida kasutatakse HCV raviks (nt elbasviir/grasopreviir) ja HIV proteaasi inhibiitorid, sh

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
		ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jne) samaaegset kasutamist koos Euvascor'iga tuleb võimalusel vältida. Juhul kui nende ravimite kasutamist koos Euvascor'iga ei ole võimalik vältida, tuleb kaaluda Euvascor'is sisalduva atorvastatiini madalamates annustes kasutamist ning soovitatav on patsienti hoolikalt jälgida (vt tabel 1).
	Rinnavähi resistentse valgu inhibiitorid (<i>Breast Cancer Resistant Protein</i> , BCRP)	Rinnavähi resistentse valgu inhibiitorite (nt elbasviir ja grasopreviir) samaaegne manustamine võib põhjustada atorvastatiini kontsentratsiooni suurenemist plasmas, mille tulemusel suureneb müopaatia risk; seega sõltuvalt määratud annusest, tuleb kaaluda atorvastatiini annuse kohandamist. Elbasviiri ja grasopreviiri samaaegne manustamine atorvastatiiniga, suurendab atorvastatiini kontsentratsiooni plasmas 1,9-kordselt (vt tabel 1); seega patsientidel, kes võtavad samaaegselt elbasviiri või grasopreviiri sisaldavaid ravimeid, ei tohi Euvascor'iga saadav atorvastatiini kogus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).
	Greipfruut või greipfruudimahla	Suures koguses greipfruudimahla ja atorvastatiini samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt tabel 1).
Perindopriil	Aliskireen	Patsientidele, kellel ei ole suhkruhaigust või neerukahjustust, ei ole Euvascor'i ja aliskireeni samaaegne kasutamine soovitatav, kuna suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ning kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse risk.
	Kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool)	Patsientidel, kes võtavad samaaegselt kotrimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) võib esineda suurenenud risk hüperkaleemia tekkeks (vt lõik 4.4).
	Samaaegne ravi AKE inhibiitori ja angiotensiini retseptori blokaatoriga	Kirjanduses on avaldatud, et diagnoositud ateroskleroosilise haigusega, südamepuudulikkusega või lõpporgani kahjustusega diabeediga patsientidel on AKE inhibiitori (nagu Euvascor's sisalduv perindopriil) ja angiotensiini retseptori blokaatori samaaegne kasutamine seotud hüpotensiooni, süngoobi, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise (sh äge neerupuudulikkus) esinemissageduse tõusuga võrreldes reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aine eraldi kasutamisega. Kahekordne blokaad (nt AKE inhibiitori kombineerimisel angiotensiin II retseptori antagonistiga) tuleb piirata individuaalselt määratletud juhtudele, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, kaaliumi taset ja vererõhku.
	Estramustiin	Suurenenud kõrvaltoimete risk, nt angioneurootiline ödeem (angioödeem).
	Liitium	Liitiumi ja AKE-inhibiitori koosmanustamisel on teatatud vere liitiumi kontsentratsiooni pöörduvast suurenemisest ja toksilisusest. Euvascor'i ning liitiumi kooskasutamine ei ole soovitatav, kuid juhul kui taoline kombinatsioon on vajalik, tuleb hoolikalt jälgida liitiumi sisaldust veres (vt lõik 4.4).
	Kaaliumit säästvad diureetikumid (nt triamteren, amiloriid, eplerenoon, spironolaktoon), kaaliumi soolad	On teada, et need ravimid indutseerivad hüperkaleemia teket (potentsiaalselt letaalne), eriti koos neerukahjustusega (lisanduv hüperkaleemiline toime). Euvascor'i kasutamine koos nende ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne kasutamine on siiski näidustatud, tuleb neid kasutada ettevaatusega ja jälgida pidevalt seerumi kaaliumi- ja

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
		kreatiniini sisaldust.

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
Atorvastatiin	Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid	Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad suurendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni (vt tabel 1). Erütromütsiini kasutamisel kombinatsioonis statiinidega on täheldatud suurenenud ohtu müopaatia tekkeks. Amiodarooni või verapamiili toimet atorvastatiinile hindavaid koostoime uuringuid ei ole läbi viidud. On teada, et nii amiodaroon kui ka verapamiil inhibeerivad CYP3A4 aktiivsust ja koosmanustamine atorvastatiiniga võib põhjustada suurenenud ekspositsiooni atorvastatiinile. Seetõttu tuleb mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega samaaegsel manustamisel kaaluda Euvascor'is sisalduva atorvastatiini maksimumannuse vähendamist ja soovitatav on patsiendi vastav kliiniline jälgimine. Vastav kliiniline jälgimine on soovitatav pärast inhibiitori kasutamise algust ja pärast selle annuse kohandamist.
	CYP3A4 indutseerijad	Atorvastatiini samaaegne manustamine koos tsütokroom P450 3A indutseerijatega (nt efavirens, rifampitsiin, naistepuna) võib viia atorvastatiini plasmakontsentratsiooni varieeruva vähenemiseni (vt tabel 1). Rifampitsiini kahetise koostoimemehhanismi tõttu (tsütokroom P450 3A indutseerimine ja hepatotsüütidesse haaramise transporteri OATP1B1 inhibeerimine) soovitakse Euvascor'i koos rifampitsiiniga manustada samal ajal, sest atorvastatiini hilisemat manustamist pärast rifampitsiini manustamist on seostatud atorvastatiini plasmakontsentratsiooni märkimisväärse vähenemisega. Rifampitsiini mõju atorvastatiini kontsentratsioonile hepatotsüütides ei ole siiski teada ja kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb ravi efektiivsust patsiendil hoolikalt jälgida.
	Digoksiin	Mitmete digoksiiniannuste ja 10 mg atorvastatiini koosmanustamisel digoksiini tasakaalukontsentratsioon veidi suurenes (tabel 2). Digoksiini võtvaid patsiente tuleb vastavalt jälgida.
	Esetimiib	Esetimiibi monoterapia on seotud lihashäiretega, sh rabdomüolüüsiga. Seetõttu võib esetimiibi ja Euvascor'i samaaegne kasutamine suurendada nende häirete tekkimise ohtu. Soovitatav on patsientide vastav kliiniline jälgimine.
	Fusidiinhape	Nagu teistegi statiinide puhul, on turuletulekujärgselt teatatud lihastega seotud toimetest, sh rabdomüolüüsist atorvastatiini ja fusidiinhappe samaaegse kasutamise korral. Selle koostoime mehhanism ei ole teada. Euvascor'i ja fusidiinhappe samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, juhul kui on vajalik ravi katkestamine Euvascor'iga, tuleb kaaluda üleminekut perindopriili monoterapiale. Statiinravi tohib uuesti alustada 7 päeva pärast viimast fusidiinhappe annust.

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
	Gemfibrosiil / fibriinhappe derivaadid	Fibraatide monoterapia on vahetevahel seotud lihashäiretega, sh rabdomüolüüsiga (vt tabel 1). Fibriinhappe derivaatide ja atorvastatiini samaaegne kasutamine võib suurendada nende häirete tekkimise ohtu. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb kasutada Euvascor'is sisalduva atorvastatiini väikseimat annust, mis on ravitulemuse saavutamiseks vajalik ja patsiente tuleb vastavalt jälgida (vt lõik 4.4).
	Transporti inhibiitorid	Transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin) võivad suurendada atorvastatiini süsteemset ekspositsiooni (vt tabel 1). Hepatotsüütidesse haaramise transporterite inhibeerimise mõju atorvastatiini kontsentratsioonidele hepatotsüütides ei ole teada. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, on soovitatav annust vähendada ja ravi efektiivsust patsiendil jälgida.
	Varfariin	Pikaajalist varfariinravi saavate patsientidega tehtud kliinilises uuringus põhjustas ööpäevas 80 mg atorvastatiini manustamine koos varfariiniga esimesel neljal ravipäeval protrombiiniaja vähest lühenemist ligikaudu 1,7 sekundi võrra, mis normaliseerus atorvastatiinravi 15 päeva jooksul. Ehkki kliiniliselt olulistest hüübimisvastastest koostoimetest on teatatud väga harva, tuleb kumariin-antikoagulantidega ravitavatel patsientidel määrata protrombiiniaeg enne ravi algust Euvascor'iga ja piisava sagedusega ravi alguses, et välistada oluliste muutuste tekkimist protrombiiniajas. Pärast püsiva protrombiiniaja dokumenteerimist võib protrombiiniaegu edaspidi jälgida ajavahemike tagant, mida soovitatakse tavaliselt kumariin-antikoagulantidega ravitavale patsientidele. Kui atorvastatiini annust Euvascor'is muudetakse või ravi katkestatakse, tuleb sama protseduur uuesti läbi teha. Atorvastatiinravi ei ole seostatud verejooksudega ega protrombiiniaja muutustega patsientidel, kes ei kasuta antikoagulante.
Perindopriil	Diabeedivastased ravimid (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ained)	Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja diabeediravimite (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ained) samaaegne kasutamine võib suurendada vere glükoosisisaldust langetavat toimet koos hüpopglükeemia tekkeriskiga. See võib ilmneda kõige tõenäolisemalt kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.
	Baklofeen	Antihüpertensiivse toime tugevnemine. Jälgida vererõhku ja vajadusel kohandada antihüpertensiivse ravimi annust.
	Kaaliumi mittesäästvad diureetikumid	Diureetikume kasutavad patsiendid, eriti need, kellel on soola ja/või vedeliku puudus, võivad pärast AKE inhibiitorravi alustamist kogeda järsku vererõhu langust. Hüpotensiooni tekkevõimalust võib vähendada, katkestades diureetilise ravi, suurendades vedeliku või soola manustamist enne ravi algust väikeste, aeglaselt suurenevate perindopriili annustega.
	Ratsekadotriil	AKE inhibiitorid (nt perindopriil) põhjustavad teadaolevalt angioödeemi. Selle tekkerisk võib olla suurenenud samaaegsel kasutamisel koos ratsekadotriiliga (ravim, mida kasutatakse ägeda kõhulahtisuse raviks).

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
	mTOR inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus)	Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid, võib esineda suurenenud risk angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.4).
	Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) (sh atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas)	<p>AKE inhibiitorite manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhape põletikuvastase annustamisskeemiga, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib tekkida antihüpertensiivse toime vähenemine.</p> <p>AKE inhibiitorite kasutamine koos MSPVA-dega võib põhjustada neerufunktsiooni languse suurenenud riski, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja kaaliumisisalduse tõusu seerumis, eriti olemasoleva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Euvacor'i ja MSPVA-de kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsientidele tuleb manustada küllaldaselt vedelikku ja jälgida neerufunktsiooni pärast kombinatsioonravi alustamist ning perioodiliselt ravi ajal.</p>

Kombinatsioonid, mille kasutamisel tuleb arvesse võtta mõningast ettevaatust

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
Atorvastatiin	Kolhitsiin	Kuigi atorvastatiini ja kolhitsiini koostoime uuringuid ei ole teostatud, on teatatud atorvastatiini ja kolhitsiini koosmanustamisel müopaatia juhtudest, mistõttu tuleb atorvastatiini määramisel koos kolhitsiiniga olla ettevaatlik.
	Kolestipool	Kui kolestipooli manustati samaaegselt koos atorvastatiiniga, olid atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid madalamad (ligikaudu 25% võrra). Siiski, toime lipiididele oli atorvastatiini ja kolestipooli koosmanustamisel tugevam, kui kummalgi ravimil eraldi võetuna.
	Suukaudsed kontratseptiivid	Atorvastatiini kooskasutamine suukaudse rasestumisvastase preparaadiga suurendas noretindrooni ja etüüülöstradioli plasmakontsentratsioone (vt tabel 2).
Perindopriil	Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin)	Suurenenud angioödeemi risk patsientidel, keda ravitakse samaaegselt AKE inhibiitoriga, kuna gliptiin vähendab dipeptidüülpeptidaas IV (DPP-IV) aktiivsust.
	Sümpatomimeetikumid	Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.
	Tritsüklilised antidepressandid/ Antipsühhootikumid/ Anestetikumid	Teatud tüüpi anestetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide samaaegne kasutamine koos AKE-inhibiitoritega võib põhjustada täiendavat vererõhku langetavat toimet (vt lõik 4.4).
	Kuld	Süstitava kulla (naatriumaurotiomalaat) ja AKE inhibiitori, sh perindopriili, koosmanustamine on harva põhjustanud patsientidel nitritoidseid reaktsioone (sümptomiteks on näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
	Antihüpertensiivsed ravimid ja vasodilataatorid	Nende ravimite samaaegne kasutamine võib põhjustada Euvascor'i hüpotensiivse toime suurenemist. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või muude vasodilataatorite samaaegne kasutamine võib põhjustada täiendavat vererõhu langust.

Tabel 1. Samaaegselt manustatavate ravimite toime atorvastatiini farmakokineetikale

Samaaegselt manustatav ravim ja annustamis skeem	Atorvastatiin		
	Annus	AUC ^{&} muutus	Kliinilised soovitusused [#]
Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas/ Ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva (14. kuni 21. päeval)	40 mg 1. päeval, 10 mg 20. päeval	↑ 9,4 korda	Kui on vaja manustada samaaegselt atorvastatiiniga, ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 10 mg. Soovitatav on neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Telapreviir 750 mg iga 8 tunni järel, 10 päeva	20 mg, üksikannus	↑ 7,9 korda	
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg ööpäevas, püsiv annus	10 mg, üks kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 8,7 korda	
Lopinaviir 400 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg, üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 5,9 korda	Kui on vaja manustada samaaegselt atorvastatiiniga, soovatakse kasutada väiksemat atorvastatiini säilitusannust. 20 mg ületavate atorvastatiini annuste puhul soovatakse patsiente kliiniliselt jälgida.
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	80 mg, üks kord ööpäevas, 8 päeva	↑ 4,4 korda	
Sakvinaviir 400 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir (300 mg kaks korda ööpäevas alates 5...7 päevast, 8. päeval suurendatakse annust 400 mg-ni kaks korda ööpäevas), 4...18. päeval; 30 minutit pärast atorvastatiini manustamist	40 mg, üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,9 korda	Kui on vaja manustada samaaegselt atorvastatiiniga, soovatakse kasutada väiksemat atorvastatiini säilitusannust. 40mg ületavate atorvastatiini annuste puhul soovatakse patsiente kliiniliselt jälgida.
Darunaviir 300 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,3 korda	
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	40 mg, üksikannus	↑ 3,3 korda	
Fosamprenaviir 700 mg kaks korda ööpäevas/ Ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,5 korda	
Fosamprenaviir 1400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,3 korda	
Nelfinaviir 1250 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 1,7 korda [^]	
Greipfruudimahl, 240 ml	40 mg, üksikannus	↑ 37%	

Samaaegselt manustatav ravim ja annustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus	AUC ^{&} muutus	Kliinilised soovitused [#]
üks kord ööpäevas*			kogustes greipfruudimahla koosmanustamine ei ole soovitatav.
Diltiaseem 240 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	40 mg, üksikannus	↑ 51% [^]	Patsientide asjakohane kliiniline jälgimine on soovitatav pärast diltiaseemi kasutamise algust ja pärast selle annuse kohandamist.
Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, üksikannus	↑ 33% [^]	Soovitatakse väiksemat maksimaalset annust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Amlodipiin 10 mg, üksikannus	80 mg, üksikannus	↑ 18%	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
Tsimetidiin 300 mg neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg, üks kord ööpäevas, 4 nädalat	↓ vähem kui 1% [^]	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
Magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidist koosnev antatsiidide suspensioon, 30 ml neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg, üks kord ööpäevas, 4 nädalat	↓ 35% [^]	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg, 3 päeva	↓ 41%	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva (koosmanustatuna)	40 mg üksikannus	↑ 30%	Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, on soovitatav atorvastatiini ja rifampitsiini täpselt ühel ajal manustada ja patsienti kliiniliselt jälgida.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva (eraldi manustatuna)	40 mg üksikannus	↓ 80%	
Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg üksikannus	↑ 35%	Soovitatav on kasutada väiksemat algannust ja patsiente kliiniliselt jälgida.
Fenofibraat 160 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	40 mg üksikannus	↑ 3%	Soovitatav on kasutada väiksemat algannust ja patsiente kliiniliselt jälgida.
Botsepreviir 800 mg kolm korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg ühekordne annus	↑ 2,3 korda	Soovitatav on kasutada väiksemat algannust ja patsiente kliiniliselt jälgida. Koosmanustamisel botsepreviiriga ei tohi ületada atorvastatiini ööpäevast annust 20 mg.
Glekapreviir 400 mg üks kord ööpäevas/ pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	↑ 8,3	Manustamine koos glekapreviiri või pibrentasviiri sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas/ grasopreviir 200 mg üks kord ööpäevas, 13 päeva	10 mg ühekordne annus	↑ 1,95 korda	Elbasviiri või grasopreviiri sisaldavate ravimite samaaegsel kasutamisel ei tohi atorvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas.

Suurenemine on tähistatud kui “↑”, vähenemine kui “↓”

Samaaegselt manustatav ravim ja annustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus	AUC ^{&} muutus	Kliinilised soovitus [#]

[&] x-kordse muutusena esitatud andmed näitavad lihtsat suhet koos ja eraldi manustatud atorvastatiini vahel (st 1 kord = muutust ei ole). Protsendi muutusena esitatud andmed näitavad protsendi erinevust eraldi manustatud atorvastatiinist (st 0% = muutust ei ole).

[#] Kliinilist olulisust vt lõikudest 4.4 ja 4.5.

* Sisaldab üht või rohkemat ühendit, mis inhibeerivad CYP3A4 ja võivad suurendada CYP3A4 poolt metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsiooni. 240-milliliitrise klaasitäie greipfruudimahla manustamine põhjustas samuti aktiivse orto-hüdroksü-metaboliidi AUC vähenemist 20,4% võrra. Greipfruudimahla suured kogused (5 päeva jooksul üle 1,2 liitri päevas) suurendasid atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide AUC 2,5 korda. ^ Kogu atorvastatiini ekvivalendi aktiivsus.

Tabel 2. Atorvastatiini toime samaaegselt manustatavate ravimite farmakokineetikale

Atorvastatiini annustamisskeem	Samaaegselt manustatav ravim		
	Ravim/annus (mg)	AUC ^{&} muutus	Kliinilised soovitus [#]
80 mg, üks kord ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin, 0,25 mg, üks kord ööpäevas, 20 päeva	↑ 15%	Digoksiini võtvaid patsiente tuleb vastavalt jälgida.
40 mg, üks kord ööpäevas, 22 päeva	Suukaudne kontratseptiiv üks kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etüüülöstradiool 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Spetsiifilised soovitus [#] puuduvad.
80 mg, üks kord ööpäevas, 15 päeva	*Fenasoon, 600 mg, üksikannus	↑ 3%	Spetsiifilised soovitus [#] puuduvad.
10 mg, üksikannus	Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	Muutust ei ole	Spetsiifilised soovitus [#] puuduvad.
10 mg, üksikannus, 4 päeva	Fosamprenaviir 1400 mg, kaks korda ööpäevas, 14 päeva	↓ 27%	Spetsiifilised soovitus [#] puuduvad.
10 mg, üksikannus, 4 päeva	Fosamprenaviir 700 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	Muutust ei ole	Spetsiifilised soovitus [#] puuduvad.

Suurenemine on tähistatud kui “↑”, vähenemine kui “↓”

[&] Protsendi muutusena esitatud andmed näitavad protsendi erinevust eraldi manustatud atorvastatiinist (st 0% = muutust ei ole).

* Atorvastatiini ja fenasooni annuste korduval koosmanustamisel oli fenasooni kliirensile vähene või mittetuvastatav mõju.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Euvascor’iga tõhusaid rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõik 4.3).

Rasedus

Vastavalt ravimi eraldi komponentide kohta käivatele andmetele, mis on toodud allpool, on Euvascor raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Atorvastatiin

Ohutus rasedatel naistel ei ole tõestatud. Kontrollitud kliinilisi uuringuid atorvastatiiniga ei ole rasedatel naistel läbi viidud. Harvadel juhtudel on kirjeldatud kaasasündinud väärarenguid pärast emakasisest

ekspositsiooni HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Enam ravimine atorvastatiiniga võib vähendada kolesterooli biosünteesi eelühendiks oleva mevalonaadi sisaldust lootes. Ateroskleroos on krooniline protsess ja lipiidide taset langetavate ravimite kasutamise rasedusaegsel tavapärasel katkestamisel peaks olema vähene mõju primaarse hüperkolesteroleemiaga seonduvatele pikaajalistele riskidele.

Neil põhjustel ei tohi atorvastatiini kasutada naistel, kes on rasedad, püüavad raseduda või kahtlustavad, et on rasedad.

Perindopriil

Epidemioloogiline tõendusmaterjal AKE inhibiitorite teratogeensuse riski kohta kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole lõplik, kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Juhul kui ravi jätkamist AKE inhibiitoriga ei peeta esmavajalikuks, peavad rasedumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega kohe katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitori kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril indutseerib teadaolevalt inimese lootetoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, koljuluude deformatsioon) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Nendel põhjustel ei ole AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril soovitatav. AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud.

Kui AKE inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, siis on soovitatav ultraheliga uurida neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on kasutanud AKE inhibiitoreid, peab hoolikalt jälgima hüpotensiooni tekke osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Saadavaolevate andmete alusel mõlema komponendi kohta, mida on kirjeldatud allpool, on Euvascor'i kasutamine imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Atorvastatiin

Ei ole teada, kas atorvastatiin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon vereplasmas ning piimas samasugune (vt lõik 5.3). Tingituna tõsiste kõrvaltoimete tekkimise võimalusest ei tohi atorvastatiini võtvad naised oma lapsi imetada. Imetamise ajal on atorvastatiini kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Perindopriil

Kuna ei ole saadaval infot perindopriili kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal, ei ole perindopriil soovitatav ning eelistatult tuleks kasutada alternatiivset ravi, mille ohutusprofiil rinnaga toitmise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Fertiilsus

Kliinilised andmed Euvascor'i toime kohta fertiilsusele puuduvad.

Atorvastatiin

Loomkatsetes ei olnud atorvastatiinil mõju isas- ega emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

Perindopriil

Toime reproduktsioonivõimele ja viljakusele puudub.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Euvascor'i toimest autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud.

- Atorvastatiin mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

- Perindopriil ei mõjuta otseselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida individuaalsed reaktsioonid, eriti ravi alguses või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega.

Selle tulemusena võib Euvascor'i võtvatel patsientidel autojuhtimise või masinate käsitlemise võime väheneda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed atorvastatiini ja perindopriili eraldi manustamisel on: nasofarüngiit, ülitundlikkus, hüperglükeemia, pearinglus, peavalu, düsgeusia, paresteesia, nägemiskahjustus, tinnitus, vertiigo, hüpotensioon, kurgu- neeluvalu, epistaksis, köha, düspnoe, iiveldus, oksendamine, üla- ja alakõhuvalu, düspepsia, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhupuhitus, lööve, sügelus, liigeste turse, valu jäsemetes, artralgia, lihasspasmid, müalgia, seljavalu, asteenia, maksafunktsiooni testide häire, vere kreatiniinisalduse suurenemine.

Kõrvaltoimete tabel

Ravi ajal atorvastatiini ja perindopriiliga on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, mis on reastatud allpool vastavalt MedDRA organsüsteemide klassile ja esinemissagedusele järgmise konventsiooni alusel: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus	
		Atorvastatiin	Perindopriil
Infektsioonid ja infestatsioonid	Nasofarüngiit	Sage	-
	Riniit	-	Väga harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia	Harv	Väga harv
	Leukopeenia/neutropeenia (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Eosinofiilia	-	Aeg-ajalt*
	Agranulotsütoos/pantsütopeenia (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Haemolüütiline aneemia kaasasündinud G-6PDH puudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage	-
	Anafülaksia	Väga harv	-
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia	Sage	-
	Hüpoglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt *
	Hüponatreemia	-	Aeg-ajalt *
	Hüperkaleemia, mis on ravi lõpetamisel pöörduv (vt lõik 4.4)	-	Aeg-ajalt *
	Anoreksia	Aeg-ajalt	-
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Aeg-ajalt	-
	Meeleolu muutused	-	Aeg-ajalt
	Unehäired		Aeg-ajalt
	Õudusunenäod	Aeg-ajalt	-
	Segasusseisund	-	Väga harv
Närvisüsteemi häired	Uimasus	-	Aeg-ajalt *
	Pearinglus	Aeg-ajalt	Sage
	Peavalu	Sage	Sage
	Düsgeusia	Aeg-ajalt	Sage

MedDRA organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus	
		Atorvastatiin	Perindopriil
	Minestus	-	Aeg-ajalt *
	Hüpoesteesia	Aeg-ajalt	-
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Sage
	Perifeerne neuropaatia	Harv	-
	Insult, mis võib kõrge riskiga patsientidel olla sekundaarne raskele hüpertensioonile (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Amneesia	Aeg-ajalt	-
Silma kahjustused	Nägemiskahjustus	Harv	Sage
	Hägune nägemine	Aeg-ajalt	-
Kõrva- ja labürindi kahjustused	Tinnitus	Aeg-ajalt	Sage
	Vertiigo	-	Sage
	Kuulmiskadu	Väga harv	-
Südame häired	Müokardiinfarkt, mis võib kõrge riskiga patsientidel olla sekundaarne liigsele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Stenokardia	-	Väga harv
	Arütmia	-	Väga harv
	Tahhükardia	-	Aeg-ajalt *
	Palpitatsioonid	-	Aeg-ajalt *
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon (ja sellega seotud toimed)	-	Sage
	Vaskuliit	-	Aeg-ajalt *
	Raynaud' fenomen	-	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kurgu-neeluvalu	Sage	-
	Epistaksis	Sage	-
	Kõha	-	Sage
	Düspnoe	-	Sage
	Bronhospasm	-	Aeg-ajalt
	Eosinofiilne kopsupõletik	-	Väga harv
Seedetrakti häired	Iiveldus	Sage	Sage
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Sage
	Üla- ja alakõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage
	Düspepsia	Sage	Sage
	Kõhulahtisus	Sage	Sage
	Kõhukinnisus	Sage	Sage
	Suukuivus	-	Aeg-ajalt
	Pankreatiit	Aeg-ajalt	Väga harv
	Eruktatsioon	Aeg-ajalt	-
	Meteorism	Sage	-
	Maksa ja sapiteede häired	Tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt
Kolestaas		Harv	-
Maksapuudulikkus		Väga harv	-

MedDRA organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus	
		Atorvastatiin	Perindopriil
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Aeg-ajalt	Sage
	Sügelus	Aeg-ajalt	Sage
	Urtikaaria (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Hüperhidroos	-	Aeg-ajalt
	Psoriaasi süvenemine	-	Harv*
	Alopeetsia	Aeg-ajalt	-
	Angioödeem (vt lõik 4.4)	Harv	Aeg-ajalt
	Pemfigoid	-	Aeg-ajalt *
	Stevensi-Johnsoni sündroom	Harv	-
	Valgustundlikkuse reaktsioon	-	Aeg-ajalt *
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Harv	-
	Multiformne erüteem	Harv	Väga harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigeste turse	Sage	-
	Valu jäsemetes	Sage	-
	Artralgia	Sage	Aeg-ajalt *
	Lihasspasmid	Sage	Sage
	Müalgia	Sage	Aeg-ajalt *
	Seljavalu	Sage	-
	Kaelavalu	Aeg-ajalt	-
	Lihaväsimus	Aeg-ajalt	-
	Müopaatia	Harv	-
	Müosiit	Harv	-
	Rabdomüolüüs	Harv	-
	Liharebend	Harv	-
	Tendinopaatia, millega vahel kaasneb rebestus	Harv	-
	Luupusesarnane sündroom	Väga harv	-
	Immunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4)	Teadmata	-
Neerude ja kusetee häired	Neerupuudulikkus	-	Aeg-ajalt
	Äge neerupuudulikkus	-	Väga harv
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektsioonihäired	-	Aeg-ajalt
	Günekomastia	Väga harv	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Aeg-ajalt	Sage
	Väsimus	Aeg-ajalt	-
	Valu rinnus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt *
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt *
	Perifeerne turse	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt *
	Palavik	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt *
Uuringud	Vere ureasisalduse suurenemine	-	Aeg-ajalt *

MedDRA organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus	
		Atorvastatiin	Perindopriil
	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	-	Aeg-ajalt *
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus	-	Harv
	Vere bilirubiinisalduse suurenemine	-	Harv
	Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine veres (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Kehakaalu tõus	Aeg-ajalt	-
	Valgevererakkude esinemine uriinis	Aeg-ajalt	-
	Häired maksafunktsiooni testides	Sage	-
	Kreatiinkinaasi suurenemine veres	Sage	-
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüüsitused	Kukkumine	-	Aeg-ajalt *

* Esinemissagedus on arvatud kõrvaltoimete kliiniliste uuringute käigus avastatud spontaansete teatiste alusel

Sarnaselt teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisega on atorvastatiini saanud patsientidel täheldatud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Need muutused olid tavaliselt kerged ja mööduvad ega vajanud ravi katkestamist. Kliiniliselt oluline (>3 korda üle normi ülemise piiri) seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine esines 0,8%-l atorvastatiini saanud patsientidest. See suurenemine oli annusest sõltuv ja kõikidel patsientidel mööduv (vt lõik 4.4).

2,5% patsientidest, kellele manustati atorvastatiini kliinilistes uuringutes, täheldati nii nagu teistegi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisel seerumi kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse suurenemist rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri. Suurenemist rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri esines 0,4% atorvastatiiniga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud mõnede statiinidega:

- seksuaalfunktsiooni häired;
- depressioon;
- erandlikel juhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4);
- diabeet: esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (vere glükoosisaldus tühja kõhuga $\geq 5,6$ mmol/l, KMI > 30 kg/m², triglütseriidide tõusnud tase, anamneesis hüpertensioon).

Teiste AKE-inhibiitorite kasutamisel on teatatud antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomi (SIADH) tekkest. SIADH on ravi käigus AKE-inhibiitorite, sh perindopriiliga, väga harva tekkida võiv komplikatsioon.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Info Euvascor'i üleannustamise kohta inimesel puudub.

Atorvastatiin

Sümptomid ja ravi

Atorvastatiini üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist ravi. Kui peaks esinema üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Jälgida tuleb maksafunktsiooni teste ja seerumi CK tasemeid. Ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega ei ole oodata, et hemodialüüs atorvastatiini kliirensit oluliselt suurendaks.

Perindopriil

Sümptomid

AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud nähud võivad hõlmata hüpotensiooni, tsirkulatoorset šokki, elektrolüütide tasakaaluhäireid, neerupuudulikkust, hüperventilatsiooni, tahhükardiat, palpitatsioone, bradükardiat, pearinglust, ärevust ja kõha.

Ravi

Üleannustamise soovituslik ravi on 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahuse infusioon. Kui tekib hüpotensioon, tuleb patsient asetada lamavasse asendisse. Võimalusel võib kaaluda ka angiotensiin II infusiooni ja/või katehoolamiinide intravenooset manustamist. Perindopriili saab eemaldada süsteemsest vereringest dialüüsi abil (vt lõik 4.4). Ravi südamestimulaatoriga tuleb kaaluda ravi-resistentse bradükardia korral. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide taset ja kreatiini kontsentratsiooni plasmas.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Lipiidisisaldust muutvad ained, teised HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite kombinatsioonid.

ATC kood: C10BX15

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Atorvastatiin

Atorvastatiin on HMG-CoA reduktaasi selektiivne konkureeriv inhibiitor, ensüüm, mis reguleerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüülkoensüüm A steroolide (sh kolesterool) eelühendiks mevalonaadiks muutumise kiirust. Maksas inkorporeeritakse triglütseriidid ja kolesterool väga madala tihedusega lipoproteiini (*very low-density lipoproteins*, VLDL) koosseisu ja vabastatakse plasmas transportimiseks perifeersetesse kudedesse. Madala tihedusega lipoproteiin (*low-density lipoprotein*, LDL) tekib VLDL-st ja kataboliseeritakse peamiselt LDL suhtes kõrge afiinsusega retseptori (LDL-retseptor) poolt.

Atorvastatiin alandab plasma kolesterooli ja lipoproteiinide seerumi kontsentratsiooni inhibeerides HMG-CoA reduktaasi ja seejärel kolesterooli biosünteesi maksas ning suurendab maksas hepatotsüütide pinnal LDL-retseptorite arvu LDL-i sidumise ja katabolismi suurendamiseks.

Atorvastatiin vähendab LDL-produktsiooni ja LDL-partiklite arvu. Atorvastatiin suurendab märgatavalt ja kehvast LDL-i retseptorite aktiivsust, millele lisandub soodne toime tsirkuleerivate LDL-partiklite kvaliteedile. Atorvastatiin on efektiivne LDL-kolesterooli vähendamisel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, populatsioonil, kes tavaliselt ei reageeri ravile lipiidide sisaldust vähendavate ravimitega.

Perindopriil

Perindopriil on ensüümi inhibiitor, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks (angiotensiini konverteeriv ensüüm – ACE). Konverteeriv ensüüm ehk kinaas on eksopeptidaas, mis võimaldab muuta angiotensiin I vasokonstriktoriseks angiotensiin II-ks, lagundades veresooni laiendava bradükiniini inaktiivseks heptapeptiidiks. ACE pärssimise tulemuseks on angiotensiin II sisalduse vähenemine plasmas, mis aktiveerib plasma reniini, inhibeerides reniini vallandumise negatiivset tagasisidet ja vähendab aldosterooni sekretsiooni. Kuna ACE inaktiveerib bradükiniini, põhjustab ACE inhibiitori

kasutamine bradükiniini suurema aktiivsuse ringlevates ja lokaalsetes kallikreiin-kiniini süsteemides (ja seega ka prostaglandiinsüsteemi aktiveerumise). Võimalik, et selline mehhanism aitab kaasa AKE inhibiitorite vererõhku alandavale toimele ja on osaliselt vastutav tema mõnede kõrvaltoimete eest (nt köha).

Perindopriil toimib oma aktiivse metaboliidi – perindopriilaadi – kaudu. Teised metaboliidid ei oma *in vitro* mitte mingisugust AKE aktiivsust pärssivat toimet.

Südamepuudulikkus

Vähendades südame eel- ja järelkoormust vähendab perindopriil südame koormust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Euvascor'i toimet haigestumisele ja suremusele ei ole uuritud.

Atorvastatiin

Annuse-vastuse uuringus on näidatud, et atorvastatiin vähendab üldkolesterooli (30%...46%), LDL-kolesterooli (41%...61%), apolipoproteiin B (34%...50%) ja triglütseriidide (14%...33%) kontsentratsiooni ning samal ajal põhjustab HDL-kolesterooli ja apolipoproteiin A1 kontsentratsioonide erinevat suurenemist. Need tulemused on ühesugused nii heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga kui ka hüperkolesteroleemia mitteperekondlike vormidega ja segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidel, sealhulgas insuliinsõltumatu suhkurtõvega patsientidel. On tõestatud, et üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja apolipoproteiin B kontsentratsiooni vähenemine vähendab kardiovaskulaarsete tüsistuste ja kardiovaskulaarse suremuse riski.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Mitmekeskuselises, 8 nädalat kestnud ravimi tasuta kasutamise avatud uuringus, millel oli vabatahtlik varieeruva pikkusega pikendatud faas, osales 335 patsienti, kellest 89-l tuvastati homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia. Nendel 89 patsiendil vähenes LDL-kolesterool keskmiselt ligikaudu 20%. Atorvastatiini manustati annustes kuni 80 mg ööpäevas.

Ateroskleroos

Uuringus *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering* (REVERSAL) hinnati südame isheemiatõvega patsientidel 80 mg atorvastatiini lipiidide intensiivse langetamise ja 40 mg pravastatiini lipiidide standardse langetamise toimet koronaarateroskleroosile intravaskulaarse ultraheliuuringuga (*intravascular ultrasound*, IVUS) angiograafia ajal. Selles randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises kontrollitud kliinilises uuringus viidi läbi IVUS 502 patsiendil uuringu alguses ja 18 kuu pärast. Atorvastatiinirühmas (n=253) ei esinenud ateroskleroosi progresseerumist. Kogu ateroomi mahu (uuringu esmane kriteerium) protsentuaalse muutuse mediaan võrreldes esialgsellega oli -0,4% (p=0,98) atorvastatiinirühmas ja +2,7% (p=0,001) pravastatiinirühmas (n=249). Võrreldes pravastatiiniga olid atorvastatiini toimed statistiliselt olulised (p=0,02). Lipiidide intensiivse langetamise toimet kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele (st revaskulariseerimise vajadus, mittefataalne müokardiinfarkt, koronaarne surm) selles uuringus ei vaadeldud.

Atorvastatiinirühmas vähenes LDL-kolesterool keskmise väärtuseni 2,04 mmol/l ± 0,8 mmol/l (78,9 mg/dl ± 30 mg/dl) algsest väärtusest 3,89 mmol/l ± 0,7 mmol/l (150 mg/dl ± 28 mg/dl) ning pravastatiinirühmas vähenes LDL-kolesterool keskmise väärtuseni 2,85 mmol/l ± 0,7 mmol/l (110 mg/dl ± 26 mg/dl) algsest väärtusest 3,89 mmol/l ± 0,7 mmol/l (150 mg/dl ± 26 mg/dl) (p<0,0001). Atorvastatiin langetas oluliselt ka keskmist TC taset 34,1% (pravastatiin: -18,4%, p<0,0001), keskmist TG taset 20% (pravastatiin: -6,8%, p<0,0009) ja keskmist apolipoproteiin B taset 39,1% (pravastatiin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatiin tõstis keskmist HDL-C taset 2,9% võrra (pravastatiin: +5,6%, p=ei ole oluline). Atorvastatiinirühmas esines keskmine CRP 36,4%-line vähenemine võrreldes 5,2%-lise vähenemisega pravastatiinirühmas (p<0,0001).

Uuringu tulemused saadi annusega 80 mg. Seepärast ei saa neid ekstrapoleerida väiksematele annustele. Mõlema ravirühma ohutuse ja talutavuse profiilid olid võrreldavad.

Selles uuringus ei vaadeldud lipiidide intensiivse langetamise toimet peamistele kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele. Seetõttu ei ole teada nende tulemuste kliiniline tähtsus seoses primaarsete ja sekundaarsete kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamisega.

Äge koronaarsündroom

MIRACL-i uuringus on 80 mg atorvastatiini hinnatud ägeda koronaarsündroomiga (mitte-Q-saki müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia) 3086 patsiendil (atorvastatiin n=1538; platseebo n=1548). Ravi alustati ägedas faasis pärast hospitaliseerimist ja see kestis 16 nädalat. Ravi atorvastatiini annusega 80 mg ööpäevas pikendas aega esmase kombineeritud tulemusnäitaja saabumiseni, mida defineeriti kui surma ükskõik millisel põhjusel, mittefataalset müokardiinfarkti, elustatud südameseiskust või stenokardiat müokardi isheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra (p=0,048). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest müokardi isheemia nähtudega stenokardia tõttu taashospitaliseerimise vähenemisest (p=0,018). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%). Atorvastatiini ohutusprofiil MIRACL-i uuringus vastas sellele, mis on kirjeldatud lõigus 4.8.

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)*. Patsiendid olid hüpertensiivsed, vanuses 40...79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega saanud stenokardiaravi ja kelle TC tase oli $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt kolm järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus ≥ 55 aastat, suitsetamine, diabeet, südame isheemiatõve (CHD) esinemine esimese astme sugulasel, TC: HDL-C > 6 , perifeersete veresoonte haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, varasem tserebrovaskulaarne tüsistus, spetsiifilised kõrvalekalded EKG-s, proteinuuria/albuminuuria. Mitte kõik uuringusse hõlmatud patsiendid ei omanud hinnanguliselt suurt riski esimese kardiovaskulaarse tüsistuse tekkimiseks.

Patsiendid said hüpertensioonivastast ravi (kas amlodipiinil või atenoloolil põhineva skeemi järgi) ja kas atorvastatiini 10 mg ööpäevas (n=5168) või platseebot (n=5137).

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

Tüsistus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Tüsistuste arv (atorvastatiin vs platseebo)	Absoluutse riski vähenemine ¹ (%)	p-väärtus
Fataalne CHD pluss mittefataalne MI	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Üldised kardiovaskulaarsed tüsistused ja revaskularisatsiooniprotseduurid	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Üldised koronaarsed tüsistused	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹Põhinedes mediaanselt 3,3-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud tüsistuste töötlemata esinemismäärade erinevusel.

CHD=südame isheemiatõbi ; MI=müokardiinfarkt

Üldine suremus ja kardiovaskulaarne suremus ei vähenenud märkimisväärselt (185 vs. 212 juhtu, p=0,17 ja 74 vs. 82 juhtu, p=0,51). Soopõhise (81% mehed, 19% naised) alarühma analüüsimisel täheldati atorvastatiini kasulikku toimet meestel, kuid mitte naistel, mis võis olla tingitud tüsistuste väiksemast esinemissagedusest naiste alarühmas. Üldine ja kardiovaskulaarne suremus oli arvuliselt suurem naispatsientidel (38 vs. 30 ja 17 vs. 12), kuid see ei olnud statistiliselt oluline. Esines märkimisväärne ravimite koostoime uuringueelsete hüpertensioonivastaste ravimitega. Atorvastatiin vähendas oluliselt esmast tulemusnäitajat (fataalne CHD pluss mittefataalne MI) amlodipiiniga ravitud

patsientidel (HR 0,47 (0,32...0,69), p=0,00008), kuid mitte nendel, keda raviti atenoolooliga (HR 0,83 (0,59...1,17), p=0,287).

Post-hoc analüüsi käigus raviti amlodipiiniga ravi saavate patsientide alarühma perindopriiliga ja kas atorvastatiini (n=1950) või platseeboga (n=1926). Üldine CHD risk [mittefataalne MI (sealhulgas tumm) + fataalne CHD] vähenes 42 % (95 % CI [0,396; 0,837]). Samuti esines märkimisväärne langus kardiovaskulaarses suremuses (46%) (95 % CI [0,344; 0,854]), liitlusemüüritajad, mis koosneb kardiovaskulaarsest suremusest+MI+ insuldist (40%) (95 % CI [0,461 ; 0,779]), liitlusemüüritajad, mis koosneb CHD-st+ fataalsest ja mittefataalsest insuldist (36%) (95 % CI [0,490; 0,846]), üldistes koronaarsetes tüsistustes (32%) (95 % CI [0,516; 0,883]) ja mistahes põhjusega suremuses (29%) (95 %CI [0,555; 0,915]).

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele kardiovaskulaarsele haigusele hinnati ka randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseeboga kontrollitud uuringus *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) II tüüpi diabeediga patsientidel (40...75-aastased), kellel ei olnud varem esinenud kardiovaskulaarset haigust ja kelle LDL-kolesterool $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) ning TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt üks järgmistest kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: hüpertensioon, aktiivne suitsetamine, retinopaatia, mikroalbuminuuria või makroalbuminuuria. Patsiente raviti kas atorvastatiiniga annuses 10 mg ööpäevas (n=1428) või platseeboga (n=1410) mediaanse jälgimisajaga 3,9 aastat. Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

Tüsistus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Tüsistuste arv (atorvastatiin vs. platseebo)	Absoluutse riski vähenemine ¹ (%)	p-väärtus
Tõsine kardiovaskulaarne tüsistus (fataalne ja mittefataalne AMI, tumm MI, äge CHD surm, ebastabiilne stenokardia, CABG, PTCA, revaskularisatsioon, insult)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
MI (fataalne ja mittefataalne AMI, tumm MI)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Insuldid (fataalne ja mittefataalne)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹ Põhinedes 3,9-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud tüsistuste umbkaudsete esinemismäärade erinevusel. AMI=äge müokardiinfarkt; CABG=koronaararteri šuntsiirik; CHD=südame isheemiatõbi; MI=müokardiinfarkt; PTCA=perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika.

Patsiendi sugu, vanus või algtaseme LDL-kolesterooli sisaldus ei mõjutanud ravimi toimet. Soodsat toimet täheldati suremuse määrale (82 surmajuhtumit platseeborühmas vs 61 surmajuhtumit atorvastatiinirühmas; p=0,0592).

Korduv insult

Uuringus SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* – Insuldi ennetamine kolesteroolitaseme agressiivse langetamise teel) hinnati 80 mg atorvastatiini ööpäevas või platseebo toimet insuldi 4731 patsiendil, kellel oli eelneva 6 kuu jooksul olnud insult või transitoorne isheemia atakk (TIA) ja kelle anamneesis ei olnud südame koronaarhaigust (CHD). 60% patsientidest olid mehed, patsientide vanusevahemik oli 21...92 aastat (keskmine vanus 63 aastat) ja nende LDL-kolesterooli algtasemeks oli 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Atorvastatiinravi ajal oli keskmine LDL-kolesterooli tase 73 mg/dl (1,9 mmol/l) ja platseebo manustamisel 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Jälgimisperioodi mediaan oli 4,9 aastat.

Võrreldes platseeboga vähendas atorvastatiini manustamine (annuses 80 mg) nii fataalse kui ka mittefataalse insuldi tekkeohtu esmase tulemusnäitajana 15% võrra (riskimäärade suhe 0,85; 95% usaldusintervall, 0,72...1,00; $p=0,05$ või 0,84; 95% usaldusintervall, 0,71...0,99; $p=0,03$ pärast kohandamist algsete tegurite suhtes). Atorvastatiini puhul oli üldsuresus 9,1% (216/2365) ja platseebo puhul 8,9% (211/2366).

Post-hoc analüüs näitas, et atorvastatiini (annuses 80 mg) manustamine vähendas isheemilise insuldi esinemissagedust (218/2365, 9,2% vs 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) ja suurendas hemorraagilise insuldi esinemissagedust (55/2365, 2,3% vs 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) võrreldes platseeboga.

- Hemorraagilise insuldi tekkeoht suurenes patsientidel, kellel oli hemorraagiline insult esinenud enne uuringusse kaasamist (7/45 atorvastatiini puhul vs 2/48 platseebo puhul; riskimäärade suhe 4,06; 95% usaldusintervall, 0,84...19,57) ja isheemilise insuldi tekkeoht oli erinevates uuringugruppides samasugune (3/45 atorvastatiini puhul vs 2/48 platseebo puhul; riskimäärade suhe 1,64; 95% usaldusintervall, 0,27...9,82).
- Hemorraagilise insuldi tekkeoht suurenes patsientidel, kellel oli enne uuringusse kaasamist esinenud lakunaarne ajuinfarkt (20/708 atorvastatiini puhul vs 4/701 platseebo puhul; riskimäärade suhe 4,99; 95% usaldusintervall, 1,71...14,61), kuid samas vähenes sellistel patsientidel isheemilise insuldi tekkeoht (79/708 atorvastatiini puhul vs 102/701 platseebo puhul; riskimäärade suhe 0,76; 95% usaldusintervall, 0,57...1,02). On võimalik, et insuldi üldine tekkeoht on suurenenud patsientidel, kellel oli eelnevalt esinenud lakunaarne ajuinfarkt ja kes said atorvastatiini annuses 80 mg ööpäevas.

Patsientide alagrupis, kellel oli hemorraagiline insult esinenud enne uuringusse kaasamist, oli atorvastatiini puhul üldsuresus 15,6% (7/45) ja platseebo puhul 10,4% (5/48). Patsientide alagrupis, kellel oli lakunaarne ajuinfarkt esinenud enne uuringusse arvamist, oli atorvastatiini puhul üldsuresus 10,9% (77/708) ja platseebo puhul 9,1% (64/701)

Perindopriil

Hüpertensioon

Perindopriil toimib aktiivselt kõigi hüpertensiooni raskusastmete (kerge, mõõdukas, raske) korral; täheldatakse nii süstoolse kui diastoolse rõhu alanemist nii selili kui püstiasendis.

Perindopriil alandab perifeerset vaskulaarset vastupanu, alandades tõusnud vererõhku. Selle tagajärjel perifeerne verevool suureneb, kuid südame löögisagedus ei tõuse.

Renaalne verevool reeglina suureneb, kuid glomerulaarfiltratsioon (GFR) tavaliselt ei muutu.

Maksimaalne hüpotensiivne toime saabub 4...6 tundi pärast ühekordset perindopriili annust ja toime püsib vähemalt 24 tundi: kõikidest toimetest on maksimaalne toime 87...100%.

Vererõhk langeb kiiresti. Patsientidel, kellele ravim toimib, saabub raviefekt ühe kuu jooksul ja see püsib ilma toime nõrgenemiseta (tahhüfülaksia).

Ravi katkestamisega ei kaasne tagasilöögiefekti.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Perindopriili vasodilatoorsed omadused inimesel on leidnud kinnitust. Perindopriil parandab suurte arterite elastsust ja vähendab veresoonkesta/valendiku suhet väikestes arterites.

Abistav ravi tiasiidiga toob kaasa aditiivset tüüpi sünergia. Samuti vähendab AKE inhibiitori kombineerimine tiasiidiga diureetikumraviga tekkinud hüpokaleemiariski.

Südamepuudulikkus

Perindopriil vähendab südame töö koormust, vähendades eelkoormust ja järelkoormust.

Südamepuudulikkusega patsientidel teostatud uuringud on näidanud, et:

- vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhk väheneb;
- totaalne perifeerne vastupanu väheneb;
- südame väljutusmaht suureneb ja südame indeks paraneb.

Võrdlevates uuringutes ei seostatud 2,5 mg perindopriilarginiini esmast manustamist kerge kuni mõõduka südamepuudulikkusega patsientidele olulise vererõhu langusega võrreldes platseeboga.

Stabiilse südame isheemiatõvega patsiendid

EUROPA uuring oli multitsentriline, rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime, platseeboga kontrollitud kliiniline uuring, mis kestis 4 aastat.

Kaksteist tuhat kakssada kaheksateist (12218) üle 18 aasta vanust patsienti randomiseeriti 8 mg perindopriil tertbutüülamiini (ekvivalentne 10 mg perindopriilarginiinile) (n=6110) või platseebo rühma (n=6108).

Uuringus osalenutel oli südame isheemiatõve tunnuseid ilma südamepuudulikkuse kliiniliste sümptomiteta. Kõikidest patsientidest oli 90%-l olnud eelnev müokardiinfarkt ja/või tehtud pärgarterite revaskularisatsioon. Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiide alandavad ravimid ja beetablokaatorid. Peamine efektiivsuse hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteeuhtlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Ravi 8 mg perindopriil tertbutüülamiiniga (ekvivalentne 10 mg perindopriilarginiinile) üks kord ööpäevas andis märkimisväärse esmase tulemusnäitaja 1,9% vähenemise (suhteline risk vähenes 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001). Müokardiinfarkti ja/või revaskularisatsiooni anamneesiga patsientide puhul vähenes platseeboga võrreldes esmane lõpptulemus 2,2% ja vastav risk 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] – p<0,001). Randomiseerimisel said 89,41 % lipiide langetavaid ravimeid saavatest patsientidest statiine (89,02 % perindopriili rühmas ja 89,80 % platseeborühmas).

EUROPA uuringus lipiide langetavaid ravimeid saavate patsientide alarühmas täheldati *post-hoc* analüüsi käigus, et perindopriili lisamine lipiide langetavatele ravimitele (n=3534) võrreldes platseebo lisamisega lipiide langetavatele ravimitele (n=3499) vähendas kardiovaskulaarsest suremusest, mittefataalsest müokardiinfarktist ja südameseiskusest (koos eduka elustamisega) koosnevat liitulemusnäitajate absoluutset riski langust 1,7% (RRR 21.8 %, 95 % CI [0.634 ; 0.964]).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordse blokaadi kliiniliste uuringute andmed Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET, *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteerapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Lapsed

Andmed Euvacor'i kasutamise kohta lastel puuduvad.

Euroopa Ravimiamet on ravimispetsiifiliselt peatanud kohustuse esitada Euvacor'iga läbi viidud uuringute tulemused laste kõigi alarühmade kohta kardiovaskulaarsete haiguste ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravimite koostoimeuuringus tervetel vabatahtlikel suurenes 40 mg atorvastatiini, 10 mg perindopriilarginiini ja 10 mg amlodipiini koosmanustamisel atorvastatiini AUC 23%, mis ei ole

kliiniliselt oluline. Perindopriili maksimaalne kontsentratsioon suurenes ligikaudu 19%, kuid perindopriilaadi, aktiivse metaboliidi farmakokineetika jäi muutumatuks. Manustamisel koos atorvastatiini ja perindopriiliga ei erinenud amlodipiini imendumiskiirus- ja määr oluliselt sellest, kui amlodipiini manustati üksinda.

Ravimite koostoimeuuringus tervetel vabatahtlikel suurendas 40 mg atorvastatiini, 10 mg perindopriilarginiini ja 100 mg atsetüülsalitsüülhappe samaaegne manustamine perindopriili maksimaalset kontsentratsiooni 32%, kuid ei mõjutanud aktiivse metaboliidi perindopriilaadi farmakokineetikat. Farmakokineetilisi koostoimeid atorvastatiini, atsetüülsalitsüülhappe ja nende vastavate metaboliitide vahel ei tuvastatud.

Atorvastatiin

Imendumine

Atorvastatiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti; maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) saabuvad 1...2 tunni jooksul. Imendumise määr suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset manustamist on biosaadavus atorvastatiini õhukese polümeerikattega tablettidest 95...99% võrrelduna suukaudse lahusega. Atorvastatiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 12% ja HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime süsteemne biosaadavus ligikaudu 30%. Väike süsteemne biosaadavus on tingitud presüsteemsest kliirensist seedetrakti limaskestas ja/või metabolismist esmasel maksapassaažil.

Jaotumine

Atorvastatiini keskmine jaotusruumala on ligikaudu 381 l. Atorvastatiin on $\geq 98\%$ ulatuses seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel orto- ja parahüdroksüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beeta-oksüdatsiooni produktideks. Arvestamata teisi metabolismi radasid metaboliseeritakse need ühendid edasi glükuroniseerimise kaudu. HMG-CoA reduktaasi *in vitro* inhibeerimine orto- ja parahüdroksüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiiniga. Ligikaudu 70% HMG-CoA reduktaasi inhibeerivast toimest omistatakse veres ringlevatele aktiivsetele metaboliitidele.

Eritumine

Atorvastatiin elimineeritakse pärast hepaatilist ja/või ekstrahepaatilist metabolismi peamiselt sapiga. Siiski, tõenäoliselt ei läbi ravim märkimisväärset enterohepaatilist retsirkulatsiooni. Atorvastatiini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg inimestel on ligikaudu 14 tundi. HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime poolväärtusaeg on aktiivsete metaboliitide tõttu ligikaudu 20...30 tundi.

Atorvastatiin on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidtransporterite 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. Atorvastatiin on teadaolevalt ka väljavoolutransporterite nagu multiravimresistentsusega seotud valgu 1 (MDR1) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit.

Eripopulatsioonid

Eakad

Atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid on tervetel eakatel suuremad kui noortel täiskasvanutel, samas kui toime lipiidele oli võrreldav toimega nooremate patsientide populatsioonidele.

Sugu

Atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide kontsentratsioonid naistel erinevad meeste omadest (Naised: ligikaudu 20% kõrgem C_{max} ja ligikaudu 10% väiksem AUC). Need erinevused ei olnud kliiniliselt olulised ega põhjustanud meestel ja naistel mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi toimetes lipiididele.

Neerukahjustus

Neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone ega toimet lipiididele.

Maksakahjustus

Kroonilise alkohoolse maksahaigusega patsientidel (Childs-Pugh' B) on atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt suurenenud (C_{max} ligikaudu 16 korda ja AUC ligikaudu 11 korda).

SLOC1B1 polümorfism

Kõikide HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, sealhulgas atorvastatiini hepatotsüütidesse haaramine on seotud OATP1B1 transporteriga. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on atorvastatiini ekspositsiooni suurenemise oht, mis võib põhjustada rabdomüolüüsi riski suurenemist (vt lõik 4.4). OATP1B1 transporterit kodeeriva geeni polümorfism (SLCO1B1 c.521CC) on seotud 2,4 korda suurema atorvastatiini ekspositsiooniga (AUC) kui ilma selle genotüübi variandita isikutel (c.521TT). Nendel patsientidel on võimalik ka atorvastatiini geneetiliselt vähenenud hepatotsüütidesse haaramine. Selle võimalikud tagajärjed ravimi efektiivsusele ei ole teada.

Perindopriil

Imendumine

Perindopriil imendub suukaudse manustamise järgselt kiiresti, plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 1 tunni jooksul. Perindopriili poolestuaeg plasmas on ligikaudu 1 tund.

Biotransformatsioon

Perindopriil on eelravim. 27% manustatud ravimist jõuab vereringesse selle aktiivse metaboliidi perindopriilaadina. Lisaks aktiivsele perindopriilaadile tekib veel 5 inaktiivset metaboliiti. Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

Kuna toit vähendab perindopriili muutmist perindopriilaadiks ning sellest tulenevalt ka biosaadavust, tuleks perindopriilarginiini ööpäevane annus manustada hommikuti enne sööki.

Lineaarsus

On tõestatud, et perindopriili annus ja selle kontsentratsioon plasmas on lineaarselt seotud.

Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriilaat seondub plasmavalkudega 20% ulatuses, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga, kuid see on kontsentratsioonist sõltuv.

Eritumine

Perindopriilaat eritub uriiniga, mitteseotud fraktsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi, mistõttu tasakaalukontsentratsioon saabub 4 päeva jooksul.

Eripopulatsioonid

Eakad

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkuse korral on soovitatav annuse kohandamine sõltuvalt kahjustuse astmest (kreatiniini kliirens).

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

Tsirroosiga patsiendid

Perindopriili farmakokineetika on muutunud maksatsirroosiga haigetel, perindopriili maksakliirens on vähenenud poole võrra. Samas ei ole tekkiva perindopriilaadi moodustumine vähenenud ja annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilisi uuringuid Euvascor'iga ei ole teostatud.

Atorvastatiin

Reproduktiivtoksilisus ja toime fertiilsusele

Loomkatsetest saadud andmete põhjal võivad HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid mõjutada embrüo või loote arengut. Rottidel, küülikutel ja koertel ei mõjutanud atorvastatiin fertiilsust ega olnud teratogeenne. Siiski täheldati emasloomale toksilistes annustes rottidel ja küülikutel lootetoksilisust. Roti järeltulijate areng hilines ja postnataalne elulemus langes, kui emasloomadele manustati suurtes annustes atorvastatiini. Rottidel on tõendeid platsenta läbimisest. Rottidel on atorvastatiini kontsentratsioonid plasmas ja piimas sarnased. Ei ole teada, kas atorvastatiin või selle metaboliidid erituvad inimesel rinnapiima.

Kartsinogenees, mutagenees

Neljas *in vitro* testis ja ühes *in vivo* testis ei leitud atorvastatiinil mutageenset ega klastogeenset potentsiaali. Atorvastatiin ei olnud rottidel kartsinogeenne, kuid suurtes annustes (6...11 korda suurem kui inimestel suurima soovitusliku annuse korral saavutatav AUC 0–24h) hiirtele manustamisel tekitas see isasloomadel hepatotsellulaarset adenoomi ja emasloomadel hepatotsellulaarset kartsinoomi.

Perindopriil

Korduvtoksilisus

Korduvtoksilisuse suukaudsetes uuringutes (rotid ja ahvid) olid sihtmärkorganiks neerud, kuid neerukahjustus oli mööduv.

Reproduktiivtoksilisus ja toime fertiilsusele

Reproduktiivtoksilisuse uuringutes (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) ei ilmnenud embrüotoksilisust ega teratogeensust. Siiski on andmeid, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid mõjutavad loote arengut hilises faasis, mis võib viia näriliste ja küülikute loote surmani ja kaasasündinud toimeteni: on täheldatud neerukahjustusi ja peri- ning postnataalse suremuse suurenemist. Fertiilsus ei halvenenud ei isastel ega emastel rottidel.

Kartsinogenees, mutagenees

In vitro ega *in vivo* uuringutes ei ole täheldatud mutageensust. Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaegsetes uuringutes ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Talk (E553b)

Atorvastatiini pelletid

- Kaltsiumkarbonaat (E170)
- Hüdroksüpropüültselluloos (E463)
- Polüsorbaat 80 (E433)
- Naatriumkroskarmelloos (E468)
- Suhkrusfärid (sahharoos ja maisitärklis)

Perindopriilarginiini pelletid

- Hüdroksüpropüültselluloos (E463)
- Suhkrusfärid (sahharoos ja maisitärklis)

Kapsli kest

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

- Titaandioksiid (E171)
- Briljantsinine FCF – FD&C Sinine 1 (E133)
- Želatiin

Euvascor 10/10 mg, 20/10 mg ja 40/10 mg

- Titaandioksiid (E171)
- Briljantsinine FCF – FD&C Sinine 1 (E133)
- Kollane raudoksiid (E172)
- Želatiin

Tindi koostis:

- šellak (E904)
- propüleenglükool (E1520)
- kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527)
- must raudoksiid (E172)
- kaaliumhüdroksiid (E525).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Euvascor 10 mg/5 mg

- 10 kõvakapslit PP purgis, suletud LDPE korgiga
- 30 kõvakapslit PP purgis, suletud LDPE korgiga
- 90 (3x30) kõvakapslit kolmes PP purgis, suletud LDPE korgiga
- 100 kõvakapslit HDPE pudelis, suletud PP korgiga

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

- 30 kõvakapslit PP purgis, suletud LDPE korgiga
- 90 (3x30) kõvakapslit kolmes PP purgis, suletud LDPE korgiga
- 100 kõvakapslit HDPE pudelis, suletud PP korgiga

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg/5 mg: 959218
20 mg/5 mg: 959418
40 mg/5 mg: 959618
10 mg/10 mg: 959318
20 mg/10 mg: 959518
40 mg/10 mg: 959718

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.02.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2020