

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Euvascor 10 mg/5 mg, σκληρά καψάκια
[Euvascor 20 mg/5 mg, σκληρά καψάκια]
[Euvascor 40 mg/5 mg, σκληρά καψάκια]
[Euvascor 10 mg/10 mg, σκληρά καψάκια]
[Euvascor 20 mg/10 mg, σκληρά καψάκια]
[Euvascor 40 mg/10 mg, σκληρά καψάκια]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ


Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10,82 mg atorvastatin calcium trihydrate που ισοδυναμούν με 10 mg atorvastatin, 5 mg perindopril arginine που ισοδυναμούν με 3, 395 mg perindopril
[Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 21,64 mg atorvastatin calcium trihydrate που ισοδυναμούν με 10 mg atorvastatin, 5 mg perindopril arginine που ισοδυναμούν με 3,395 mg perindopril]
[Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 43,28 mg atorvastatin calcium trihydrate που ισοδυναμούν με 10 mg atorvastatin, 5 mg perindopril arginine που ισοδυναμούν με 3,395 mg perindopril]
[Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 10,82 mg atorvastatin calcium trihydrate που ισοδυναμούν με 10 mg atorvastatin, 5 mg perindopril arginine που ισοδυναμούν με 6.79 mg perindopril]
[Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 21,64 mg atorvastatin calcium trihydrate που ισοδυναμούν με 10 mg atorvastatin, 5 mg perindopril arginine που ισοδυναμούν με 6.79 mg perindopril]
[Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 43,28 mg atorvastatin calcium trihydrate που ισοδυναμούν με 10 mg atorvastatin, 5 mg perindopril arginine που ισοδυναμούν με 6.79 mg perindopril]


Εκδοχοα με γνωστή δράση: σακχαρόζη (33,9 mg για το Euvascor 10/5 mg, 46,8 mg για το Euvascor 20/5 mg, 72,6 mg για το Euvascor 40/5 mg, 54,9 mg για το Euvascor 10/10 mg, 67,8 mg για το Euvascor 20/10 mg, 93,6 mg για το Euvascor 40/10 mg).


Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.


3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ


Καψάκια, σκληρά


Euvascor 10/5 mg: Μεγέθους 2 καψάκιο σκληρής ζελατίνης, με ανοικτό μπλε κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “10 5” σε μαύρο χρώμα) και ανοικτό μπλε κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “” σε μαύρο χρώμα), και περιέχει λευκά ή ημίλευκα σφαιρίδια.

Euvascor 20/5 mg: Μεγέθους 2 καψάκιο σκληρής ζελατίνης, με ανοικτό μπλε κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “20 5” σε μαύρο χρώμα) και μπλε κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “” σε μαύρο χρώμα), και περιέχει λευκά ή ημίλευκα σφαιρίδια.

Euvascor 40/5 mg: Μεγέθους 2 καψάκιο σκληρής ζελατίνης, με μπλε κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “40 5” σε μαύρο χρώμα) και μπλε κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “” σε μαύρο χρώμα), και περιέχει λευκά ή ημίλευκα σφαιρίδια.

Euvascor 10/10 mg: Μεγέθους 2 καψάκιο σκληρής ζελατίνης, με ανοικτό πράσινο κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “10 10” σε μαύρο χρώμα) και ανοικτό πράσινο κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “” σε μαύρο χρώμα), και περιέχει λευκά ή ημίλευκα σφαιρίδια.

Euvascor 20/10 mg: Μεγέθους 2 καψάκιο σκληρής ζελατίνης, με ανοικτό μπλε κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “20 10” σε μαύρο χρώμα) και πράσινο κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “” σε μαύρο χρώμα), και περιέχει λευκά ή ημίλευκα σφαιρίδια.

Euvascor 40/10 mg: Μεγέθους 2 καψάκιο σκληρής ζελατίνης, με πράσινο κύριο μέρος (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “40 10” σε μαύρο χρώμα) και πράσινο κάλυμμα (που φέρει τυπωμένη την ένδειξη “” σε μαύρο χρώμα), και περιέχει λευκά ή ημίλευκα σφαιρίδια.

Το μέγεθος 2 καψάκια σκληρής ζελατίνης, αντιστοιχεί περίπου σε 18 mm μήκος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Euvascor ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης ως μέρος της διαχείρισης του καρδιαγγειακού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.1), σε ενήλικες ασθενείς που ρυθμίζονται επαρκώς με ατορβαστατίνη και περindoπρίλη, οι οποίες χορηγούνται ταυτόχρονα στην ίδια δόση αλλά ως ξεχωριστά προϊόντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες

Δοσολογία

Η συνήθης δοσολογία είναι ένα καψάκιο μία φορά την ημέρα.

Ο συνδυασμός σταθερών δόσεων δεν είναι κατάλληλος ως θεραπεία έναρξης.

Εάν απαιτείται αλλαγή της δοσολογίας, η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται με τα συστατικά ξεχωριστά.

Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει μια τυπική δίαιτα μείωσης της χοληστερίνης κατά τη διάρκεια θεραπείας με Euvascor.

Ταυτόχρονη θεραπεία

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τιπραναβίρ, ριτοναβίρ, τελαπρεβίρ ή κυκλοσπορίνη ταυτόχρονα με το Euvascor, η δόση της ατορβαστατίνης στο Euvascor δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/day (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντι-ιικούς παράγοντες για την ηπατίτιδα C που περιέχουν μοσεπρεβίρ, ελμπασβίρ ή γκραζοπρεβίρ ταυτόχρονα με το Euvascor, η δόση της ατορβαστατίνης στο Euvascor δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10/20 mg/day (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ασθενείς με νεφρική διαταραχή

Το Euvascor μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 60 mL/min, και δεν είναι κατάλληλο για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL/min. Στους ασθενείς αυτούς, συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με χορήγηση των παραγόντων ξεχωριστά (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι μπορούν να λαμβάνουν Euvascor ανάλογα με τη νεφρική τους λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική διαταραχή

Το Euvascor πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική διαταραχή. Το Euvascor αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο.

(βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Euvascor σε παιδιά και εφήβους δεν έχει διαπιστωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το καψάκιο Euvascor πρέπει να λαμβάνεται σε μία δόση μία φορά την ημέρα, το πρωί πριν από το γεύμα.

Τα καψάκια δεν πρέπει να μασώνται ή να τεμαχίζονται.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιονδήποτε άλλον αναστολέα του ΜΕΑ ή στατίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, κατάλογος των οποίων υπάρχει στην παράγραφο 6.1,
- Ενεργή ηπατική νόσος ή ανεξήγητες επίμονες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού, που υπερβαίνουν 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο,
- Κατά την κύηση, κατά τη γαλουχία και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.6),
- Ιστορικό αγγειοϊδήματος που συνδέεται με προηγούμενη αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ,
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοίδημα,
- Ταυτόχρονη χρήση με προϊόντα αλσκιρένης, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια (ΡΣΔ < 60 mL/min/1,73m²) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με την ατορβαστατίνη και την περινδοπρίλη, ισχύουν και για το Euvascor.

Ηπατικές επιδράσεις:

Λόγω της ατορβαστατίνης, συστατικού του Euvascor, πρέπει να πραγματοποιούνται περιοδικά έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών πρέπει να παρακολουθούνται έως ότου υποχωρήσουν οι διαταραχές. Εάν η αύξηση των τρανσαμινασών πάνω από 3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης της ατορβαστατίνης χρησιμοποιώντας τα συστατικά ξεχωριστά ή αποσύροντας την ατορβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σπάνια, οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν συνδεθεί με ένα σύνδρομο που ξεκινά με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (ενίοτε) θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν έχει γίνει κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Euvascor και εκδηλώνουν ίκτερο ή έντονες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόπτουν το Euvascor και να υποβάλλονται στη δέουσα ιατρική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση της ατορβαστατίνης και της περινδοπρίλης, το Euvascor αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο ή ανεξήγητες επίμονες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού, που ξεπερνούν κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο ή σοβαρή ηπατική διαταραχή (βλέπε παράγραφο 4.3). Το Euvascor πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική διαταραχή και σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου. Εάν απαιτείται αλλαγή της δοσολογίας, η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται με τα συστατικά ξεχωριστά.

Επίδραση στους σκελετικούς μύες:

Η ατορβαστατίνη, όπως και άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να επιδράσει στους σκελετικούς μύες και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια που μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδομύωση, μία εν δυνάμει απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) (> 10πλάσια των ΑΦΤ), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

Σε περιπτώσεις όπου έχουν εντοπισθεί προδιαθεσικοί παράγοντες για ραβδομύωση, πριν την έναρξη της θεραπείας, δηλαδή:

- Νεφρική διαταραχή
- Υποθυρεοειδισμός
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
- Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιμπράτη

- Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου ή/και σε περίπτωση που καταναλώνονται σημαντικές ποσότητες αλκοόλ
 - Σε ηλικιωμένους (ηλικία > 70 ετών), πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για μέτρηση της CK, λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία άλλων προδιαθεσικών παραγόντων για ραβδομύλυση
 - Καταστάσεις όπου μπορεί να σημειωθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα, όπως αλληλεπιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.5) και ειδικοί πληθυσμοί συμπεριλαμβανομένων γενετικών υποπληθυσμών (βλέπε παράγραφο 5.2),
ο κίνδυνος της αγωγής πρέπει να εκτιμάται σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.
- Εάν τα επίπεδα CK είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 φορές των ΑΦΤ) κατά την έναρξη, δεν πρέπει να χορηγείται η αγωγή.

Μέτρηση της κινάσης της κρεατίνης

Η κινάση της κρεατίνης (CK) δεν πρέπει να μετράται μετά από κοπώδη άσκηση ή παρουσία άλλων πιθανών εναλλακτικών αιτίων για αύξηση της CK καθώς αυτό καθιστά την ερμηνεία της τιμής, δύσκολη. Εάν τα αρχικά επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα (>5 φορές των ΑΦΤ), πρέπει να ξαναμετρηθούν εντός 5 έως 5 ημερών, για να γίνει επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής:

- Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκό πόνο, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό ή εάν τα μυϊκά σημεία και συμπτώματα παραμένουν μετά τη διακοπή του Euvascor.
- Εάν εκδηλωθούν τέτοια συμπτώματα ενώ ο ασθενής ακολουθεί αγωγή με Euvascor, πρέπει να μετρηθούν τα επίπεδα της CK. Εάν εντοπιστούν σημαντικά αυξημένα επίπεδα (> 5πλάσια των ΑΦΤ), η αγωγή πρέπει να διακοπεί.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν διαταραχές στην καθημερινότητα, ακόμα κι αν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα σε $\leq 5 \times$ ΑΦΤ, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της αγωγής.
- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επανέλθουν στο φυσιολογικό, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ατορβαστατίνης ή χορήγησης εναλλακτικής στατίνης στη χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση.
- Το Euvascor πρέπει να διακόπτεται αμέσως, εάν εκδηλωθεί κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων CK (> 10 x ΑΦΤ) ή εάν διαγνωστεί ή υπάρξει υποψία ραβδομύλυσης.

Ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Λόγω της ατορβαστατίνης, ο κίνδυνος ραβδομύλυσης αυξάνεται όταν το Euvascor χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση ατορβαστατίνης στο πλάσμα, όπως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ή μεταφορείς πρωτεϊνών (π.χ. κυκλοσπορίνη, τεληθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, σιτριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και αναστολείς της HIV πρωτεάσης, όπως ριτοναβίρη, λοπιναβίρη, αταζαναβίρη, ιντιναβίρη, δαρουναβίρη κλπ). Ο κίνδυνος μυοπάθειας αυξάνεται, επίσης, με την ταυτόχρονη χρήση γεμφιβροζιλής και άλλων φιμπρατών, ερυθρομυκίνης, νιασίνης και εξετιμίμπης, τελαπρεβίρης ή συνδυασμού τιπραναβίρης/ριτοναβίρης. Εάν είναι δυνατόν, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές (χωρίς αλληλεπίδραση) θεραπείες αντί γι' αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Σε περιπτώσεις όπου είναι απαραίτητη η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με Euvascor, πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης αγωγής. Όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τη συγκέντρωση ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται χαμηλότερη μέγιστη δόση ατορβαστατίνης, γι' αυτό πρέπει να εξετάζεται η τιτλοποίηση σε χαμηλότερη δόση με τα συστατικά ξεχωριστά. Επιπλέον, εάν πρόκειται για ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη αρχική δόση ατορβαστατίνης και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λόγω του συστατικού της ατορβαστατίνης, το Euvascor δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικά χορηγούμενα παρασκευάσματα φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η αγωγή με στατίνες πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές για ραβδομύλυση (συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανάτων) σε ασθενείς που λαμβάνουν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5).

Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να ζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν οποιοδήποτε σύμπτωμα αδυναμίας των μυών, πόνου ή ευαισθησίας.

Μπορεί να γίνει επαναχορήγηση της θεραπείας με στατίνες 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου η παρατεταμένη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος είναι απαραίτητη, π.χ. για θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για τη συγχορήγηση του Euvascor και του φουσιδικού οξέος, θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Ανοσοεπαγόμενη νεκρωτική μυοπάθεια

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές για ανοσοεπαγόμενη νεκρωτική μυοπάθεια (ANM) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με κάποιες στατίνες. Η ANM κλινικά χαρακτηρίζεται από επίμονη κεντρομελική αδυναμία και αυξημένη κινάση κρεατίνης ορού, τα οποία παραμένουν παρά τη διακοπή της θεραπείας με στατίνη.

Διάμεση πνευμονοπάθεια:

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με μερικές στατίνες, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8). Χαρακτηριστικά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής κατάστασης της υγείας (καταβολή, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία ότι ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με το Euvascor πρέπει να διακοπεί και να εξετασθεί η περίπτωση αλλαγής της θεραπείας μόνο με περινδοπρίλη.

Σακχαρώδης διαβήτης:

Κάποια στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία, αυξάνουν τη γλυκόζη του αίματος και ότι, σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου για μελλοντική εκδήλωση διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδα υπεργλυκαιμίας όπου να απαιτείται η τυπική αγωγή για τον διαβήτη. Ωστόσο, αυτός ο κίνδυνος μπορεί να υπερκεραστεί από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με τις στατίνες και μπορεί να μην είναι, επομένως, λόγος διακοπής της αγωγής με Euvascor. Οι ασθενείς κινδύνου (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, ΔΜΣ > 30kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά, όσο και βιοχημικά, ανάλογα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, όταν ακολουθούν αγωγή με Euvascor.

Σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη, πρέπει να παρακολουθείται στενά η γλυκαιμική ρύθμιση κατά τον πρώτο μήνα αγωγής με φάρμακα που περιέχουν αναστολέα του ΜΕΑ, όπως το Euvascor (βλέπε παράγραφο 4.5).

Υπόταση:

Οι αναστολείς του ΜΕΑ, όπως η περινδοπρίλη, μπορεί να προκαλέσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η συμπτωματική υπόταση είναι σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς και είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς που έχουν μειωμένο όγκο αίματος, π.χ. λόγω διουρητικής αγωγής, διαιτητικού περιορισμού του άλατος, αιμοκάθαρσης, διάρροιας ή εμέτου, ή σε ασθενείς που έχουν σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8). Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια, έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με πιο σοβαρό βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας, όπως δείχνει η χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, η υπονατρίαμια ή η λειτουργική νεφρική διαταραχή. Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για συμπτωματική υπόταση, η έναρξη θεραπείας και η προσαρμογή της δόσης πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Παρόμοιες προφυλάξεις ισχύουν για ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εκδηλωθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να ξαπλώσει και, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να λάβει διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με ενδοφλέβια χορήγηση. Η παροδική υποτασική απόκριση δεν αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω δόσεις, οι οποίες χορηγούνται συνήθως χωρίς δυσκολία από τη στιγμή που έχει αυξηθεί η πίεση του αίματος μετά από αύξηση του όγκου.

Σε κάποιους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να εκδηλωθεί επιπρόσθετη μείωση της συστημικής αρτηριακής πίεσης με περινδοπρίλη. Η επίδραση αυτή είναι προβλεπόμενη και δεν αποτελεί, συνήθως, λόγο διακοπής της

αγωγής. Εάν η υπόταση γίνει συμπτωματική, μπορεί να χρειάζεται μείωση της δόσης ή διακοπή της αγωγής με Euvascor.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας/ υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:

Όπως ισχύει και με άλλα φάρμακα που περιέχουν αναστολείς του ΜΕΑ, όπως περινδοπρίλη, το Euvascor πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και σημαντική απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας, όπως στένωση αορτικής βαλβίδας ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

Μεταμόσχευση νεφρού:

Δεν υπάρχει εμπειρία αναφορικά με τη χορήγηση perindopril ή του Euvascor σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Νεφρική διαταραχή:

Το Euvascor μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη ≥ 60 ml/min και δεν είναι κατάλληλο για ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη < 60 ml/min (μέτρια έως σοβαρή νεφρική διαταραχή). Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με κάθε ένα από τα συστατικά χωριστά. Η τακτική παρακολούθηση του καλίου και της κρεατινίνης αποτελεί μέρος της τυπικής ιατρικής πράξης για ασθενείς με νεφρική διαταραχή (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπόταση μετά την έναρξη αγωγής με αναστολείς του ΜΕΑ, όπως η περινδοπρίλη, μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτή την περίπτωση, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, συνήθως αναστρέψιμη.

Σε ορισμένους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση αρτηρίας μονήρους νεφρού, στους οποίους έχουν χορηγηθεί αναστολείς του ΜΕΑ, έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού, συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή της αγωγής. Αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Εάν συνυπάρχει και νεφραγγειακή υπέρταση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας.

Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική αγγειακή νόσο εμφάνισαν αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού, συνήθως μικρής κλίμακας και παροδικές, ιδιαίτερα όταν η περινδοπρίλη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με διουρητικό. Αυτό είναι ακόμα πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική διαταραχή. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης ή/και διακοπή του διουρητικού ή/και του Euvascor.

Η επίδραση του συνδυασμού Euvascor δεν έχει ελεγχθεί σε ασθενείς με νεφρική διαταραχή. Οι δόσεις του Euvascor πρέπει να τηρούν τις δοσολογικές συστάσεις των συστατικών του όταν λαμβάνονται χωριστά.

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση:

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής και λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολέα του ΜΕΑ. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να χρησιμοποιούν διαφορετικού τύπου μεμβράνη αιμοκάθαρσης ή διαφορετικής κατηγορίας αντιυπερτασικό παράγοντα.

Υπερευαισθησία/Αγγειοοίδημα:

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή/και του λάρυγγα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτό μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το Euvascor πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να αρχίζει η κατάλληλη παρακολούθηση, η οποία θα συνεχίζεται μέχρι να επέλθει πλήρης αποκατάσταση των συμπτωμάτων. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου το οίδημα περιοριζόταν στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, μολονότι τα αντισταμινικά έχουν φανεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα που συνδέεται με οίδημα του λάρυγγα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Όταν υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, με πιθανότητα απόφραξης των αεροφόρων οδών, πρέπει να χορηγείται άμεσα θεραπεία επείγουσας αντιμετώπισης. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση αδρεναλίνης ή/και τη διατήρηση ανοιχτών αεροφόρων οδών. Ο ασθενής πρέπει να

βρίσκεται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, μέχρις ότου να επιτευχθεί πλήρης και σταθερή υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοιδήματος, που δεν σχετίζεται με αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοιδήματος, όταν λαμβάνουν Euvascor (βλέπε παράγραφο 4.3).

Εντερικό αγγειοίδημα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε κάποια περιστατικά, δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοίδημα του προσώπου και τα επίπεδα C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που περιλάμβαναν κοιλιακή αξονική τομογραφία ή υπέρηχο ή κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και τα συμπτώματα εξαλείφθηκαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ. Το εντερικό αγγειοίδημα θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ασθενών υπό αγωγή με Euvascor, οι οποίοι εκδηλώνουν κοιλιακό άλγος.

Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους)

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειοίδημα (π.χ. πρήξιμο των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς επιδείνωση του αναπνευστικού (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL):

Σπάνια, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θεϊκή δεξτράνη εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν με προσωρινή διακοπή της αγωγής με τον αναστολέα του ΜΕΑ, πριν από κάθε αφαίρεση.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση:

Ασθενείς που λάμβαναν φάρμακα που περιείχαν αναστολείς του ΜΕΑ, όπως το Euvascor, κατά τη διάρκεια αγωγής απευαισθητοποίησης (π.χ. δηλητήριο υμενοπτέρων) εμφάνισαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ διακόπηκαν προσωρινά, αλλά επανεμφανίστηκαν όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ χορηγήθηκαν ξανά εκ παραδρομής.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυτταραιμία/Θρομβοπενία/Αναιμία:

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους παράγοντες επιπλοκής, ουδετεροπενία εκδηλώνεται σπάνια. Το Euvascor πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, που ακολουθούν ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκής, ιδίως εάν προϋπάρχει βλάβη στη νεφρική λειτουργία. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές μολύνσεις, οι οποίες, σε λίγες περιπτώσεις, δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Εάν χρησιμοποιηθεί Euvascor σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων και πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να αναφέρουν οποιαδήποτε ένδειξη μόλυνσης (π.χ. πονόλαιμος, πυρετός).

Φυλή:

Οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν αγγειοίδημα σε μαύρους ασθενείς σε υψηλότερο ποσοστό απ' ό,τι σε ασθενείς που δεν είναι μαύροι.

Το Euvascor, το οποίο περιέχει τον αναστολέα του ΜΕΑ περινδοπρίλη, μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είναι μαύροι, πιθανά λόγω του υψηλότερου επιπολασμού χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

Βήχας:

Με τη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ έχει αναφερθεί βήχας. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και εξαφανίζεται με τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από τους αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να θεωρείται μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα, σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με Euvascor.

Χειρουργική/Αναισθησία:

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή εγχείρηση ή κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθητικών που προκαλούν υπόταση, το Euvascor μπορεί να παρεμποδίσει τον σχηματισμό της αγγειοτενσίνης II δευτερογενώς ως προς την αντισταθμιστική απελευθέρωση ρενίνης. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται μία ημέρα πριν την εγχείρηση. Εάν εμφανιστεί υπόταση και θεωρηθεί ότι οφείλεται σε αυτόν τον μηχανισμό, μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος.

Υπερκαλιαιμία:

Αυξήσεις του καλίου του ορού έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περindoπρίλης. Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ηλικία (> 70 ετών), σακχαρώδη διαβήτη και άλλα συμβάματα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία μη αντιροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμερένη ή αμιλορίδη), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή αφορούν τους ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα τα οποία σχετίζονται με αυξήσεις του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη, co-trimoxazole γνωστή επίσης ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη). Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες αρρυθμίες. Εάν η ταυτόχρονη χρήση κάποιου από τους προαναφερθέντες παράγοντες με Euvascor κρίνεται απαραίτητη, πρέπει να γίνεται με προσοχή και τακτική παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με λίθιο:

Δεν συνιστάται ο συνδυασμός λιθίου και φαρμάκων που περιέχουν περindoπρίλη, όπως το Euvascor (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται. (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Έκδοχα:

Λόγω της παρουσίας λακτόζης, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας στη λακτάση τύπου Lapp δεν πρέπει να λαμβάνουν Euvascor.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Euvascor και άλλα φάρμακα, αν και έχουν διεξαχθεί μελέτες με ατορβαστατίνη και περindoπρίλη χωριστά. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δίνονται παρακάτω.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ,

αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία

Ορισμένα φάρμακα ή θεραπευτικές κατηγορίες μπορεί να αυξήσουν την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας: αλίσκικρένη, άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, ΜΣΑΦ, ηπαρίνες, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως κυκλοσπορίνη ή ταρκόλιμους, τριμεθοπρίμη. Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.

Ταυτόχρονη χορήγηση που αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3):

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
Περινδοπρίλη	Αλίσκικρένη	Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική διαταραχή αυξάνεται ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.4):

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
Ατορβαστατίνη	Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4	Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και είναι υπόστρωμα σε μεταφορείς πρωτεϊνών, π.χ. του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OATP1B1. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή των μεταφορέων πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα και να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μπορεί, επίσης, να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν εν δυνάμει να προκαλέσουν μυοπάθεια, όπως φιμπράτες και εξετιμίμπη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχει αποδειχτεί ότι οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 οδηγούν σε ιδιαίτερα αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης. Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ντελαβιρδίνη, σιτριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και αναστολείς της HIV πρωτεάσης, όπως ριτοναβίρη, λοπιναβίρη, αταζαναβίρη, ιντιναβίρη, νταρουναβίρη κλπ.) με Euvascor πρέπει να αποφεύγεται, εάν είναι δυνατόν. Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με Euvascor δεν μπορεί να αποφευχθεί, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων ατορβαστατίνης στο Euvascor και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή (βλέπε Πίνακα 1).

Αναστολείς της ανθεκτικής στον καρκίνο του μαστού πρωτεΐνης (BCRP)	Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία είναι αναστολείς των BCRP (π.χ., ελβασβίρη και γραζοπρεβίρη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ατορβαστατίνης στο πλάσμα και να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης μυοπάθειας. Επομένως, μια προσαρμογή της δόσης της ατορβαστατίνης θα πρέπει να εξετάζεται αναλόγως της δόσης που έχει συνταγογραφηθεί. Η συγχορήγηση της ελβασβίρης και γραζοπρεβίρης με την ατορβαστατίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης στο πλάσμα κατά 1,9 φορές (βλέπε Πίνακα 1). Συνεπώς, η δόση της ατορβαστατίνης στο Euvascor δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα τα οποία περιέχουν ελβασβίρη και γραζοπρεβίρη (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).
Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ	Η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ με ατορβαστατίνη, δεν συνιστάται.
Περινδοπρίλη Αλισκιρένη	Σε άλλους ασθενείς, εκτός των ασθενών με διαβήτη ή νεφρική διαταραχή, η ταυτόχρονη αγωγή με Euvascor και αλισκιρένη δεν συνιστάται, αφού ο κίνδυνος της υπερκαλιαιμίας, της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, είναι αυξημένος.
Co-trimoxazole (τριμεθοπρίμη /σουλφαμεθο-ξαζόλη)	Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα co-trimoxazole (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για υπερκαλιαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ταυτόχρονη θεραπεία με Αναστολέα του MEA και αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης	Στη βιβλιογραφία, αναφέρεται ότι, σε ασθενείς με διαπιστωμένη αθηρωματική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ή με διαβήτη με βλάβη τελικού οργάνου, η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του MEA, όπως η περινδοπρίλη στο Euvascor και με αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα υπότασης, συγκοπτικού επεισοδίου, υπερκαλιαιμίας και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), συγκριτικά με τη χορήγηση ενός μόνο παράγοντα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Ο διπλός αποκλεισμός (π.χ. συνδυάζοντας αναστολέα του MEA με αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II) πρέπει να περιορίζεται σε ατομικά καθορισμένα περιστατικά, με στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των επιπέδων καλίου και της αρτηριακής πίεσης.
Εστραμουστίνη	Κίνδυνος αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αγγειονευρωτικό οίδημα (αγγειοοίδημα).
Λίθιο	Αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του MEA. Η χρήση του Euvascor με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός αποδεικνύεται απαραίτητος, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων λιθίου στον ορό

	(βλέπε παράγραφο 4.4).
Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. τριαμετέρη, αμιλορίδη, επλερενόνη, σπιρονολακτόνη), άλατα καλίου	Είναι γνωστό ότι τα φάρμακα αυτά προκαλούν υπερκαλιαιμία (εν δυνάμει θανατηφόρα), ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νεφρική διαταραχή (αθροιστικές υπερκαλιαιμικές επιδράσεις). Ο συνδυασμός του Euvascor με αυτά τα φάρμακα δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν ενδείκνυται, ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και συχνή παρακολούθηση της κρεατινίνης και του καλίου του ορού.

Ταυτόχρονη χρήση η οποία απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
Ατορβαστατίνη	Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4	Οι μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και φλουκοναζόλη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 1). Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης μυοπάθειας με τη χρήση ερυθρομυκίνης σε συνδυασμό με στατίνες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης που να έχουν αξιολογήσει τις επιδράσεις της αμιωδαρόνης ή της βεραπαμίλης στην ατορβαστατίνη. Είναι γνωστό ότι η αμιωδαρόνη και η βεραπαμίλη αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 και η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στην ατορβαστατίνη. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη μέγιστη δόση της ατορβαστατίνης ως συστατικού του Euvascor και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή όταν συγχορηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A4. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση μετά την έναρξη ή μετά από προσαρμογή της δόσης του αναστολέα.
	Επαγωγείς του CYP3A4	Ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμικίνη, St. John's Wort) μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες μειώσεις των συγκεντρώσεων ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Λόγω του διπλού μηχανισμού αλληλεπίδρασης της ριφαμικίνης (επαγωγή του κυτοχρώματος P450 3A4 και αναστολή της πρόσληψης του ηπατοκυττάρου του μεταφορέα OATP1B1), συνιστάται η συγχορήγηση Euvascor με ριφαμικίνη ταυτόχρονα, καθώς η καθυστέρηση της χορήγησης ατορβαστατίνης, μετά από χορήγηση ριφαμικίνης, έχει συσχετισθεί με σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Ωστόσο, η επίδραση της ριφαμικίνης στις συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στα ηπατικά κύτταρα δεν είναι γνωστή και, εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά ως προς την αποτελεσματικότητα.

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
	Διγοξίνη	Όταν συγχωρηθούνται πολλαπλές δόσεις διγοξίνης και 10 mg ατορβαστατίνης, τα σταθερά επίπεδα της διγοξίνης αυξάνονται ελαφρώς (βλέπε Πίνακα 2). Οι ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη, πρέπει να παρακολουθούνται ανάλογα.
	Εξετιμίμπη	Η χρήση εξετιμίμπης μόνης της συνδέεται με περιστατικά σχετιζόμενα με τους μυς, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος αυτών των περιστατικών μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση εξετιμίμπης και Euvascor. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
	Φουσιδικό οξύ	Ο κίνδυνος μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του φουσιδικού οξέος και στατινών. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμική είτε φαρμακοκινητική είτε και τα δύο) δεν είναι ακόμη γνωστός. Έχουν υπάρξει αναφορές ραβδομύωσης (συμπεριλαμβανομένων και θανατηφόρων) σε ασθενείς που λάμβαναν αυτόν τον συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με συστηματικά χορηγούμενο φουσιδικό οξύ είναι αναγκαία, η θεραπεία με το Euvascor πρέπει να διακόπτεται καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.4
	Γεμφιβροζίλη / φιμπράτες	Η χρήση φιμπρατών μόνων τους συνδέεται περιστασιακά με περιστατικά σχετιζόμενα με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης (βλέπε Πίνακα 1). Ο κίνδυνος αυτών των περιστατικών μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιμπρατών και ατορβαστατίνης. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ταυτόχρονη χορήγηση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη δόση ατορβαστατίνης στο Euvascor για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου και θα πρέπει οι ασθενείς να παρακολουθούνται δεόντως (βλέπε παράγραφο 4.4).
	Αναστολείς μεταφορέων πρωτεϊνών	Οι αναστολείς μεταφορέων πρωτεϊνών (π.χ. κυκλοσπορίνη) μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στην ατορβαστατίνη (βλέπε Πίνακα 1). Η επίδραση της αναστολής των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης στις συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στα ηπατικά κύτταρα δεν είναι γνωστή. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται μείωση της δόσης και κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα.

	Βαρφαρίνη		Σε κλινική μελέτη με ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η συγχορήγηση 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως με βαρφαρίνη προκάλεσε μικρή μείωση κατά περίπου 1,7 δευτερόλεπτα στον χρόνο προθρομβίνης, κατά τις πρώτες 4 ημέρες θεραπείας, η οποία επέστρεψε σε φυσιολογικά επίπεδα μέσα στις πρώτες 15 ημέρες θεραπείας με ατορβαστατίνη. Μολονότι έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Euvascor, σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά και αρκετά συχνά κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας για να διασφαλιστεί ότι δεν σημειώνονται σημαντικές μεταβολές του χρόνου προθρομβίνης. Όταν τεκμηριωθεί σταθεροποίηση του χρόνου προθρομβίνης, ο χρόνος προθρομβίνης μπορεί να παρακολουθείται στα συνήθη χρονικά διαστήματα τα οποία προτείνονται σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δοσολογία της ατορβαστατίνης ως συστατικό του Euvascor μεταβληθεί ή διακοπεί, θα πρέπει να ακολουθηθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη δεν έχει συσχετισθεί με αιμορραγία ή μεταβολές στον χρόνο προθρομβίνης, σε ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.
Περινδοπρίλη	Αντιδιαβητικοί (ινσουλίνες, δισκία)	παράγοντες αντιδιαβητικά	Επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποδηλώσει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του MEA και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνες, αντιδιαβητικά δισκία) μπορεί να αυξήσει την υπογλυκαιμική δράση με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό εμφανίστηκε πιο πιθανό να συμβεί κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας συνδυασμού και σε ασθενείς με νεφρική διαταραχή. Η γλυκαιμική ρύθμιση πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τον πρώτο μήνα της αγωγής.
	Βακλοφένη		Αυξημένη αντιυπερτασική δράση. Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δόσης του αντιυπερτασικού, εάν χρειάζεται.
	Μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά		Οι ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα αυτά που μειώνουν τον όγκο του αίματος και/ή των αλάτων, μπορεί να εμφανίσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης, μετά την έναρξη θεραπείας με αναστολέα του MEA. Η πιθανότητα για υποτασικές επιδράσεις μπορεί να μειωθεί με τη διακοπή του διουρητικού, την αύξηση στην πρόσληψη υγρών ή άλατος πριν την έναρξη της θεραπείας και με χαμηλές και προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις περινδοπρίλης.

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
	<u>Ρασεκαντοτρίλη:</u>	Είναι γνωστό ότι οι αναστολείς του MEA (π.χ περινδοπρίλη) προκαλούν αγγειοίδημα. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ρασεκαντοτρίλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της οξείας διάρροιας).
	<u>Αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους</u>	Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειοίδημα. (βλ. παράγραφο 4.4)
	Μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης σε δόση $\geq 3g/ημέρα$)	Όταν οι αναστολείς του MEA χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδη δόση, αναστολείς του COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να σημειωθεί περιορισμός της αντιυπερτασικής δράσης. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του MEA και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και αύξησης του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα προβληματική νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός Euvascor με ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται δεόντως και θα πρέπει να δοθεί προσοχή στον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια.
Ατορβαστατίνη	Κολχικίνη	Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ατορβαστατίνη και κολχικίνη, έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας με τη συγχορήγηση ατορβαστατίνης και κολχικίνης και πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται ατορβαστατίνη μαζί με κολχικίνη.
	Κολεστιπόλη	Όταν συγχορηγήθηκε κολεστιπόλη με ατορβαστατίνη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (κατά περίπου 25%). Ωστόσο, η επίδραση στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη όταν ατορβαστατίνη και κολεστιπόλη συγχορηγούνταν, απ' ό,τι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν χορηγούνταν ξεχωριστά.
	Από του στόματος αντισυλληπτικά	Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης με από του στόματος αντισυλληπτικό προκάλεσε αυξήσεις στις συγκεντρώσεις νοραιθυνδρόνης και αιθυνυλοιστραδιόλης στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 2).
Περινδοπρίλη	Γλιπτίνες (λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη)	Αυξημένος κίνδυνος αγγειοιδήματος, λόγω της περιορισμένης δραστηριότητας της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (DPP-IV) από τη γλιπτίνη, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολέα του MEA.

Συμπαθομιμητικά	Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές επιδράσεις των αναστολέων του ΜΕΑ.
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά / αντιψυχωσικά / αναισθητικά	Η ταυτόχρονη χρήση ορισμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 4.4).
Χρυσός	Νιτριοειδείς αντιδράσεις (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν έξαψη του προσώπου, ναυτία, έμετο και υπόταση) έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με ενέσιμο χρυσό (νάτριο aurothiomalate) και ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης.
Αντιυπερτασικοί παράγοντες και αγγειοδιασταλτικά	Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση του Euvascor. Η ταυτόχρονη χρήση με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη ή άλλα αγγειοδιασταλτικά μπορεί να μειώσει περαιτέρω την αρτηριακή πίεση.

Πίνακας 1. Επιδράσεις συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης

Συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δοσολογία	Μεταβολή στην AUC ^{&}	Κλινική σύσταση [#]
Τιπραναβίρη 500 mg BID/ Ριτοναβίρη 200 mg BID, 8 ημέρες (ημέρες 14 to 21)	40 mg την ημέρα 1, 10 mg την ημέρα 20	↑ 9,4 φορές	Στις περιπτώσεις όπου η συγχωρήγηση ατορβαστατίνης είναι απαραίτητη, η δόση της δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Τελαπρεβίρη 750 mg, q8h, 10 ημέρες	20 mg, SD	↑ 7,9 φορές	
Κυκλοσπορίνη 5,2 mg/kg/ημέρα, σταθερή δόση	10 mg, OD, για 28 ημέρες	↑ 8,7 φορές	
Λοπιναβίρη 400 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	20 mg, OD, για 4 ημέρες	↑ 5,9 φορές	Στις περιπτώσεις όπου η συγχωρήγηση ατορβαστατίνης είναι απαραίτητη, συνιστάται χαμηλότερη δόση συντήρησης της ατορβαστατίνης. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών των οποίων η δόση της ατορβαστατίνης υπερβαίνει τα 20 mg.
Κλαριθρομυκίνη 500 mg BID, 9 ημέρες	80 mg, OD, για 8 ημέρες	↑ 4,4 φορές	
Σακουιναβίρη 400 mg BID/ Ριτοναβίρη (300 mg BID από τις ημέρες 5-7, αύξηση στα 400 mg BID την ημέρα 8), ημέρες 4-18, 30 λεπτά μετά τη λήψη της δόσης της ατορβαστατίνης	40 mg, OD, για 4 ημέρες	↑ 3,9 φορές	Στις περιπτώσεις όπου η συγχωρήγηση ατορβαστατίνης είναι απαραίτητη, συνιστάται χαμηλότερη δόση συντήρησης της ατορβαστατίνης. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών των οποίων η δόση της ατορβαστατίνης υπερβαίνει τα

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δοσολογία	Μεταβολή στην AUC ^{&}	Κλινική σύσταση [#]
Δαρουναβίρη 300 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 9 ημέρες	10 mg, OD, για 4 ημέρες	↑ 3,3 φορές	40 mg.
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 4 ημέρες	40 mg, SD	↑ 3,3 φορές	
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	10 mg, OD, για 4 ημέρες	↑ 2,5 φορές	
Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg BID, 14 ημέρες	10 mg, OD, για 4 ημέρες	↑ 2,3 φορές	
Νελφιναβίρη 1250 mg BID, 14 ημέρες	10 mg, OD, για 28 ημέρες	↑ 1,7 φορές [^]	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Χυμός γκρέιπφρουτ, 240 mL OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ και ατορβαστατίνης.
Διαλτιαζέμη 240 mg OD, 28 ημέρες	40 mg, SD	↑ 51% [^]	Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση στους ασθενείς, κατόπιν έναρξης ή μεταβολής της δόσης της διλτιαζέμης.
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	10 mg, SD	↑ 33% [^]	Συνιστάται η χαμηλότερη μέγιστη δόση και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Αμλοδιπίνη 10 mg, SD	80 mg, SD	↑ 18%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Σιμετιδίνη 300 mg QID, 2 εβδομάδες	10 mg, OD, για 4 εβδομάδες	↓ κάτω από 1% [^]	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Αντιόξινο εναιώρημα υδροξειδίων μαγνησίου και αλουμινίου, 30 mL QID, 2 εβδομάδες	10 mg, OD, για 4 εβδομάδες	↓ 35% [^]	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Εφαβιρένζη 600 mg OD, 14 ημέρες	10 mg για 3 ημέρες	↓ 41%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Ριφαμπικίνη 600 mg OD, 7 ημέρες (συγχορηγούμενη)	40 mg SD	↑ 30%	Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη, με κλινική παρακολούθηση.
Ριφαμπικίνη 600 mg OD, 5 ημέρες (χωριστές δόσεις)	40 mg SD	↓ 80%	
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	40 mg SD	↑ 35%	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Φαινοφιμπράτη 160 mg OD, 7 ημέρες	40 mg SD	↑ 3%	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Μποσεπρεβίρη 800 mg TID, 7 ημέρες	40 mg SD	↑ 2,3 φορές	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δοσολογία	Μεταβολή στην AUC ^{&}	Κλινική σύσταση [#]
			ασθενών. Η δόση της ατορβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως, όταν συγχορηγείται με μπόσεπρεβίρη.
Ελμπασβίρη 50 mg + Γκραζοπρεβίρη 200 mg OD, 13 ημέρες	20 mg, SD	↑1,9 φορές	Η δόση της ατορβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με προϊόντα που περιέχουν products containing ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη.

OD= μία φορά ημερησίως, SD = μονή δόση, BID = δύο φορές ημερησίως, QID = τέσσερις φορές ημερησίως, TID=τρεις φορές ημερησίως

Η αύξηση υποδεικνύεται ως “↑”, η μείωση ως “↓”

[&] Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές χ-φορές απεικονίζουν απλή αναλογία μεταξύ συγχορήγησης και ατορβαστατίνης μόνης (δηλαδή, 1-φορά=καμιά μεταβολή). Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές επί τοις % απεικονίζουν την επί τοις % διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνο (δηλαδή, 0%=καμιά μεταβολή).

[#] Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5 για κλινική σημασία.

* Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η λήψη ενός ποτηριού των 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ είχε επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC κατά 20,4% του δραστικού ορθοϋδροξυ- μεταβολίτη. Μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ (πάνω από 1,2 l ημερησίως για 5 ημέρες) αύξησαν την AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές την AUC της δραστικής (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες).

[^] Ολική ισοδύναμη δραστηριότητα ατορβαστατίνης

Πίνακας 2. Επίδραση της ατορβαστατίνης στη φαρμακοκινητική συγχορηγούμενων φαρμάκων

Δοσολογικό σχήμα ατορβαστατίνης	Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν		
	Φαρμακευτικό προϊόν / Δοσολογία (mg)	Μεταβολή στην AUC ^{&}	Κλινική σύσταση
80 mg, OD, για 10 ημέρες	Διγοξίνη, 0,25 mg, OD, 20 ημέρες	↑ 15%	Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
40 mg, OD, για 22 ημέρες	Αντισυλληπτικά δισκία OD, 2 μήνες - Νοραιθυνδρόνη, 1 mg - Αιθυθυλο- οιστραδιόλη, 35 μg	↑ 28% ↑ 19%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
80 mg, OD, για 15 ημέρες	*Φαιναζόνη, 600 mg, SD	↑ 3%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
10 mg, SD	Τιπραναβίρη 500 mg, BID/ριτοναβίρη 200 mg BID, 7 ημέρες	Καμιά μεταβολή	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
10 mg, OD, για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg, BID, 14 ημέρες	↓ 27%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
10 mg, OD, για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 700 mg BID/ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	Καμιά μεταβολή	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.

OD= μία φορά ημερησίως, SD = μονή δόση, BID = δύο φορές ημερησίως

Η αύξηση υποδεικνύεται ως “↑”, η μείωση ως “↓”

Δοσολογικό σχήμα ατορβαστατίνης	Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν		
	Φαρμακευτικό προϊόν / Δοσολογία (mg)	Μεταβολή στην AUC ^{&}	Κλινική σύσταση

[&] Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές επί τοις % απεικονίζουν την επί τοις % διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνο (δηλαδή, 0% = καμιά μεταβολή)

* Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ατορβαστατίνης και φαιναζόνης έδειξε μικρή ή καθόλου επίδραση στην κάθαρση της φαιναζόνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με Euvascor (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κύηση

Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα για κάθε ένα από τα συστατικά του όπως περιγράφεται παρακάτω, το Euvascor αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ατορβαστατίνη

Η ασφάλεια στις εγκύους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε εγκύους. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομητρικής έκθεσης σε αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η θεραπευτική αγωγή της μητέρας με ατορβαστατίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του μεβαλονικού οξέος το οποίο είναι πρόδρομος της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια διαδικασία και, συνήθως, η διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων που μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να έχει μικρή επίπτωση στον μακροπρόθεσμο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία.

Γι' αυτούς τους λόγους, η ατορβαστατίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που είναι έγκυες, προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή υπάρχει υπόνοια πως είναι έγκυες. Η θεραπευτική αγωγή με ατορβαστατίνη πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της κύησης ή μέχρι να εξακριβωθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος (βλέπε παράγραφο 4.3).

Περινδοπρίλη

Η χρήση αναστολέων του MEA δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η χρήση αναστολέων του MEA αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του MEA κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν έχουν καταλήξει σε συμπεράσματα. Ωστόσο, μια μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αντικαθιστούν την αγωγή με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες διαθέτουν εδραιωμένο προφίλ ασφαλείας για χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η αγωγή με αναστολείς του MEA πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, εάν χρειάζεται, να ξεκινάει εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση σε θεραπεία με αναστολέα του MEA κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3). Εάν η έκθεση σε αναστολέα του MEA έχει πραγματοποιηθεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν αναστολείς του MEA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γαλουχία:

Ατορβαστατίνη

Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Στους επίμυες, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι ίδιες με αυτές στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων

αντιδράσεων, οι γυναίκες που λαμβάνουν ατορβαστατίνη δεν πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους. Η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

Περινδοπρίλη

Εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της περινδοπρίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, η περινδοπρίλη δεν συνιστάται και είναι προτιμότερο να εξετάζονται εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, κυρίως κατά τον θηλασμό νεογνών ή πρόωρων βρεφών.

Γονιμότητα:

Ατορβαστατίνη

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα, η ατορβαστατίνη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων ή των θηλέων (βλέπε παράγραφο 5.3).

Περινδοπρίλη

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα ή γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Euvascor στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

- Η ατορβαστατίνη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.
- Η περινδοπρίλη δεν ασκεί άμεση επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, αλλά είναι δυνατόν να εκδηλωθούν σε ορισμένους ασθενείς ατομικές αντιδράσεις που σχετίζονται με χαμηλή αρτηριακή πίεση, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής ή σε συνδυασμό με άλλο αντιυπερτασικό φάρμακο.

Κατά συνέπεια, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών μπορεί να επηρεαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Euvascor. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ:

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με ατορβαστατίνη, περινδοπρίλη και αμιλοδιπίνη, όταν χορηγούνται χωριστά, περιλαμβάνουν: ρινοφαρυγγίτιδα, υπερευαισθησία, υπεργλυκαιμία, κεφαλαλγία, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια, μεταβολή στη συνήθεια του εντέρου, μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, μυϊκούς σπασμούς, οίδημα των αρθρώσεων, πρήξιμο των αστραγάλων, οσφυαλγία, διαταραγμένη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη κινάση της κρεατίνης στο αίμα, υπνηλία, ζάλη, αίσθημα παλμών, έξαψη, κοιλιακό άλγος, οίδημα, κόπωση, παραισθησία, οπτική διαταραχή, διπλωπία, εμβοές, ίλιγγος, υπόταση, βήχα, δύσπνοια, έμετο, δυσγευσία, εξάνθημα, κνησμό, εξασθένιση.

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων:

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά την αγωγή με ατορβαστατίνη, περινδοπρίλη, αμιλοδιπίνη ή όταν χορηγούνται χωριστά και έχουν καταταχθεί με βάση την ταξινόμηση MedDRA ανά σύστημα σώματος και με βάση την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

MedDRA Οργανικό σύστημα Κατηγορία	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα	
		Ατορβαστατίνη	Περινδοπρίλη
Λοιμώξεις και	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές	-

MedDRA Οργανικό σύστημα Κατηγορία παρασιτώσεις	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα	
		Ατορβαστατίνη	Περινδοπρίλη
	Ρινίτιδα	-	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
	Λευκοπενία/ουδετεροπενία (βλέπε παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες
	Ηωσινοφιλία	-	Όχι συχνές*
	Ακοκκιοκυτταραιμία ή πανκυτταροπενία	-	Πολύ σπάνιες
	Αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια G-6PDH (βλέπε παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Συχνές	-
	Αναφυλαξία	Πολύ σπάνιες	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία	Συχνές	-
	Υπογλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4 & 4.5)	Όχι συχνές	Όχι συχνές*
	Υπονατριαιμία	-	Όχι συχνές*
	Υπερκαλιαιμία αναστρέψιμη με τη διακοπή (βλέπε παράγραφο 4.4)	-	Όχι συχνές*
	Ανορεξία	Όχι συχνές	-
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Όχι συχνές	-
	Μεταβολές της διάθεσης	-	Όχι συχνές
	Διαταραχές του ύπνου		Όχι συχνές
	Κατάθλιψη	-	-
	Επιάλτες	Όχι συχνές	-
	Σύγχυση	-	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία	-	Όχι συχνές*
	Ζάλη	Όχι συχνές	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές
	Δυσγευσία	Όχι συχνές	Συχνές
	Συγκοπή	-	Όχι συχνές*
	Υπαισθησία	Όχι συχνές	-
	Παραίσθησία	Όχι συχνές	Συχνές
	Περιφερική νευροπάθεια	Σπάνιες	-
	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο πιθανώς δευτερογενές της υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες
	Αμνησία	Όχι συχνές	-
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Σπάνιες	Συχνές
	Θαμπή όραση	Όχι συχνές	-
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	Όχι συχνές	Συχνές
	Τλιγγος	-	Συχνές
	Απώλεια ακοής	Πολύ σπάνιες	-
Καρδιακές διαταραχές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, δευτερογενές σε εκσεσημασμένη υπόταση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες

MedDRA Οργανικό σύστημα Κατηγορία	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα	
		Ατορβαστατίνη	Περινδοπρίλη
	Στηθάγχη (βλέπε παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες
	Αρρυθμία	-	Πολύ σπάνιες
	Ταχυκαρδία	-	Όχι συχνές*
	Αίσθημα παλμών	-	Όχι συχνές*
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση (και ενέργειες που σχετίζονται με την υπόταση)	-	Συχνές
	Αγγειίτιδα	-	Όχι συχνές*
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος	Συχνές	-
	Επίσταξη	Συχνές	-
	Βήχας	-	Συχνές
	Δύσπνοια	-	Συχνές
	Βρογχόσπασμος	-	Όχι συχνές
	Ηωσινοφιλική πνευμονία	-	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Συχνές	Συχνές
	Έμετος	Όχι συχνές	Συχνές
	Άλγος άνω και κάτω κοιλιακής χώρας	Όχι συχνές	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές	Συχνές
	Διάρροια	Συχνές	Συχνές
	Δυσκοιλιότητα	Συχνές	Συχνές
	Ξηροστομία	-	Όχι συχνές
	Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
	Γαστρίτιδα	-	-
	Ερυγή	Όχι συχνές	-
	Μετεωρισμός	Συχνές	-
	Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Ηπατίτιδα είτε κυτταρολυτική είτε χολοστατική (βλέπε παράγραφο 4.4)	Όχι συχνές
Χολόσταση		Σπάνιες	-
Ηπατική ανεπάρκεια		Πολύ σπάνιες	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Όχι συχνές	Συχνές
	Κνησμός	Όχι συχνές	Συχνές
	Κνίδωση (βλέπε παράγραφο 4.4)	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Υπεριδρωσία	-	Όχι συχνές
	Αλωπεκία	Όχι συχνές	-
	Αγγειοοίδημα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Σπάνιες	Όχι συχνές
	Πέμφυγα	-	Όχι συχνές*
	Επιδείνωση ψωρίασης	-	Σπάνιες*
	Σύνδρομο Stevens-Johnson	Σπάνιες	-
	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας	-	Όχι συχνές*
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	Σπάνιες	-
	Πολύμορφο ερύθημα	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του	Οίδημα των αρθρώσεων	Συχνές	-

MedDRA Οργανικό σύστημα Κατηγορία μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα	
		Ατορβαστατίνη	Περινδοπρίλη
	Άλγος στα άκρα	Συχνές	-
	Αρθραλγία	Συχνές	Όχι συχνές*
	Μυϊκοί σπασμοί	Συχνές	Συχνές
	Μυαλγία	Συχνές	Όχι συχνές*
	Οσφυαλγία	Συχνές	-
	Αυχεναλγία	Όχι συχνές	-
	Μυϊκή καταβολή	Όχι συχνές	-
	Μυοπάθεια	Σπάνιες	-
	Μυοσίτιδα	Σπάνιες	-
	Ραβδομύλυση	Σπάνιες	-
	Τενοντοπάθεια, ενίοτε επιπλεκόμενη με ρήξη	Σπάνιες	-
	Ανοσοεπαγόμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.4)	Δεν είναι γνωστές	-
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική ανεπάρκεια	-	Όχι συχνές
	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	-	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία	-	Όχι συχνές
	Γυναικομαστία	Πολύ σπάνιες	-
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	Όχι συχνές	Συχνές
	Κόπωση	Όχι συχνές	-
	Θωρακικό άλγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές*
	Αίσθημα κακουχίας	Όχι συχνές	Όχι συχνές*
	Περιφερικό οίδημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές*
	Πυρεξία	Όχι συχνές	Όχι συχνές*
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση της ουρίας του αίματος	-	Όχι συχνές*
	Αύξηση της κρεατινίνης του αίματος	-	Όχι συχνές*
	Αύξηση των ηπατικών ενζύμων	-	Σπάνιες
	Αύξηση της χολερυθρίνης του αίματος	-	Σπάνιες
	Αύξηση του σωματικού βάρους	Όχι συχνές	-
	Λευκοκύτταρα ούρων θετικά	Όχι συχνές	-
	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές	Συχνές	-
	Αύξηση κινάσης της κρεατίνης του αίματος	Συχνές	-
	Μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη	-	Πολύ σπάνιες
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πτώση	-	Όχι συχνές*

* Η συχνότητα υπολογίζεται από κλινικές μελέτες για ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίζονται από αυθόρμητη αναφορά

Όπως συμβαίνει με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών του ορού σε ασθενείς που λάμβαναν ατορβαστατίνη. Οι μεταβολές αυτές ήταν συνήθως ήπιες, παροδικές και δεν χρειάστηκε διακοπή της αγωγής. Κλινικά σημαντικές (3 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού εκδηλώθηκαν στο 0,8% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη. Οι αυξήσεις αυτές ήταν δόσοεξαρτώμενες και αναστρέψιμες σε όλους τους ασθενείς.

Επίπεδα κίνησης της κρεατίνης (CK) μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν στο 2,5% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, ποσοστό παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν στο 0,4% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με μερικές στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία
- Κατάθλιψη
- Σπάνιες περιπτώσεις διαμέσου πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4)
- Σακχαρώδης διαβήτης: η συχνότητα εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος νηστείας $\geq 5,6$ mmol/L, $\Delta\text{MΣ} > 30\text{kg/m}^2$, αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης).

Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση του ισοζυγίου οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες της υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε ύποπτη ανεπιθύμητη αντίδραση μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων,
Μεσογείων 284,
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα.
Τηλ: +30 [213 2040380](tel:+302132040380)/337,
Φαξ: [+30 210 6549585](tel:+302106549585),
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για υπερδοσολογία με Euvascor σε ανθρώπους.

Ατορβαστατίνη:

Συμπτώματα και αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία από ατορβαστατίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν υποστηρικτικά μέτρα, ως απαιτείται. Πρέπει να πραγματοποιηθούν δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας και να παρακολουθούνται τα επίπεδα CK του ορού. Λόγω εκτεταμένης σύνδεσης της ατορβαστατίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

Περινδοπρίλη:

Συμπτώματα:

Τα συμπτώματα που συνδέονται με υπερδοσολογία με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, κυκλοφορική καταπληξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραρισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα.

Αντιμετώπιση:

Η συνιστώμενη αγωγή για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος φυσιολογικού ορού 9 mg/ml (0,9%). Εάν εκδηλωθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αγωγής με έγχυση αγγειοτενσίνης ΙΙ ή/και ενδοφλέβιων κατεχολαμινών, εφ' όσον αυτά είναι διαθέσιμα. Η περινδοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.4). Για τη βραδυκαρδία που είναι ανθεκτική στη θεραπεία συνιστάται αντιμετώπιση με βηματοδότη. Θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς οι ζωτικές ενδείξεις, οι ηλεκτρολύτες του ορού και οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ρυθμιστικοί παράγοντες λιπιδίων, αναστολείς της HMG CoA αναγωγάσης, άλλοι συνδυασμοί, **κωδικός ATC:** C10BX15

Μηχανισμός δράσης και Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη είναι εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανομένης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και απελευθερώνονται στο πλάσμα, ώστε να μεταφερθούν στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) σχηματίζεται από την VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχέων υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (υποδοχείς LDL).

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη στο πλάσμα και τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών στον ορό, αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL.

Η ατορβαστατίνη ελαττώνει την παραγωγή LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη προκαλεί έκδηλη και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων, σε συνδυασμό με μια ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη ελαττώνει αποτελεσματικά την LDL-C σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστεριναιμία, μια ομάδα ασθενών που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα υπολιπιδαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Περινδοπρίλη:

Η περινδοπρίλη είναι αναστολέας του ενζύμου που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη Ι σε αγγειοτενσίνη ΙΙ (Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης ΜΕΑ). Το μετατρεπτικό ένζυμο ή κινάση είναι εξοπεπτιδάση που επιτρέπει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης Ι στην αγγειοσυσπαστική αγγειοτενσίνη ΙΙ, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί την αποικοδόμηση της αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης προς ένα αδρανές επταπεπτίδιο. Η αναστολή του ΜΕΑ προκαλεί τη μείωση της αγγειοτενσίνης ΙΙ στο πλάσμα, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα (μέσω αναστολής της αρνητικής ανατροφοδότησης της απελευθέρωσης της ρενίνης) και σε μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης. Αφού το ΜΕΑ απενεργοποιεί τη βραδυκινίνη, η αναστολή του ΜΕΑ προκαλεί, επίσης, αυξημένη δραστηριότητα των κυκλοφορούντων και τοπικών συστημάτων καλικρεΐνης-κινίνης (και κατά συνέπεια ενεργοποίηση του συστήματος της προσταγλανδίνης). Είναι πιθανόν αυτός ο μηχανισμός να συνεισφέρει στην επίδραση που έχουν οι αναστολείς του ΜΕΑ στη μείωση της

αρτηριακής πίεσης και να ευθύνεται μερικώς για ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (π.χ. βήχας).

Η περινδοπρίλη ενεργεί μέσω του δραστικού της μεταβολίτη, της περινδοπριλάτης. Οι υπόλοιποι μεταβολίτες δεν έδειξαν να αναστέλλουν τη δραστηριότητα του MEA *in vitro*.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Η περινδοπρίλη μειώνει το καρδιακό έργο μέσω μείωσης του προφορτίου και του μεταφορτίου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:

Δεν έχουν γίνει μελέτες με Euvascor για τη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Ατορβαστατίνη

Έχει αποδειχτεί, σε μελέτη δόσης-αποτελέσματος, ότι η ατορβαστατίνη μειώνει τη συγκέντρωση της ολικής-C (30% - 46%), της LDL-C (41% - 61%), απολιποπρωτεΐνης B (34% - 50%) και των τριγλυκεριδίων (14% - 33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις της HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης A1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει αποδειχτεί ότι οι μειώσεις των τιμών της ολικής-C, της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης B, μειώνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια και καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε μια πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη παρηγορητικής θεραπείας, διάρκειας 8 εβδομάδων, με μια προαιρετική φάση επέκτασης μεταβλητής διάρκειας, έλαβαν μέρος 335 ασθενείς, για τους 89 εκ των οποίων ήταν εξακριβωμένο ότι ήταν ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Σε αυτούς τους 89 ασθενείς, η μέση ποσοστιαία μείωση της LDL χοληστερόλης ήταν περίπου 20%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις έως και 80 mg/ημέρα.

Αθηροσκλήρυνση

Στη μελέτη «Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering» (REVERSAL), αξιολογήθηκε με ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (IVUS), κατά την διάρκεια στεφανιογραφίας, η επίδραση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής με ατορβαστατίνη 80 mg και συνήθους υπολιπιδαιμικής αγωγής με πραβαστατίνη 40 mg στην στεφανιαία αθηροσκλήρυνση, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Σε αυτή την τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη κλινική μελέτη, το IVUS πραγματοποιήθηκε στην αρχική επίσκεψη και στους 18 μήνες, σε 502 ασθενείς. Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (n=253), δεν εξελίχθηκε η αθηροσκλήρυνση.

Η μέση επί τοις εκατό μεταβολή, από την αρχική επίσκεψη, στο συνολικό αθηρωματικό όγκο (το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης) ήταν -0,4% (p=0,98) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη και +2,7% (p=0,001) για την ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (n=249). Συγκρινόμενη με την πραβαστατίνη, τα αποτελέσματα της ατορβαστατίνης ήταν στατιστικώς σημαντικά (p=0,02). Το αποτέλεσμα της επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε καρδιαγγειακά τελικά σημεία (π.χ. ανάγκη για επαναγγείωση, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος στεφανιαίας αιτιολογίας) δεν εξετάστηκε σε αυτή την μελέτη.

Στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) και στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη η LDL-C ελαττώθηκε έως τη μέση τιμή των 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) από την αρχική τιμή των 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Η ατορβαστατίνη επίσης ελάττωσε σημαντικά τη μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης κατά 34,1% (πραβαστατίνη: -18,4%, p<0,0001), τη μέση τιμή των επιπέδων των τριγλυκεριδίων κατά 20% (πραβαστατίνη: -6,8%, p<0,0009) και τη μέση τιμή της απολιποπρωτεΐνης B κατά 39,1% (πραβαστατίνη: -22,0%, p<0,0001). Η ατορβαστατίνη αύξησε τη μέση τιμή της HDL-C κατά 2,9% (πραβαστατίνη: +5,6%, p=μη σημαντικό). Υπήρξε μια μέση

μείωση της C-Αντιδρώσας Πρωτεΐνης (CRP), κατά 36,4% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, σε σύγκριση με τη μείωση κατά 5,2% στην ομάδα ασθενών που λάμβαναν πραβαστατίνη (p<0,0001).

Τα αποτελέσματα της μελέτης επιτεύχθηκαν με την δοσολογία των 80 mg. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να επεκταθούν σε χαμηλότερες δόσεις.

Τα προφίλ ασφαλείας και ανεκτικότητας των δύο θεραπευτικών ομάδων ήταν συγκρίσιμα. Η επίδραση επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής σε μείζονα καρδιαγγειακά τελικά σημεία δεν εξετάστηκε σε αυτή τη μελέτη. Ως εκ τούτου, η κλινική σημασία αυτών των αποτελεσμάτων απεικόνισης σχετικά με την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν είναι γνωστή.

Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Στη μελέτη MIRACL, η ατορβαστατίνη 80 mg έχει αξιολογηθεί σε 3.086 ασθενείς (ατορβαστατίνη n=1.538, εικονικό φάρμακο n=1.548), με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q ή ασταθής στηθάγχη). Η θεραπεία άρχισε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά από την εισαγωγή σε νοσοκομείο και διάρκεσε για μια περίοδο 16 εβδομάδων. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα αύξησε τον χρόνο εμφάνισης του συνδυασμένου πρωτεύοντος τελικού σημείου, που ορίστηκε ως ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη ή στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου που απαιτεί την εισαγωγή σε νοσοκομείο, υποδεικνύοντας μία μείωση κινδύνου κατά 16% (p =0,048). Αυτό οφειλόταν κυρίως στη μείωση κατά 26% της επανα-εισαγωγής στο νοσοκομείο για στηθάγχη με αντικειμενικά στοιχεία ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Τα άλλα δευτερεύοντα τελικά σημεία δεν ήταν στατιστικά σημαντικά από μόνα τους, (συνολικά: εικονικό φάρμακο: 22,2%, ατορβαστατίνη: 22,4%).

Το προφίλ ασφαλείας της ατορβαστατίνης στη μελέτη MIRACL ήταν σύμφωνο με αυτό που περιγράφεται στην παράγραφο 4.8.

Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρο και μη στεφανιαία νόσο (ΣΝ), αξιολογήθηκε στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid lowering arm (ASCOT-LLA). Οι ασθενείς ήταν υπερτασικοί ηλικίας 40-79 ετών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θεραπεία για στηθάγχη και με επίπεδα ολικής χοληστερόλης (TC) \leq 6.5 mmol/l (251 mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον τρεις από τους εξής προκαθορισμένους καρδιαγγειακούς παράγοντες κίνδυνου: ανδρικό φύλο, ηλικία \geq 55 ετών, κάπνισμα, σακχαρώδης διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, TC:HDL \geq 6, περιφερική αγγειακή νόσος, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ειδική ηλεκτροκαρδιογραφική ανωμαλία, πρωτεϊνουρία/αλβουμινουρία. Από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, δεν είχαν όλοι εκτιμηθεί ως υψηλού κίνδυνου για εμφάνιση πρώτου καρδιαγγειακού συμβάματος. Οι ασθενείς έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή (θεραπευτικό σχήμα βασισμένο είτε στην αμλοδιπίνη είτε στην ατενολόλη) και είτε ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως (n=5,168) ή εικονικό φάρμακο (n=5,137).

Η επίδραση της ατορβαστατίνης ως προς τη σχετική και απόλυτη μείωση του κινδύνου ήταν η ακόλουθη:

Σύμβαμα	Σχετική μείωση κινδύνου (%)	Αριθμός συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου)	Απόλυτη μείωση κινδύνου ¹ (%)	Τιμή p
---------	-----------------------------	--	--	--------

Θανατηφόρα ΣΝ συν μη-θανατηφόρο ΕΜ	36 %	100 έναντι 154	1.1 %	0.0005
Σύνολο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και επεμβάσεων επαναγγείωσης	20 %	389 έναντι 483	1.9 %	0.0008
Σύνολο στεφανιαίων συμβαμάτων	29 %	178 έναντι 247	1.4 %	0.0006

ΙΒασίζεται στη διαφορά των πρωτογενών συχνοτήτων εμφάνισης των συμβαμάτων που παρουσιάζονται σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 3,3 ετών.

ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, ΕΜ: Έμφραγμα Μυοκαρδίου

Η ολική θνησιμότητα και η θνησιμότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας δεν μειώθηκαν σημαντικά, (185 έναντι 212 περιστατικών, $p=0,17$ και 74 έναντι 82 περιστατικών, $p=0,51$ αντίστοιχα). Στις αναλύσεις υπο-ομάδων ανάλογα με το φύλο (81% άνδρες, 19% γυναίκες), η ευεργετική επίδραση της ατορβαστατίνης φάνηκε για τους άντρες αλλά δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί για τις γυναίκες, πιθανώς λόγω της μικρής συχνότητας συμβαμάτων στην υποομάδα των γυναικών. Η ολική και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν αριθμητικά υψηλότερες στις γυναίκες ασθενείς (38 έναντι 30 και 17 έναντι 12), αλλά αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση με τη θεραπεία ως προς την αρχική αντιυπερτασική αγωγή. Το πρωτεύον τελικό σημείο (θανατηφόρος στεφανιαία νόσος και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου) μειώθηκε σημαντικά από την ατορβαστατίνη στους ασθενείς που ελάμβαναν αμλοδιπίνη (HR 0,47 (0,32 - 0,69), $p=0,00008$), αλλά όχι σε αυτούς που ελάμβαναν ατενολόλη (HR 0,83 (0,59 - 1,17), $p=0,287$).

Σε μια post-hoc ανάλυση, μια υπο-ομάδα ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο βασιζόμενο στην αμλοδιπίνη θεραπευτικό σχήμα έλαβαν αγωγή με περινδοπρίλη και είτε ατρβαστατίνη ($n=1,950$) είτε εικονικό φάρμακο ($n=1,926$).

Ο κίνδυνος για ολική ΣΝ [μη θανατηφόρο ΕΜ (συμπεριλαμβανομένου του σιωπηρού) + θανατηφόρο ΣΝ] μειώθηκε κατά 42 % (95 % CI [0.396;0.837]). Υπήρξαν επίσης, μια σημαντική μείωση κατά 46 % του κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας (95 % CI [0.344, 0.854]), μια μείωση κατά 40 % για το συνδυασμό: καρδιαγγειακή θνησιμότητα + ΕΜ + ΑΕΕ (95 % CI [0.461;0.779]), μια μείωση κατά 36 % για το συνδυασμό: ολική ΣΝ + θανατηφόρο και μη θανατηφόρο ΑΕΕ (95 % CI [0.490;0.846]), μια μείωση κατά 32 % για τα συνολικά στεφανιαία συμβάματα (95 % CI [0.516;0.883]) και μια μείωση κατά 29 % της θνησιμότητας για κάθε αίτιο (95 % CI [0.555;0.915]).

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα καρδιαγγειακή νόσο εκτιμήθηκε επίσης σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, την Συλλογική Μελέτη της Ατορβαστατίνης στο Διαβήτη (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study-CARDS), σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ηλικίας 40 - 75 ετών, χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και με LDL < 4,14 mmol/l (160 mg/dl) και τριγλυκερίδια < 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 1 από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: υπέρταση, κάπνισμα, αμφιβληστροειδοπάθεια, μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματινουρία.

Οι ασθενείς ελάμβαναν, είτε ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως ($n=1.428$), είτε εικονικό φάρμακο ($n=1.410$), για μια διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3,9 ετών.

Η επίδραση της ατορβαστατίνης στη μείωση του απόλυτου και σχετικού κινδύνου είναι η ακόλουθη:

Σύμβαμα	Σχετική μείωση κινδύνου (%)	Αριθμός συμβαμάτων (Ατορβαστατίνη έναντι εικονικού φαρμάκου)	Απόλυτη μείωση κινδύνου1 (%)	Τιμή p
Κύρια καρδιαγγειακά συμβάματα (θανατηφόρο και μη OEM, σιωπηρό EM, θάνατος από οξεία ΣΝ, ασταθής στηθάγχη, CABG, PTCA, επαναγγείωση, AEE)	37 %	83 έναντι 127	3.2 %	0.0010
EM (θανατηφόρο και μη θανατηφόρο OEM, σιωπηρό EM)	42 %	38 έναντι 64	1.9 %	0.0070
AEE (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	48 %	21 έναντι 39	1.3 %	0.0163

1Βασίζεται στη διαφορά των πρωτογενών συχνοτήτων εμφάνισης των συμβαμάτων που παρουσιάζονται σε μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 3,9 ετών.

OEM: Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, CABG= coronary artery bypass graft -Παρακαμπτήριο μόσχευμα στεφανιαίου αγγείου, ΣΝ: Στεφανιαία Νόσος, EM: Έμφραγμα Μυοκαρδίου, PTCA= percutaneous transluminal coronary angioplasty - Διαδερμική διαυλική αγγειοπλαστική στεφανιαίων, AEE : Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο.

Δεν υπήρξαν στοιχεία που να υποστηρίζουν διαφορά στην επίδραση της θεραπείας, ανάλογα με το φύλο, την ηλικία ή τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης των ασθενών. Παρατηρήθηκε μια ευνοϊκή τάση, όσον αφορά τη θνησιμότητα (82 θάνατοι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με 61 θανάτους στην ομάδα της ατορβαστατίνης, $p=0,0592$).

Υποτροπή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου

Στη μελέτη Πρόληψης Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου με Επιθετική Μείωση των Επιπέδων Χοληστερόλης (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - SPARCL), η επίδραση της ατορβαστατίνης 80 mg ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αξιολογήθηκε σε 4731 ασθενείς, που είχαν ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (TIA) μέσα στους προηγούμενους 6 μήνες και δεν είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Οι ασθενείς ήταν 60% άνδρες, ηλικίας 21-92 ετών (μέση ηλικία ήταν τα 63 έτη) και στην αρχική επίσκεψη είχαν μέση τιμή LDL 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Η μέση τιμή της LDL-C ήταν 73 mg/dL (1,9 mmol/L) κατά τη θεραπεία με ατορβαστατίνη και 129 mg/dL (3,3 mmol/L) κατά τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Διάμεση παρακολούθηση ήταν τα 4,9 έτη.

Η ατορβαστατίνη 80 mg μείωσε τον κίνδυνο του πρωτεύοντος τελικού σημείου, που ήταν το θανατηφόρο και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κατά 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; $p=0,05$ ή 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ μετά τη διόρθωση ως προς τις τιμές των παραγόντων στην αρχική επίσκεψη, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο ήταν 9,1% (216/2365) για την ατορβαστατίνη, έναντι 8,9% (211/2366) για το εικονικό φάρμακο.

Σε μια post-hoc ανάλυση, η ατορβαστατίνη 80 mg μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (218/2365, 9,2% έναντι 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) και αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (55/2365, 2,3% έναντι 33/2366, 1,4%, $p=0,02$), συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

• Ο κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξήθηκε σε ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη με προηγούμενο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (7/45 για την ατορβαστατίνη έναντι 2/48 για το εικονικό φάρμακο. HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), και ο κίνδυνος για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν παρόμοιος μεταξύ των ομάδων (3/45 για την ατορβαστατίνη έναντι 2/48 για το εικονικό φάρμακο. HR

1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

• Ο κίνδυνος αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αυξήθηκε σε ασθενείς που εισήχθησαν στη μελέτη με προηγούμενο κενοχωριώδες έμφρακτο (20/708 για την ατορβαστατίνη έναντι 4/701 για το εικονικό φάρμακο. HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), αλλά ο κίνδυνος για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν επίσης μειωμένος σε αυτούς τους ασθενείς (79/708 για την ατορβαστατίνη έναντι 102/701 για το εικονικό φάρμακο. HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Είναι πιθανό ο συνολικός/ολικός κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο να είναι αυξημένος σε ασθενείς με προηγούμενο κενοχωριώδες έμφρακτο που λαμβάνουν ατορβαστατίνη 80 mg/ημέρα.

Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο ήταν 15,6% (7/45) για την ατορβαστατίνη έναντι 10,4% (5/48) στην υποομάδα των ασθενών με προηγούμενο αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο ήταν 10,9% (77/708) για την ατορβαστατίνη έναντι 9,1% (64/701) για το εικονικό φάρμακο στην υποομάδα των ασθενών με προηγούμενο κενοχωριώδες έμφρακτο.

Περινδοπρίλη

Υπέρταση:

Η περινδοπρίλη είναι αποτελεσματική σε όλες τις διαβαθμίσεις της υπέρτασης: ήπιας, μέτριας, σοβαρής, ενώ παρατηρείται μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση.

Η περινδοπρίλη μειώνει την περιφερική αγγειακή αντίσταση, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης. Κατά συνέπεια, αυξάνεται η περιφερειακή ροή του αίματος, χωρίς επίδραση στην καρδιακή συχνότητα.

Η νεφρική ροή αίματος αυξάνεται κατά κανόνα, ενώ ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) συνήθως είναι αμετάβλητος.

Η αντιυπερτασική δραστηριότητα είναι μέγιστη στο διάστημα μεταξύ 4 και 6 ωρών μετά από χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης και διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες: η επίδραση στη φάση ύφεσης είναι περίπου το 87-100% της επίδρασης στη φάση αιχμής.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης γίνεται γρήγορα. Στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην αγωγή, η ομαλοποίηση επιτυγχάνεται μέσα σε ένα μήνα και παραμένει χωρίς την εμφάνιση ταχείας ανοσοποίησης.

Η διακοπή της αγωγής δεν οδηγεί σε φαινόμενο υποτροπής (rebound effect).

Η περινδοπρίλη μειώνει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Στον άνθρωπο, η περινδοπρίλη επιβεβαιωμένα επιδεικνύει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Βελτιώνει την ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών και μειώνει τον λόγο μέσου χιτώνα προς αυλό των μικρών αρτηριών.

Συμπληρωματική θεραπεία με θειαζιδικό διουρητικό έχει ως αποτέλεσμα επιπρόσθετη συνέργεια. Ο συνδυασμός αναστολέα του ΜΕΑ και θειαζιδικού μειώνει, επίσης, τον κίνδυνο υποκαλιαμίας, που προκαλείται από τη διουρητική αγωγή.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Η περινδοπρίλη μειώνει το καρδιακό έργο μέσω μείωσης του προφορτίου και του μεταφορτίου.

Μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν δείξει:

- μειωμένη τιμή πίεσης πλήρωσης της αριστερής και δεξιάς κοιλίας,
- μειωμένη ολική περιφερική αγγειακή αντίσταση,
- αυξημένη καρδιακή παροχή και βελτιωμένος καρδιακός δείκτης.

Σε συγκριτικές μελέτες, η αρχική χορήγηση δόσης 2,5 mg περινδοπρίλης-αργινίνης σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια δεν συνδυάστηκε με οποιαδήποτε σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο:

Η μελέτη EUROPA ήταν μια πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου κλινική μελέτη που διήρκεσε 4 χρόνια.

Τυχαιοποιήθηκαν δώδεκα χιλιάδες διακόσιοι δεκαοχτώ (12.218) ασθενείς, ηλικίας άνω των 18 ετών, σε περινδοπρίλη tert-butylamine 8 mg (που αντιστοιχεί σε 10 mg περινδοπρίλης αργινίνης) (n=6,110) ή σε εικονικό φάρμακο (n=6,108).

Ο πληθυσμός της μελέτης είχε στοιχεία στεφανιαίας νόσου, χωρίς κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας. Συνολικά, το 90% των ασθενών είχε προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενη στεφανιαία επαναγγείωση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς έλαβαν το φάρμακο της μελέτης επιπρόσθετα στη συμβατική θεραπεία, που περιλάμβανε αναστολείς αιμοπεταλίων, υπολιπιδαιμικούς παράγοντες και β-αποκλειστές.

Το κύριο κριτήριο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακής θνησιμότητας, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και καρδιακής ανακοπής με επιτυχή ανάνηψη. Η αγωγή με περινδοπρίλη tert-butylamine 8 mg (που αντιστοιχεί σε 10 mg περινδοπρίλης αργινίνης) μία φορά την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική απόλυτη μείωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου κατά 1,9% (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 20%, 95%CI [9,4 - 28,6] – p<0,001).

Στους ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και επαναγγείωσης, παρατηρήθηκε απόλυτη μείωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου κατά 2,2%, που αντιστοιχεί σε μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) κατά 22,4% (95%CI [12,0 - 31,6] – p<0,001), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Κατά την τυχαιοποίηση, 89,41 % των ασθενών με υπολιπιδαιμική θεραπεία (LLT) λάμβαναν στατίνες (89,02 % στην ομάδα περινδοπρίλης και 89,80 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου).

Σε μια post-hoc ανάλυση σε συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών της μελέτης EUROPA με υπολιπιδαιμική θεραπεία (LLT), η προσθήκη της περινδοπρίλης επιπλέον της LLT (n=3534) κατέδειξε μια σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 1,7 % (RRR κατά 21,8 %, 95 % CI [0.634 ; 0.964] συγκριτικά με την προσθήκη του εικονικού φαρμάκου επιπλέον της LLT (n=3499) στο σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακής θνησιμότητας, μη θανατηφόρου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακή ανακοπή με επιτυχή ανάνηψη.

Κλινικά δεδομένα από το διπλό αποκλεισμό του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες [η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές ή/και στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης ή/και υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μια μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα με το Euvascor σε παιδιά.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Euvascor σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπευτική αγωγή των καρδιαγγειακών παθήσεων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg, περινδοπρίλης αργινίνης 10 mg και αμλοδιπίνης 10 mg είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 23% της AUC της ατορβαστατίνης, η οποία δεν είναι κλινικά σημαντική. Η μέγιστη συγκέντρωση περινδοπρίλης αυξήθηκε κατά 19% περίπου, αλλά η φαρμακοκινητική της περινδοπρίλης, του δραστικού μεταβολίτη, δεν επηρεάστηκε. Ο ρυθμός και η έκταση απορρόφησης αμλοδιπίνης όταν συγχορηγήθηκε με ατορβαστατίνη και περινδοπρίλη δεν διέφεραν σημαντικά από τον αντίστοιχο ρυθμό και έκταση απορρόφησης αμλοδιπίνης όταν χορηγήθηκε μόνη της.

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg, περινδοπρίλης αργινίνης 10 mg και ακετυλοσαλυκυλικού οξέος 100 mg είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση στη μέγιστη συγκέντρωση της περινδοπρίλης κατά 32 %, αλλά η φαρμακοκινητική της περινδοπρίλης, του δραστικού μεταβολίτη, δεν επηρεάστηκε. Δεν διαπιστώθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της ατορβαστατίνης, του ακετυλοσαλυκυλικού οξέος και των αντίστοιχων μεταβολιτών τους.

Ατορβαστατίνη:

Απορρόφηση

Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνεται ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95% έως 99% των πόσιμων διαλυμάτων της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12%, ενώ στη συστηματική κυκλοφορία η διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 30%. Η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητά της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρσή της στον γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σε αυτήν ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής της ατορβαστατίνης είναι περίπου 381 l. Η ατορβαστατίνη συνδέεται σε ποσοστό $\geq 98\%$ με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε ορθο- και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξειδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. In vitro, η αναστολή της HMG-CoA αναγωγής από τους ορθο- και παραϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της ανασταλτικής επίδρασης επί της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγής αποδίδεται στους δραστικούς μεταβολίτες της ατορβαστατίνης.

Απομάκρυνση

Η ατορβαστατίνη, μετά τον ηπατικό ή/και τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, απομακρύνεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, η ατορβαστατίνη δεν υπόκειται σε σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής δράσης στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 20 έως 30 ώρες.

Η ατορβαστατίνη αποτελεί υπόστρωμα για τον μεταφορέα εκροής BCRP (ανθεκτικής στον καρκίνο του μαστού πρωτεΐνης)

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερη σε υγιή ηλικιωμένα άτομα απ' ό,τι σε άτομα μικρότερης ηλικίας, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών.

Φύλο

Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της σε γυναίκες διαφέρουν (περίπου 20% υψηλότερη η C_{max} και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία και, κατά συνέπεια, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές, μεταξύ ανδρών και γυναικών, στην επίδραση του φαρμάκου στα λιπίδια.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η παρουσία νεφρικής νόσου δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος ή την αντιλιπιδαιμική δράση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της.

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (Childs-Pugh B), οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά (περίπου 16 φορές η C_{max} και περίπου 11 φορές η AUC).

Πολυμορφισμός SLOC1B1

Ο μεταφορέας OATP1B1 λαμβάνει μέρος στην ηπατική πρόσληψη όλων των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής, συμπεριλαμβανομένης της ατορβαστατίνης. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό SLCO1B1, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στην ατορβαστατίνη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομύλυσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολυμορφισμός στο γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί τον μεταφορέα OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) έχει συσχετιστεί με 2,4 φορές υψηλότερη έκθεση στην ατορβαστατίνη (AUC), απ' ό,τι σε ανθρώπους χωρίς αυτή την παραλλαγή γονότυπου (c.521TT). Μια γενετικά διαταραγμένη ηπατική πρόσληψη της ατορβαστατίνης σε αυτούς τους ασθενείς είναι επίσης πιθανή. Οι πιθανές συνέπειες για την αποτελεσματικότητα είναι άγνωστες.

Περινδοπρίλη:

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η περινδοπρίλη απορροφάται γρήγορα και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται σε 1 ώρα. Η ημιπερίοδος ζωής της περινδοπρίλης στο πλάσμα ισούται με 1 ώρα.

Βιομετασχηματισμός

Η περινδοπρίλη είναι ένα προφάρμακο. Το 27% της χορηγούμενης δόσης περινδοπρίλης φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος ως περινδοπριλάτη, που είναι ο δραστικός μεταβολίτης. Εκτός από τη δραστική περινδοπριλάτη, η περινδοπρίλη έχει άλλους πέντε μεταβολίτες, που είναι όλοι αδρανείς. Η μέγιστη συγκέντρωση της περινδοπριλάτης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 3 έως 4 ώρες.

Δεδομένου ότι η πρόσληψη τροφής μειώνει τη μετατροπή σε περινδοπριλάτη και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητα, η περινδοπρίλη αργινίνη πρέπει να χορηγείται από το στόμα σε μία μεμονωμένη ημερήσια δόση το πρωί πριν το φαγητό.

Γραμμικότητα

Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης της περινδοπρίλης και της έκθεσής της στο πλάσμα.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,2 L/kg για την αδέσμευτη περινδοπριλάτη. Η σύνδεση της περινδοπριλάτης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 20% και αφορά κυρίως το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιοτενσίνης, αλλά εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Απομάκρυνση

Η περινδοπριλάτη απεκκρίνεται από τα ούρα και η τελική ημιπερίοδος ζωής του αδέσμευτου κλάσματός της είναι περίπου 17 ώρες, με αποτέλεσμα σταθερά πλασματικά επίπεδα να επιτυγχάνονται μέσα σε 4 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η αποβολή της περινδοπριλάτης είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους, καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια.

Νεφρική διαταραχή

Η προσαρμογή της δοσολογίας κατά τη νεφρική ανεπάρκεια είναι επιθυμητή ανάλογα με τον βαθμό της διαταραχής (κάθαρση κρεατινίνης).

Η νεφρική κάθαρση της περινδοπριλάτης είναι ίση με 70 ml/min.

Σε ασθενείς με κίρρωση

Η κινητική της περινδοπριλάτης μεταβάλλεται σε ασθενείς με κίρρωση: η ηπατική κάθαρση του μητρικού μορίου υποδιπλασιάζεται. Ωστόσο, δεν μειώνεται η ποσότητα της περινδοπριλάτης που σχηματίζεται και άρα δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί προκλινικές μελέτες με το Euvascor.

Ατορβαστατίνη

Αναπαραγωγική τοξικολογία και επίδραση στη γονιμότητα

Υπάρχουν στοιχεία από πειραματικές μελέτες σε ζώα που καταδεικνύουν ότι οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη των εμβρύων. Η ατορβαστατίνη δεν είχε καμιά επίδραση στη γονιμότητα, επίμυων, κονίκλων και κυνών και δεν είχε τερατογόνο δράση, ωστόσο, παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα στους επίμυες και στους κονίκλους, όταν η δόση που χορηγήθηκε στη μητέρα ήταν τοξική. Σε επίμυες, παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των νεογνών, ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε υψηλές δόσεις ατορβαστατίνης, η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε. Στους επίμυες, υπάρχουν στοιχεία που καταδεικνύουν ότι υπάρχει μεταφορά μέσω του πλακούντα. Στους επίμυες, η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα είναι παραπλήσια με αυτή στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση

Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο ή μιτωτικό δυναμικό σε μια συστοιχία 4 in vitro δοκιμασιών και σε 1 in vivo μελέτη. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε επίμυες, αλλά υψηλές δόσεις σε ποντίκια (έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση 6-11 φορές την AUC_{0-24h} που επιτυγχάνεται στους ανθρώπους στις υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις) παρουσίασαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα στους αρσενικούς επίμυες και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα στους θηλυκούς επίμυες.

Περindoπρίλη

Χρόνια τοξικότητα: Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας από του στόματος (επίμυες και πίθηκοι), το όργανο-στόχος είναι ο νεφρός, με αναστρέψιμη βλάβη.

Αναπαραγωγική τοξικολογία και επίδραση στη γονιμότητα: Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας (επίμυες, μύες, κόνικλοι και πίθηκοι) δεν έδειξαν σημεία εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Ωστόσο, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ως κατηγορία, έχουν δείξει ότι προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην όψιμη ανάπτυξη του εμβρύου, οι οποίες οδηγούν σε εμβρυϊκό θάνατο και συγγενείς επιδράσεις στα τρωκτικά και τους κόνικλους: έχουν παρατηρηθεί νεφρικές βλάβες και αύξηση της περιγεννητικής και μεταγεννητικής θνησιμότητας. Η γονιμότητα δεν διαταράχθηκε ούτε στους αρσενικούς ούτε στους θηλυκούς επίμυες.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση: Δεν έχει παρατηρηθεί μεταλλαξιογόνος δράση σε μελέτες *in vitro* ή *in vivo*. Δεν έχει παρατηρηθεί καρκινογόνος δράση σε μακροχρόνιες μελέτες σε επίμυες και μύες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Τάλκης (E553b)

Σφαιρίδια ατορβαστατίνης

- Ασβέστιο ανθρακικό (E170)
- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
- Πολυσορβικό 80 (E433)
- Διασταυρούμενη νατριούχος καραμελλόζη (E468)
- Σφαιρίδια ζάχαρης (σακχαρόζη και άμυλο αραβοσίτου)

Σφαιρίδια περindoπρίλης αργινίνης

- Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
- Σφαιρίδια ζάχαρης (σακχαρόζη και άμυλο αραβοσίτου)

Κέλυφος καψακίου

Eunascor 10/5 mg, 20/5 mg και 40/5 mg

- Τιτανίου διοξείδιο (E171)
- Λαμπρό κυανούν FCF – FD&C Κυανούν 1 (E133)
- Ζελατίνη

Eunascor 10/10 mg, 20/10 mg και 40/10 mg

- Τιτανίου διοξείδιο (E171)
- Λαμπρό κυανούν FCF – FD&C Κυανούν 1 (E133)
- Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
- Ζελατίνη

Περιεχόμενο μελάνης:

- κόμμεα λάκκας (E904)
- προπυλενογλυκόλη (E1520)
- αμμωνίας πυκνής διάλυμα (E527)
- σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
- υδροξείδιο του καλίου (E525).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Euvascor 10/5 mg

- 10 σκληρά καψάκια σε περιέκτη από PP που κλείνει με πώμα από LDPE
- 30 σκληρά καψάκια σε περιέκτη από PP που κλείνει με πώμα από LDPE
- 90 (3x30) σκληρά καψάκια σε 3 περιέκτες από PP που κλείνουν με πώμα από LDPE
- 100 σκληρά καψάκια σε φιαλίδιο από HDPE που κλείνει με πώμα από PP

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

- 30 σκληρά καψάκια σε περιέκτη από PP που κλείνει με πώμα από LDPE
- 90 (3x30) σκληρά καψάκια σε 3 περιέκτες από PP που κλείνουν με πώμα από LDPE
- 100 σκληρά καψάκια σε φιαλίδιο από HDPE που κλείνει με πώμα από PP

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.
Φραγκοκλησιάς 7
151 25 Μαρούσι

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}>
<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {HH μήνας EEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<MM/EEEE>

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (www.eof.gr).