

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stapressial 10 mg/5 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Stapressial 20 mg/5 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Stapressial 20 mg/10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Stapressial 20 mg/10 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Stapressial 40 mg/10 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT


Yksi Stapressial 10 mg/5 mg/5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10,82 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, joka vastaa 10 mg:aa atorvastatiinia, 5 mg perindopriiliarginiinia, joka vastaa 3,40 mg:aa perindopriilia, ja 6,94 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 5 mg:aa amlodipiinia.
Yksi Stapressial 20 mg/5 mg/5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 21,64 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, joka vastaa 20 mg:aa atorvastatiinia, 5 mg perindopriiliarginiinia, joka vastaa 3,40 mg perindopriilia, ja 6,94 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 5 mg:aa amlodipiinia.
Yksi Stapressial 20 mg/10 mg/5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 21,64 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, joka vastaa 20 mg:aa atorvastatiinia, 10 mg perindopriiliarginiinia, joka vastaa 6,79 mg:aa perindopriilia, ja 6,94 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 5 mg:aa amlodipiinia.
Yksi Stapressial 20 mg/10 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 21,64 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, joka vastaa 20 mg:aa atorvastatiinia, 10 mg perindopriiliarginiinia, joka vastaa 6,79 mg:aa perindopriilia, ja 13,87 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 10 mg:aa amlodipiinia.
Yksi Stapressial 40 mg/10 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 43,28 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, joka vastaa 40 mg:aa atorvastatiinia, 10 mg perindopriiliarginiinia, joka vastaa 6,79 mg:aa perindopriilia, ja 13,87 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 10 mg:aa amlodipiinia.


Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti Stapressial 10/5/5 mg: 27,46 mg (sisältää 26,09 mg laktoosia), Stapressial 20/5/5 mg, 20/10/5 mg ja 20/10/10 mg: 54,92 mg (sisältää 52,17 mg laktoosia) ja Stapressial 40/10/10 mg: 109,84 mg (sisältää 104,35 mg laktoosia)


Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1


3. LÄÄKEMUOTO


Tabletti, kalvopäällysteinen.

Stapressial 10/5/5 mg: Keltainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 7 mm ja jonka kaarevan pinnan säde on 25 mm. Tabletissa on toisella puolella kaiverrus "1" ja vastakkaisella puolella "1" 

Stapressial 20/5/5 mg: Keltainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,8 mm ja jonka kaarevan pinnan säde on 32 mm. Tabletissa on toisella puolella kaiverrus "2" ja vastakkaisella puolella "2" 

Stapressial 20/10/5 mg: Keltainen, neliön muotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka sivun pituus on 9 mm ja jonka kaarevan pinnan säde on 16 mm. Tabletissa on toisella puolella kaiverrus "3" ja vastakkaisella puolella "3" 

Stapressial 20/10/10 mg: Keltainen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 12,7 mm ja leveys 6,35 mm. Tabletin toisella puolella on kaiverrus "4" ja vastakkaisella puolella "4" 

Stapressial 40/10/10 mg: Keltainen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 16 mm ja leveys 8 mm. Tabletin toisella puolella on kaiverrus "5" ja vastakkaisella puolella "5" 

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Stapressial on tarkoitettu primaariin hyperkolesterolemiaan tai sekamuotoiseen hyperlipidemiaan liittyvän essentiaalisen hypertension ja/tai stabiilin sepelvaltimotaudin korvaavaan hoitoon aikuispotilaille, joiden sairaus on riittävässä hoitotasapainossa samanaikaisesti annettavilla atorvastatiinilla, perindopriililla ja amlodipiinilla samoin annoksin kuin yhdistelmävalmisteessa on käytetty, mutta erillisinä valmisteina.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavanomainen annostus on yksi tabletti kerran päivässä.

Kiinteä annosyhdistelmä ei sovi hoidon aloittamiseen.

Jos annostuksen muuttaminen on tarpeen, annos on titrattava erillisten lääkeaineiden yhdistelmällä.

Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)

C-hepatiitin hoitoon käytettävää elbasviirin ja gratsopreviirin viruslääkeyhdistelmää tai sytomegalovirusinfektion estohoitoon käytettävää letermoviiria samanaikaisesti Stapressial-valmisteen kanssa käyttävien potilaiden atorvastatiiniannos Stapressial-hoidossa ei saa ylittää annosta 20 mg/vrk.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti letermoviiria ja siklosporiinia, Stapressial-tablettien käyttöä ei suositella.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohta 4.4)

Stapressial-tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 60 ml/min, eikä se sovi potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min. Näille potilaille suositellaan annostuksen yksilöllistä titraamista valmisteen sisältämällä aineosilla erikseen.

lääkkäät potilaat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

lääkkäät potilaat voivat käyttää Stapressial-hoitoa munuaisten toiminnan mukaisesti.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2)

Jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa, Stapressial-valmisteen käytössä pitää olla varovainen. Stapressial-valmisteen käyttö on vasta-aiheista aktiivista maksasairautta sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Stapressial-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla. Käyttöä lapsille ja nuorille ei siksi suositella.

Antotapa

Suun kautta.

Stapressial-tabletit pitää ottaa kerta-annoksena kerran päivässä aamuisin ennen ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai muille ACE:n estäjille tai dihydropyridiinijohdoksille tai statiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen maksasairaus tai seerumin transaminaasipitoisuuksien suureneminen yli kolminkertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden, kun syytä tähän ei tiedetä.
- Valmisteen käyttö naisille raskauden ja imetyksen aikana tai jos nainen voi tulla raskaaksi eikä käytä asianmukaista ehkäisyä (ks. kohta 4.6).
- C-hepatiitin hoitoon käytettävän glekapreviirin ja pibrentasviirin viruslääkeyhdistelmän samanaikainen käyttö.
- Vaikea hypotensio.
- Sokki, mukaan lukien kardiogeeninen sokki.

- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia ja vaikea-asteinen aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.
- Aiemmin sairastettu angioedeema (Quincken edeema), joka liittyy aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö. Stappressial -valmisteen käytön saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5).
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Atorvastatiinia, perindopriilia ja amlodipiinia koskevat erityiset varoitukset ja varotoimet koskevat myös Stappressial -valmistetta.

Maksan vajaatoiminta

Koska yksi Stappressial-valmisteen komponenteista on atorvastatiini, maksan toimintakokeita pitää tehdä säännöllisin väliajoin. Jos potilaalle kehittyy maksavaurioihin viittaavia merkkejä tai oireita, hänelle on tehtävä maksan toimintakokeet. Jos potilaan maksan transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja on tarkkailtava, kunnes ne palautuvat normaaleiksi. Jos normaaliarvojen ylärajaan nähden yli 3-kertaisiksi suurentuneet transaminaasiarvot eivät palaudu, suositellaan atorvastatiiniannoksen pienentämistä erillisiä valmisteita käyttäen tai atorvastatiinihoidon lopettamista (ks. kohta 4.8). Stappressial-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää runsaasti alkoholia ja/tai hänellä on aiemmin ollut maksasairaus.

ACE:n estäjiin on liittynyt harvoin oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee voimakasoireiseksi maksanekroosiksi ja johtaa (toisinaan) potilaan kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismeja ei tunneta. Jos Stappressial-hoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu keltaisuutta tai potilaan maksaentsyymipitoisuudet suurenevät huomattavasti, Stappressial-hoito pitää keskeyttää ja lääkärin pitää seurata potilasta asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa, amlodipiinin puoliintumisaika pitenee ja AUC-arvot ovat suuremmat, eikä annossuosituksia ole varmistettu. Stappressial -hoitoa saavia vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkoin.

Hoito Stappressial-valmisteella on atorvastatiinin, perindopriilin ja amlodipiinin vaikutuksen perusteella vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus tai joiden seerumin transaminaasipitoisuudet ovat pitkään yli kolminkertaiset normaaliarvojen ylärajaan nähden eikä syytä tähän tiedetä. Stappressial-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta tai jos potilas käyttää runsaasti alkoholia ja/tai hänellä on aiemmin ollut maksasairaus. Jos annostusta on tarpeen muuttaa, annos on titrattava erillisten lääkeaineiden yhdistelmällä.

Luustolihasvaikutukset

Kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, atorvastatiini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihasiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä rabdomyolyyksiksi. Rabdomyolyyksi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiini-kinaasiarvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen yläraja suurempi), myoglobinemia ja myoglobinuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

Immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM) on ilmoitettu hyvin harvoin statiinihoidon aikana tai sen jälkeen. IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonnut

seerumin kreatiiniakinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon lopettamisesta huolimatta, HMG-CoA-reduktaasin vasta-ainepositiivisuus ja tilan paraneminen immunosuppressiivisten lääkeaineiden avulla.

Kreatiiniakinaasin määrittäminen:

Kreatiiniakinaasia (S-CK) ei pidä mitata heti raskaan fyysisen rasituksen jälkeen eikä myöskään, jos suurentuneelle S-CK-arvolle on jokin muu selitys, koska tällöin on vaikea arvioida määrittämyksen tulosta. Jos S-CK-arvo on merkittävästi suurentunut lähtötilanteessa (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), arvo mitataan uudestaan 5–7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi.

Ennen hoitoa:

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin määräämisessä potilaalle, jolla on rabdomyolyyysille altistavia tekijöitä. Kreatiiniakinaasipitoisuus on mitattava ennen statiinihoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- aiemmat perinnölliset lihassairaudet potilaalla itsellään tai sukulaisella
- aiempi statiinin tai fibraatin aiheuttama lihastoksisuus
- aiempi maksasairaus ja/tai senhetkinen runsas alkoholinkäyttö
- kreatiiniakinaasin määrittämyksen tarve iäkkäälle potilaalle (> 70 vuotta) on arvioitava sen mukaan, onko potilaalla muita rabdomyolyyysille altistavia tekijöitä
- tilanteet, joissa pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, esimerkiksi yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5) ja erityisryhmät, myös geneettiset alaryhmät (ks. kohta 5.2).

Tällöin hoidosta koituvaa riskiä on arvioitava suhteessa mahdolliseen hyötyyn, ja kliinistä seuranta suositellaan.

Jos kreatiiniakinaasipitoisuus on lähtötilanteessa merkittävästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), hoitoa ei saa aloittaa.

Hoidon aikana:

- Potilasta pyydetään ilmoittamaan viipymättä, jos hänellä ilmenee lihaskipua, -kouristuksia tai -heikkoutta erityisesti, jos niihin liittyy huonovointisuutta tai kuumetta.
- Jos tällaisia oireita ilmenee Stapsressial-hoidon aikana, potilaan S-CK-arvo on mitattava. Jos arvo on merkittävästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), hoito on lopetettava.
- Jos lihasoireet ovat voimakkaita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, on hoidon lopettamista harkittava, vaikka S-CK-arvo olisi enintään 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi.
- Jos oireet häviävät ja S-CK-arvo palautuu normaaliksi, voidaan harkita atorvastatiinihoidon aloittamista uudelleen tai vaihtoehtoisen statiinihoidon aloittamista pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa.
- Stapsressial-hoito on lopetettava heti, jos S-CK-arvo suurenee kliinisesti merkittävästi (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi) tai jos potilaalla todetaan tai epäillään olevan rabdomyolyyysi.

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

Koska tämä lääkevalmiste sisältää atorvastatiinia, rabdomyolyyysin riski suurenee, kun Stapsressial-valmistetta käytetään samanaikaisesti sellaisen lääkityksen kanssa, joka saattaa suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa. Tällaisia lääkeaineita ovat voimakkaat CYP3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, letermoviiri ja HIV-proteasiinin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atansanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmä jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrosiilin ja muiden fibrinihappojohdannaisien, C-hepatiitin hoitoon käytettävien viruslääkkeiden (bosepreviiriin, telapreviiriin, elbasviiriin ja gratsopreviiriin yhdistelmän, ledipasviiriin ja sofosbuviiriin yhdistelmän), erytromysiinin, niasiinin tai etsetimibin kanssa. Jos mahdollista, näiden lääkitysten sijaan on harkittava sellaisten lääkeaineiden käyttöä, joilla ei ole yhteisvaikutuksia.

Jos näitä lääkkeitä on tarpeen antaa samanaikaisesti Stapressial-valmisteen kanssa, hoidon hyödyt ja riskit on punnittava huolellisesti. Jos potilas käyttää plasman atorvastatiinipitoisuutta suurentavia lääkeaineita, suositellaan atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä, joten tällöin on harkittava annoksen titraamista pienemmäksi vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina käyttämällä. Lisäksi käytettäessä voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, on harkittava atorvastatiinin aloitusannoksen pienentämistä ja potilaiden asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Koska Stapressial sisältää atorvastatiinia, sitä ei saa käyttää yhdessä systeemisesti käytettävän fusidiinihapon kanssa eikä 7 vuorokauden fusidiinihapon käytön lopettamisen jälkeen. Jos systeemisesti käytettävä fusidiinihappo katsotaan potilaalle välttämättömäksi, statiinihoito pitää keskeyttää fusidiinihappohoidon koko keston ajaksi. Fusidiinihappoa ja statiineja yhdistelmänä käyttäneillä potilailla on raportoitu rabdomyolyyysiä (myös joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää neuvoa hakeutumaan heti lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu oireina lihasheikkoutta, -kipua tai -arkuutta.

Statiinihoitoa voidaan jatkaa seitsemän vuorokautta viimeisen fusidiinihappoannoksen ottamisen jälkeen.

Jos systeemisesti käytettävää fusidiinihappoa tarvitaan pitkäaikaisesti, esim. vaikea-asteisten infektioiden hoitoon, Stapressial-valmisteen ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta voidaan poikkeustapauksissa harkita vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa valvonnassa toteutettuna.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu poikkeuksellisissa tapauksissa joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa (ks. kohta 4.8). Oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleistilan heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja kuume). Jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, Stapressial-hoito on lopetettava.

Diabetes mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa Stapressial-hoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava Stapressial-hoidon aikana sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttävien diabetespotilaiden verensokeripitoisuutta pitää seurata tarkoin ACE:n estäjää sisältävän lääkeshoidon, kuten Stapressial-hoidon, ensimmäisinä hoitokuukausina (ks. kohta 4.5).

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Stapressial-hoidossa pitää olla varovainen. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III ja IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa keuhkoedeeman raportoitu ilmaantuvuus oli amlodipiinihoitoa saaneessa ryhmässä suurempi kuin lumeryhmässä (ks. kohta 5.1). Kalsiumkanavan salpaajia, kuten amlodipiinia, sisältävien lääkkeiden käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, koska tällöin saattaa myöhemmin olla suurempi sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuoleman riski.

Hypotensio

ACE:n estäjät, kuten perindopriili voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Potilailla, joilla on komplisoimaton hypertensio, havaitaan oireista verenpaineen laskua harvoin. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on diureettilääkityksestä, suolarajoituksesta, dialyysistä, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajaus tai joilla on vaikea reniiniiriippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista verenpaineen laskua on havaittu potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti siihen liittyvä munuaisten vajaatoiminta. Oireisen verenpaineen laskun esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja jotka käyttävät suuria annoksia ns. loop-diureetteja ja joilla on hyponatremia tai toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. Hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin ja annos tulee säätää huolellisesti, jos potilaalla on alttius oireiseen matalaan verenpaineeseen (ks. kohta 4.8). Annos tulee säätää huolellisesti ja hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin myös, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai

aivoverenkiertosairus, sillä voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön.

Jos verenpaine laskee liian alas, potilas pitää asettaa selälleen makaamaan. Tarvittaessa tulee antaa natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuosta laskimoon. Tilapäinen verenpaineen aleneminen ei ole hoidon jatkamisen este, sillä hoitoa voidaan yleensä jatkaa normaalisti, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden lisääntyttyä.

Joillakin potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja normaali tai matala verenpaine, perindopriili voi laskea verenpainetta entisestään. Tämä on ennakoitavissa oleva vaikutus, eikä hoidon keskeyttämiseen ole yleensä syytä. Jos matala verenpaine muuttuu oireiseksi, Stapressial-annosta tulee alentaa tai hoito keskeyttää.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma

Samoin kuin muidenkin ACE:n estäjiä, esim. perindopriilia, sisältävien valmisteiden käytössä, myös Stapressial-valmisteen käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on mitraaliläpän ahtauma tai merkittävä aorttastenoosi, joka ei ole vaikea-asteinen. Stapressial-valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vasemman kammion vaikea-asteinen ulosvirtauseste (ks. kohta 4.3).

Munuaisensiirto

Perindopriilarginiinin käytöstä potilaille, joille on lähiaikoina tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

Renovaskulaarinen hypertensio

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, jos ACE:n estäjillä hoidetaan potilaita, joilla on ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa on vain lieviä muutoksia seerumin kreatiniinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta

Stapressial-valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on ≥ 60 ml/min, mutta se ei sovi potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min (keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta). Näiden potilaiden annostus suositellaan titraamaan yksilöllisesti vaikuttavia aineita sisältäviä erillisiä valmisteita käyttämällä. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden rutiiniseurantaan kuuluu kalium ja kreatiniinipitoisuuksien seuranta (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta, ACE:n estäjähoidon, esim. perindopriilihoidon, aloittamisesta johtuva matala verenpaine saattaa vielä edelleen huonontaa munuaisten toimintaa. Tällaisissa tapauksissa on raportoitu äkillistä munuaisten vajaatoimintaa, joka on yleensä ollut ohimenevää.

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ahtauma molemmissa munuaisvaltimoissa tai joilla on vain toinen munuaisten jäljellä ja ahtauma sen munuaisvaltimossa, on esiintynyt veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua. Tilanne palautuu yleensä normaaliksi hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erityisen todennäköistä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio, on olemassa vaikea-asteisen hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan vaara.

Eräille korkeasta verenpaineesta kärsiville potilaille, joilla ei ole aiempaa munuaisvaltimotautia, on kehittynyt veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua, mikä on yleensä ollut lievää ja korjautuvaa, varsinkin jos perindopriilia on annettu samanaikaisesti diureetin kanssa. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Diureetti- ja/tai Stapressial-hoidon annoksen pienentäminen ja/tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat voivat käyttää amlodipiinia normaaliannoksina. Plasman amlodipiinipitoisuuden muutokset eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysissä.

Stapressial-yhdistelmävalmisteen vaikutusta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Stapressial-annosten pitää noudattaa valmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden annostussuosituksia.

Hemodialyysipotilaat

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu ilmenneen ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille, joita on dialysoitu nopeavirtauskalvoilla. Näissä tapauksissa on harkittava toisenlaisen dialyysikalvon tai toisentyypisen verenpainelääkkeen käyttöä.

Yliherkkyys/angioedeema

Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielimen ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriilia, saaneille potilaille (ks. kohta 4.8). Näitä voi ilmetä missä hoidon vaiheessa tahansa. Tällaisissa tapauksissa Stapressial-hoito on lopetettava välittömästi, ja aloitettava potilaan tilan seuranta, jota on jatkettava siihen saakka, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Tapauksissa, joissa turvotus on rajoittunut kasvojen ja huulten alueelle, oireet häviävät tavallisesti ilman hoitoa. Antihistamiineja voidaan kuitenkin antaa oireiden lievittämiseksi.

Kurkunpään turvotukseen liittyvä angioedeema voi johtaa kuolemaan. Kun turvotukseen liittyy kielen, äänielimen tai kurkunpään turvotus, joka voi aiheuttaa ilmasteiden tukkeutumisen, tulee hätätoimenpiteisiin ryhtyä välittömästi. Näitä voivat olla adrenaliinin antaminen ja/tai potilaan hengitysteiden avoimena pitäminen. Potilasta tulisi seurata huolellisesti siihen saakka, kunnes kaikki oireet ovat täysin hävinneet pysyvästi.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa muutoin kuin ACE:n estäjien yhteydessä, angioedeeman riski Stapressial-hoidon yhteydessä on suurentunut (ks. kohta 4.3).

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla esiintyi vatsakipua (pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa tai niitä ilman); joissakin tapauksissa tilaa ei edeltänyt kasvojen angioedeema, ja C-1-esteraasipitoisuudet olivat normaaleja. Angioedeema todettiin tutkimusmenetelmillä, kuten vatsa-alueen TT-kuvaus tai ultraäänitutkimus, tai kirurgian yhteydessä, ja oireet hävisivät kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Suoliston angioedeema tulisi sisällyttää Stapressial-valmisteella hoidetun potilaan vatsakivun erotusdiagnosiin.

Perindopriilin käyttö yhdistelmänä sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoidon sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella lopetetaan, perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). ACE:n estäjien samanaikainen käyttö NEP:n estäjien (esim. rasekadotriili), mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) ja gliptiinien (esim. linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) kanssa voi johtaa tavanomaista suurempaan angioedeeman riskiin (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, vildagliptiinin) käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin (low-density lipoproteins) yhteydessä

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin (low-density lipoproteins) aikana on harvoin raportoitu esiintyneen hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä hoito ACE:n estäjällä väliaikaisesti ennen jokaista afereesia.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon yhteydessä:

ACE:n estäjähoidon, kuten Stapressial-hoidon, aikana siedätyshoitoa (esim. pistäisen myrkky) saaneilla potilailla on esiintynyt anafylaktoidisia reaktioita. Näillä samoilla potilailla vältettiin yliherkkyysreaktioilta, kun hoito ACE:n estäjällä keskeytettiin väliaikaisesti, mutta reaktiot ilmaantuivat uudestaan tapauksissa, joissa hoito lääkeaineella aloitettiin vahingossa uudelleen.

Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu esiintyvän potilaissa, jotka ovat saaneet ACE:n estäjähoitoa. Neutropeniaa esiintyy harvoin potilaissa, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita komplisoivia tekijöitä. Stapressial-valmistetta tulisi käyttää erittäin varoen potilaille, joilla on sidekudostautiin liittyvä verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito, allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito tai jokin näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, varsinkin jos potilaalla on jo

aikaisemmin diagnosoitu munuaisten vajaatoiminta. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakava infektio, joihin voimakaskaan antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos Stapressial-valmistetta käytetään tällaisten potilaiden hoitoon, olisi suositeltavaa seurata säännöllisesti veren valkosolujen määrää ja potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan lääkärille, jos merkkejä infektiosta esiintyy (kuten kurkkukipu, kuume).

Rotu

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa yleisemmin mustaihoisille kuin muille potilaille.

Kuten muidenkin ACE:n estäjien, Stapressial-valmisteen sisältämän perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisiin potilaisiin kuin muihin. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihoisilla verenpainepotilailla.

Yskä

Yskää on raportoitu ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Yskä on tyypillisesti kuivaa ja jatkuvaa, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttaman yskän mahdollisuus on syytä huomioida Stapressial-hoitoa saavilla potilailla osana yskän erotusdiagnoosia.

Leikkaus/anestesia

Potilaissa, joille tehdään suuri leikkaus tai jotka nukutetaan verenpainetta alentavalla anestesia-aineella, Stapressial voi estää reniinin kompensoivan vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Hoito tulisi lopettaa yhtä päivää ennen leikkausta. Jos hypotensiota esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata nestelisyksellä.

Hyperkalemia

Joillekin potilaille on tullut seerumin kaliumpitoisuuden nousua ACE:n estäjähoiton aikana, mukaan lukien perindopriilihoito. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, sillä ne estävät aldosteronin vapautumista. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, heikentyvä munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö, tai seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen liittyvien lääkeaineiden (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli) ja etenkin aldosteronin estäjien tai angiotensiinireseptorien salpaajien käyttö. Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorien salpaajien käytössä ACE:n estäjiä saaville potilaille pitää olla varovainen, ja kaliumin pitoisuutta seerumissa ja munuaisten toimintaa pitää seurata. Mikäli Stapressial-valmisteen ja edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, niiden käytössä on oltava varovainen ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin (ks. kohta 4.5).

Käyttö yhdistelmänä litiumin kanssa

Litiumin ja perindopriilia sisältävien lääkkeiden, kuten Stapressial-valmisteen, yhdistelmäkäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5)

Renini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Primaari aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaari hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniini-angiotensiinialdosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpaineelääkityksestä. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Apuaineet

Koska tabletit sisältävät laktoosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai täydellinen laktaasinpuutos, ei pidä käyttää Stapressial-valmistetta.

Natriummäärä

Stapressial sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Stapressial-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkkeiden kanssa, mutta atorvastatiinia, perindopriilia ja amlodipiinia on tutkittu erikseen. Näiden tutkimusten tulokset esitetään jäljempänä.

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Hoidon sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Kaliumpitoisuus seerumissa pysyy tavallisesti normaaliarvoissa, mutta joillakin potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa Stapressial-hoidon aikana. Eräät lääkeaineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi ja kotrimoksatsoli (trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmä), sillä trimetopriimin tiedetään vaikuttavan amiloridin tavoin kaliumia säästävänä diureettina. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa. Näin ollen Stapressial-valmisteen käyttöä yhdistelmänä edellä mainittujen lääkkeiden kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, näiden käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
Perindopriili	Aliskireeni	Stapressial-valmisteen ja aliskireenin samanaikainen käyttö diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 60 ml/min/1,73m ²) sairastaville potilaille on vasta-aiheista, koska siihen liittyy hyperkalemiaa, munuaisten toiminnan heikkenemistä sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden lisääntymistä.

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
	Kehonulkoiset hoidot	Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.
Atorvastatiini	Glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmä	Samanaikainen hoito Stapressial-valmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen myopatariskin vuoksi.

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
Atorvastatiini	Voimakkaat CYP3A4:n estäjät	<p>Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) -entsyymillä ja on maksan kuljettajaentsyymien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) kuljettajaproteiinin substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on myös tunnistettu effluksikuljettajaproteiinien P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta (ks. kohta 5.2). CYP3A4-entsyymiä tai kuljettajaproteiineja estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuutta ja lisätä myopatian riskiä. Tätä riskiä voi lisätä myös atorvastatiinin käyttö samanaikaisesti muiden sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka saattavat aiheuttaa myopatiaa, kuten fibriinihappojohdannaisien ja etsetimibin kanssa (ks. kohta 4.4).</p> <p>Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien on osoitettu johtavan merkittävästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuuksiin. Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, jotkut C-hepatiitin hoitoon käytettävät viruslääkkeet (esim. elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmä) ja HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, jne.) samanaikaista antoa Stapressial-valmisteen kanssa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos näiden lääkkeiden ja Stapressial-valmisteen samanaikaista antoa ei voida välttää, on harkittava pienemmän atorvastatiiniannoksen sisältävän Stapressial-valmisteen käyttöä ja potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. taulukko 1).</p>
Perindopriili	Aliskireeni	Stapressial-valmisteen ja aliskireenin samanaikaista käyttöä ei suositella myöskään niille potilaille, joilla ei ole diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa.

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
	ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikainen käyttö	Kirjallisuusraporttien mukaan potilailla, joilla on todettu ateroskleroottinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinten vaurioita, ACE:n estäjän, kuten Stapressial-valmisteen sisältämän perindopriilin, ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi liian matalan verenpaineen, pyörtymisen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) riski yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen käyttöön verrattuna. Kaksoissalpaus (esimerkiksi yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) on rajattava yksilöllisesti määritettyihin tapauksiin, ja munuaistoimintaa, kaliumpitoisuuksia ja verenpainetta on seurattava tarkkaan.
	Estramustiini	Lisääntyneiden hättävien vaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman, riski.
	Litium	ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu reversiibeliä seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Stapressial-valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin litiumtasoa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).
	Kaliumia säästävät diureetit (esim. triamtereeni, amiloridi, eplerenoni, spironolaktoni), kaliumsuolat	Näiden lääkkeiden tiedetään aiheuttavan hyperkalemiaa (mahdollisesti kuolemaan johtavaa), etenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkaleemiset vaikutukset). Stapressial-valmisteen käyttöä yhdistelmänä näiden lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos samanaikainen käyttö on tästä huolimatta aiheellista, niiden käytössä pitää olla varovainen ja seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuutta pitää seurata tiheästi väliajoin.
Amlodipiini	Dantroleeni (infusiona)	Eläimillä havaittiin verapamiilin ja laskimoon annetun dantroleenin annon jälkeen kuolemaan johtanutta kammiovärinää ja sydän- ja verisuoniperäistä kollapsia, joihin liittyi hyperkalemiaa. Hyperkalemiaariskin vuoksi suositellaan, että kalsiumkanavan salpaajia sisältävien lääkkeiden, kuten Stapressial-valmisteen, samanaikaista käyttöä vältetään, jos potilaalla on alttiutta pahanlaatuisen hypertermian ilmaantumiselle sekä pahanlaatuisen hypertermian hoidon yhteydessä.
Atorvastatiini/ amlodipiini	Greippihedelmä tai greippimehu	Atorvastatiinin ja runsaiden greippimehumäärien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. taulukko 1). Amlodipiinia sisältävän Stapressial-valmisteen käytön aikana suositella välttämään greippihedelmien syömistä ja greippimehun juomista, koska biologinen hyötyosuus saattaa joillakin potilailla suurentua ja johtaa siten verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumiseen.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
Atorvastatiini	Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät	Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (esim. erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili ja flukonatsoli) voivat suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 1). Kun erytromysiiniä käytettiin samanaikaisesti statiinien kanssa, todettiin lisääntyneitä myopatian riskiä. Yhteisvaikutustutkimuksia amiodaronin ja verapamiilin vaikutuksista atorvastatiiniin ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamiilin tiedetään estävän CYP3A4:n aktiivisuutta ja niiden samanaikainen anto atorvastatiiniin kanssa voi johtaa suurentuneeseen atorvastatiiniannostukseen. Siksi on harkittava pienemmän atorvastatiiniannoksen sisältävän Stapsessial-valmisteen käyttöä, ja potilaan asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa. Asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan estäjähoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen.
	CYP3A4:n indusooijat	Sytokromi P450 3A:n indusoojien (esim. efavirensi, rifampisiini, mäkikuisma) ja atorvastatiiniin samanaikainen anto voi pienentää atorvastatiinipitoisuuksia plasmassa vaihtelevasti (ks. taulukko 1). Rifampisiinilla on kaksinainen yhteisvaikutusmekanismi (se toisaalta indusoi sytokromi P450 3A:ta, toisaalta estää heptosyyttien OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiinia). Tästä syystä on suositeltavaa antaa Stapsessial ja rifampisiini samanaikaisesti, sillä kun atorvastatiini on annettu viivästyneesti rifampisiinin jälkeen, plasman atorvastatiinipitoisuus on pienentynyt merkittävästi. Rifampisiinin vaikutusta atorvastatiinipitoisuuksiin heptosyyteissä ei kuitenkaan tunneta ja jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, lääkityksen tehoa tulisi seurata huolellisesti.
	Digoksiini	Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg:n atorvastatiiniannosten samanaikainen anto suurensi plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuuksia hieman (ks. taulukko 2). Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.
	Etsetimibi	Pelkän etsetimibin käyttöön on liittynyt lihastapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyysi. Siksi tällaisten tapahtumien riski voi suurentua, kun etsetimibiä ja Stapsessial-valmistetta käytetään samanaikaisesti. Näille potilaille suositellaan asianmukaista kliinistä seuranta.
	Fusidiinihappo	Systeemisesti käytettävän fusidiinihapon ja statiinien samanaikainen käyttö saattaa lisätä myopatian, mukaan lukien rabdomyolyysin, riskiä. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismeja (farmakodynaaminen vai farmakokineettinen vai kumpikin) ei vielä tunneta. Tätä yhdistelmää käyttäneillä potilailla on raportoitu rabdomyolyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia). Jos hoito systeemisesti käytettävällä fusidiinihapolla on välttämätön, Stapsessial-hoito pitää keskeyttää fusidiinihappohoidon koko keston ajaksi (ks. kohta 4.4).

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
	Gemfibrotsiili/ fibriinihappojohdannaiset	Pelkkien fibraattien käyttöön on toisinaan liittynyt lihastapahtumia, mukaan lukien raskauden raskautta (ks. taulukko 1). Tapahtumien riski voi suurentua, jos fibriinihappojohdannaisia ja atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilaalle on käytettävä matalimman tehokkaan atorvastatiiniannoksen sisältävää Stapsessial-valmistetta, jolla hoitotavoite voidaan saavuttaa ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).
	Kuljettajien estäjät	Kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini, letermoviiri) voivat suurentaa systeemistä atorvastatiinialtistusta (ks. taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinien estämisen vaikutuksia atorvastatiinipitoisuuksiin hepatosyyteissä ei tunneta. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, annoksen pienentämistä ja potilaan kliinistä seurantaan vaikutuksen havaitsemiseksi suositellaan. Stapsessial-tablettien käyttöä ei suositella, jos potilas käyttää samanaikaisesti letermoviiria ja siklosporiinia (ks. kohta 4.4).
	Varfariini	Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat jatkuvaa varfariinilääkitystä, 80 mg:n atorvastatiiniannos kerran vuorokaudessa varfariinin kanssa aiheutti protrombiiniajan pienen, noin 1,7 sekunnin, lyhentymisen hoidon 4 ensimmäisen päivän aikana. Arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa atorvastatiinihoidon aloittamisesta. Vaikka veren hyytymiseen liittyviä, kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu vain hyvin harvinaisissa tapauksissa, protrombiiniaika on määritettävä. kumariiniantikoagulanttilääkitystä saavalle potilaalle ennen Stapsessial-hoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuaikana, jotta voidaan varmistua ettei protrombiiniajassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on saavutettu, voidaan protrombiiniajan määrittämisessä siirtyä samantyyppisiin määritysväleihin kuin kumariiniantikoagulanttilääkitystä saaville potilaille yleensä suositellaan. Jos Stapsessial-valmisteen sisältämän atorvastatiinin annostusta muutetaan tai hoito lopetetaan, on sama käytäntö toistettava. Atorvastatiinihoitoon ei ole liittynyt verenvuotoa tai muutoksia protrombiiniajassa sellaisilla potilailla, jotka eivät saa antikoagulanttilääkitystä.
Perindopriili	Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)	Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ACE:n estäjän ja diabeteslääkkeiden (insuliinin, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen käyttö voi lisätä verensokeria alentavaa vaikutusta, johon liittyy hypoglykemian riski. Tämä ilmiö vaikuttaa olevan todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Verensokeripitoisuutta pitää seurata tarkasti ensimmäisen hoitokuukauden aikana.
	Baklofeeni	Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntyminen. Verenpainetta on tarkkailtava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.
	Non-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet	Kun ACE:n estäjä käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden (kuten asetyylisalisyylihappo tulehdusta

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
	(NSAID) (mukaan lukien asetyylisalisyylihappoa ≥ 3 g/vrk)	ehkäisevillä annoksilla, COX-2:n estäjät ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet) kanssa, voi niiden verenpainetta laskeva vaikutus heikentyä. ACE:n estäjien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mikä voi ilmetä munuaisten akuuttina vajaatoimintana ja seerumin kaliumpitoisuuden nousuna erityisesti potilailla, joilla on jo aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Stappressial- valmisteen ja NSAID-lääkkeiden yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä tulisi huolehtia, ja munuaisten toiminnan seuranta tulisi harkita samanaikaisen hoidon aloituksen jälkeen ja säännöllisesti hoidon aikana.
Amlodipiini	CYP3A4:n estäjät	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasasin estäjät, atsolisieniläkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa saattaa suurentaa huomattavasti altistusta amlodipiinille. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliiniset vaikutukset saattavat olla iäkkäillä selkeämmät. Kliininen seuranta ja annoksen säätäminen saattavat siksi olla tarpeen. Klaritromysiiniä ja amlodipiinia samanaikaisesti käytävillä potilailla on lisääntynyt hypotension riski. Potilasta suositellaan seuraamaan tarkoin, jos amlodipiinia käytetään yhdessä klaritromysiinin kanssa.
	CYP3A4:n induktorit	Tunnettujen CYP3A4:n induktorien samanaikaisessa käytössä amlodipiinin pitoisuus plasmassa voi vaihdella. Verenpainetta pitää sen vuoksi seurata ja annoksen säätämistä harkita sekä samanaikaisen hoidon aikana että sen jälkeen, etenkin jos käytetään voimakkaita CYP3A4:n induktoreja (esim. rifampisiinia, mäkikuismaa [<i>Hypericum perforatum</i>]).

Samanaikainen käyttö, joka on huomioitava

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
Atorvastatiini	Kolkisiini	Vaikka atorvastatiinin ja kolkisiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, myopatiatapauksia on raportoitu, kun atorvastatiinia on annettu yhdessä kolkisiinin kanssa. Siksi on noudatettava varovaisuutta määrättäessä atorvastatiinia yhdessä kolkisiinin kanssa.
	Kolestipoli	Kun atorvastatiinin kanssa annettiin samanaikaisesti kolestipolia, atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (noin 25 %). Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat, kun atorvastatiinia ja kolestipolia annettiin samanaikaisesti kuin annettaessa jompaakumpaa lääkevalmistetta yksinään.
	Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet	Suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen ja atorvastatiinin samanaikainen käyttö suurensi noretisteroni- ja etinyliestradiolipitoisuuksia plasmassa (ks. taulukko 2).
Perindopriili	Sympatomimeetit	Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.
	Trisykliset masennuslääkkeet/antipsyko	Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten antidepressanttien ja antipsykoottisten aineiden samanaikainen käyttö ACE:n

	ottiset lääkkeet/anestesia-aineet	estäjien kanssa voi alentaa verenpainetta edelleen (ks. kohta 4.4).
	Kulta	Nitroidisia reaktioita (oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat hoitoa kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, mukaan lukien perindopriilia.
Amlodipiini	Digoksiini, atorvastatiini tai varfariini	Amlodipiini ei vaikuttanut kliinissä yhteisvaikutustutkimuksissa atorvastatiinin, digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan.
	Takrolimuusi	Takrolimuusin samanaikaisessa käytössä amlodipiinin kanssa on veren takrolimuusipitoisuuksien suurentumisen riski. Jotta takrolimuusin toksisuus voidaan välttää, takrolimuusihoitoa saavan potilaan amlodipiinin käyttö edellyttää veren takrolimuusipitoisuuksien seuranta ja takrolimuusiannoksen muuttamista, jos se on tarkoituksenmukaista.
	mTOR:in (Mechanistic Target of Rapamycin) estäjät	mTOR:in estäjät, kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi, ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. mTOR:in estäjien samanaikaisessa käytössä amlodipiini saattaa lisätä altistusta mTOR:in estäjille.
	Siklosporiini	Siklosporiinilla ja amlodipiinilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia terveillä vapaaehtoisilla eikä muissa potilasjoukoissa, lukuun ottamatta munuaisensiirtopotilaita, joilla havaittiin siklosporiinin pienimpien pitoisuuksien vaihtelevaa suurenemista (keskimäärin 0–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaisensiirtopotilaiden siklosporiinipitoisuuksien seuraamista pitää harkita. Siklosporiiniannosta pitää tarvittaessa pienentää.
Perindopriili/ amlodipiini	Verenpainetta laskevat ja verisuonia laajentavat lääkkeet	Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä Stapressial-valmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin, muiden nitraattien tai muiden verisuonia laajentavien valmisteiden käyttö voi alentaa verenpainetta edelleen.

Taulukko 1. Samanaikaisesti annettujen lääkkeiden vaikutus atorvastatiinin farmakokinetiikkaan

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos	AUC-arvojen suhde ^{&}	Kliininen suositus [#]
Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk /ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 8 vrk (päivät 14–21)	40 mg päivänä 1, 10 mg päivänä 20	9,4	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, atorvastatiiniannos ei saa ylittää 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seuranta
Telapreviiri 750 mg, 8 tunnin välein, 10 vrk ajan	20 mg kerta-annos	7,9	
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	8,7	
Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	20 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	5,9	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 20 mg, potilaille suositellaan kliinistä seuranta
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	80 mg x 1/vrk, 8 vrk ajan	4,5	

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos	AUC-arvojen suhde ^{&}	Kliininen suositus [#]
Sakinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri (300 mg x 2/vrk päivästä 5–7 alkaen, lisätty 400 mg:aan x 2/vrk päivänä 8), päivinä 4–18, 30 minuuttia atorvastatiinin annon jälkeen	40 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	3,9	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 40 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa
Darunaviiri 300 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	3,4	
Itrakonatsoli 200 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	40 mg kerta-annos	3,3	
Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk/ ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	2,5	
Fosamprenaviiri 1400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	2,3	
Letemoviiri 480 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan	20 mg kerta-annos	3,29	Samanaikaisessa käytössä letemoviirin kanssa atorvastatiiniannos saa olla enintään 20 mg/vrk.
Nelfinaviiri 1250 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	1,74 [^]	Ei erityistä suositusta
Greippimehu 240 ml x 1/vrk*	40 mg kerta-annos	1,37	Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella
Diltiatseemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,51	Diltiatseemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa
Erytromysiini 500 mg x 4/vrk, 7 vrk ajan	10 mg kerta-annos	1,33	Näille potilaille suositellaan pienempää enimmäisannosta ja kliinistä seurantaa
Amlodipiini 10 mg, kerta-annos	80 mg kerta-annos	1,18	Ei erityistä suositusta
Simetidiini 300 mg x 4/vrk, 2 vkon ajan	10 mg x 1/vrk, 2 viikon ajan	1,00	Ei erityistä suositusta
Kolestipoli 10 g 2x/vrk, 24 viikkoa	40 mg 1x/vrk 8 viikon ajan	0,74**	Ei erityistä suositusta
Magnesium- ja alumiinihydroksidia sisältävä antasidisuspensio, 30 ml x 4/vrk, 17 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	0,66	Ei erityistä suositusta
Efavirensi 600 mg x 1/vrk, 14 vrk ajan	10 mg 3 vrk ajan	0,59	Ei erityistä suositusta
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan (samanaikaisesti)	40 mg kerta-annos	1,12	Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, atorvastatiinin samanaikaista antoa rifampisiin kanssa ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 5 vrk ajan (erikseen annettuna)	40 mg kerta-annos	0,20	
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,35	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa
Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,03	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa
Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	2,3	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa. Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen bosepreviirihoidon kanssa.

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos	AUC-arvojen suhde ^{&}	Kliininen suositus [#]
Glekapreviiri 400 mg x 1/vrk + pibrentasviiri 120 mg x 1/vrk, 7 vrk:n ajan	10 mg x 1/vrk 7 vrk:n ajan	8,3	Samanaikainen käyttö glekapreviiria tai pibrentasviiria sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Elbasviiri 50 mg x 1/vrk + gratsopreviiri 200 mg x 1/vrk, 13 vrk:n ajan	10 mg:n kerta-annos	1,95	Kun atorvastatiinia annetaan samanaikaisesti elbasviiria ja gratsopreviiria sisältävien valmisteiden kanssa, atorvastatiinin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa.

Suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”

[&] X-kertainen muutos kuvaa yksinkertaista suhdetta yhdistelmäkäytön ja pelkän atorvastatiinin käytön välillä (esim. 1-kertainen = ei muutosta). %-muutos kuvaa prosentuaalista eroa pelkkään atorvastatiiniin (esim. 0 % = ei muutosta).

[#] Kliininen merkitys, ks. kohta 4.4 ja 4.5.

* Sisältää yhden tai useamman komponentin, jotka estävät CYP3A4:ää ja voivat suurentaa sellaisten lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n vaikutuksesta. Yhden 240 ml:n suuruisen greippimehulasillisen nauttiminen pienensi myös aktiivisen ortohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4 %. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 l/vrk 5 päivän ajan) suurensivat atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiinin ja metaboliittien) AUC-arvon 1,3-kertaiseksi.

**Suhde perustuu 8–16 tuntia annoksen jälkeen otettuun kerta-annokseen

[^] Atorvastatiiniekvivalentin kokonaisaktiivisuus

Taulukko 2. Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Atorvastatiini lääkeannos	Samanaikaisesti annettu lääke		
	Lääke/annos (mg)	AUC-arvojen suhde ^{&}	Kliininen suositus
80 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan	Digoksiini 0,25 mg x 1/vrk, 20 vrk ajan	1,15	Digoksiinia saavia potilaita on seurattava asianmukaisesti
40 mg x 1/vrk, 22 vrk ajan	Suun kautta otettava ehkäisyvalmiste x 1/vrk, 2 kk ajan - noretisteroni 1 mg - etinyyliestradioli 35 mikrog	1,28 1,19	Ei erityistä suositusta
80 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	*Fenatsoni 600 mg kerta-annos	1,03	Ei erityistä suositusta
10 mg kerta-annos	Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	1,08	Ei erityistä suositusta
10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	Fosamprenaviiri 1400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	0,73	Ei erityistä suositusta
10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	0,99	Ei erityistä suositusta

Suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”

[&] %-muutos kuvaa prosentuaalista eroa verrattuna pelkkään atorvastatiiniin (esim. 0 % = ei muutosta)

* Toistuvasti otetut atorvastatiini- ja fenatsoniannokset vaikuttivat tuskin ollenkaan tai niillä ei ollut mitattavissa olevaa vaikutusta fenatsonipuhdistumaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Stapressial on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Stapressial-hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

Raskaus

Atorvastatiini

Valmisteen turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole osoitettu. Kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia atorvastatiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. Harvinaisia ilmoituksia synnynnäisistä

epämuodostumista on vastaanotettu, kun sikiö oli altistunut HMG-CoA-reduktaasin estäjille kohdussa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Äidin atorvastatiinihoito saattaa pienentää sikiön mevalonaattitasoja. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosin kehittyminen on pitkäaikainen prosessi. Lipidihoidon keskeyttämisen raskauden ajaksi ei pitäisi normaalisti vaikuttaa juuri lainkaan primaariseen hyperkolesterolemiaan liittyvään pitkän aikavälin riskiin.

Näistä syistä atorvastatiinia ei pidä käyttää raskaana oleville tai raskaaksi tuloa yrittäville naisille tai jos nainen epäilee olevansa raskaana. Atorvastatiinihoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei nainen ole raskaana (ks. kohta 4.3).

Perindopriili

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella. ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumisen riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Amlodipiini

Amlodipiinin turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole tutkittu. Eläinkokeissa havaittiin suurten annosten yhteydessä reproduktiotoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Atorvastatiini

Ei tiedetä, erittyvätkö atorvastatiini tai sen metaboliitit rintamaitoon. Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin niiden pitoisuudet maidossa (ks. kohta 5.3). Vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi atorvastatiinia käyttävät naiset eivät saa imettää (ks. kohta 4.3). Atorvastatiinin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Perindopriili

Koska ei ole olemassa tietoa perindopriilin käytöstä imetyksen aikana, perindopriilin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosenä syntyneiden rintaruokintaa

Amlodipiini

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saamaksi osuudeksi äidin annoksesta on arvioitu 3–7 %:n kvartiiliväli, enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväisiin ei tunneta.

Hedelmällisyys

Atorvastatiini

Eläinkokeissa atorvastatiinilla ei todettu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

Perindopriili

Vaikutusta lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen ei ollut.

Amlodipiini

Ohimeneviä biokemiallisia muutoksia siittiöiden päässä on raportoitu muutamalla kalsiumkanavan salpaajaa käyttäneellä potilaalla. Kliiniset tiedot amlodipiinin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ovat

riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Stapressial-valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

- Atorvastatiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.
- Perindopriili ei heikennä ajokykyä tai kykyä käyttää koneita. Joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä yksittäisiä matalaan verenpaineeseen liittyviä oireita, erityisesti hoidon alussa tai jos samanaikaisesti käytetään toista verenpainetta alentavaa lääkettä.
- Amlodipiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla esiintyy heitehuimausta, päänsärkyä, uupumusta tai pahoinvointia, reaktiokyky saattaa olla heikentynyt.

Tämän seurauksena Stapressial-valmistetta käyttävien potilaiden ajokyky tai kyky käyttää koneita voi olla heikentynyt. Varovaisuutta suositellaan etenkin hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiilin tiivistelmä

Erillisten atorvastatiini-, perindopriili- ja amlodipiinivalmisteiden käytössä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat nasofaryngiitti, yliherkkyys, hyperglykemia, päänsärky, nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto, ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, pahoinvointi, ripuli, suolentoiminnan muutos, lihassärky, nivelsärky, raajakipu, lihasspasmit, nivelten turpoaminen, nilkkojen turpoaminen, selkäkipu, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus, uneliaisuus, heitehuimaus, sydämentykytys, kasvojen ja kaulan punoitus, vatsakipu, turvotus, uupumus, parestesiat, näkökyvyn heikentyminen, kahtena näkeminen, tinnitus, kiertoahuimaus (vertigo), hypotensio, yskä, hengenahdistus, oksentelu, makuaistin häiriöt, ihottuma, kutina, astenia.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu atorvastatiinia, perindopriilia, amlodipiinia tai näitä erillisinä valmisteina käyttäneillä potilailla hoidon aikana. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän perusteella ja esitetty niiden esiintyvyyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Atorvastatiini	Perindopriili	Amlodipiini
Infektiot	Nasofaryngiitti	Yleinen	-	-
	Nuha	-	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Trombosytopenia	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Leukopenia/neutropenia	-	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Eosinofilia	-	Melko harvinainen*	-
	Agranulosytoosi tai pansytopenia	-	Hyvin harvinainen	-
	Hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH:n puutos	-	Hyvin harvinainen	-
Immuuni-järjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen	-	Hyvin harvinainen
	Anafylaksia	Hyvin harvinainen	-	-
Umpieritys	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	-	Harvinainen	-

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Atorvastatiini	Perindopriili	Amlodipiini
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hyperglykemia	Yleinen	-	Hyvin harvinainen
	Hypoglykemia	Melko harvinainen	Melko harvinainen*	-
	Hyponatremia	-	Melko harvinainen*	-
	Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)	-	Melko harvinainen*	-
	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen	-	-
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Melko harvinainen	-	Melko harvinainen
	Mielialan muutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien)	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Unihäiriöt		Melko harvinainen	-
	Masennus	-	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
	Painajaiset	Melko harvinainen	-	-
	Sekavuustila	-	Hyvin harvinainen	Harvinainen
Hermosto	Uneliaisuus	-	Melko harvinainen*	Yleinen
	Heitehuimaus	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Vapina	-	-	Melko harvinainen
	Makuaistin häiriöt	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Synkopee	-	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
	Hypestesia	Melko harvinainen	-	Melko harvinainen
	Parestesiat	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Hypertonia	-	-	Hyvin harvinainen
	Raajojen neuropatia	Harvinainen	-	Hyvin harvinainen
	Suuren riskin potilailla liian matalasta verenpaineesta mahdollisesti aiheutuva aivohalvaus (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen	-
	Muistamattomuus	Melko harvinainen	-	-
	Ekstrapyramidaalihäiriö (ekstrapyramidaalioireyhtymä)	-	-	Tuntematon
Silmät	Näkökyvyn heikkeneminen	Harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Kahtena näkeminen	-	-	Yleinen
	Näön sumeneminen	Melko harvinainen	-	-
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Kiertohuimaus (vertigo)	-	Yleinen	-
	Kuulon menetys	Hyvin harvinainen	-	-
Sydän	Suuren riskin potilailla liian matalasta verenpaineesta aiheutuva sydäninfarkti (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Angina pectoris (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen	-
	Sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)	-	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Takykardia	-	Melko harvinainen*	-
	Sydämentykytys	-	Melko harvinainen*	Yleinen

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Atorvastatiini	Perindopriili	Amlodipiini
Verisuonisto	Hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset)	-	Yleinen	Melko harvinainen
	Vaskuliitti	-	Melko harvinainen*	Hyvin harvinainen
	Kasvojen ja kaulan punoitus	-	Harvinainen*	Yleinen
	Raynaud'n oireyhtymä		Tuntematon	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nielun ja kurkunpään kipu	Yleinen	-	-
	Nenäverenvuoto	Yleinen	-	-
	Yskä	-	Yleinen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	-	Yleinen	Yleinen
	Bronkospasmi	-	Melko harvinainen	-
	Eosinofiilinen keuhkokuume	-	Hyvin harvinainen	-
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Ylä- ja alavatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Dyspepsia	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Ripuli	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Ummetus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Suun kuivuminen	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Haimatulehdus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Gastriitti	-	-	Hyvin harvinainen
	Ienhyperplasia	-	-	Hyvin harvinainen
	Suolentoiminnan muutos	-	-	Yleinen
	Röyhtäily	Melko harvinainen	-	-
	Ilmavaivat	Yleinen	-	-
Maksa ja sappi	Joko sytolyttinen tai kolestaattinen hepatiitti (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Ikterus	-	-	Hyvin harvinainen
	Kolestaasi	Harvinainen	-	-
	Maksan vajaatoiminta	Hyvin harvinainen	-	-
Iho ja ihonalainen kudosis	Ihottuma	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Kutina	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Purppura	-	-	Melko harvinainen
	Ihon värimuutos	-	-	Melko harvinainen
	Liikahikoilu	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Eksanteema	-	-	Melko harvinainen
	Alopesia	Melko harvinainen	-	Melko harvinainen
	Angioedeema (ks. kohta 4.4)	Harvinainen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
	Eksfoliativinen dermatiitti	-	-	Hyvin harvinainen
	Pemfigoidi	-	Melko harvinainen*	-
	Psoriaasin paheneminen	-	Harvinainen*	-
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Harvinainen	-	Hyvin harvinainen
	Valoyliherkkyysreaktio	-	Melko harvinainen*	Hyvin harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Harvinainen	-	Tuntematon
Erythema multiforme	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelten turpoaminen	Yleinen	-	-
	Nilkkojen turpoaminen	-	-	Yleinen
	Raajakipu	Yleinen	-	-
	Nivelsärky	Yleinen	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
	Lihasspasmit	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Lihassärky	Yleinen	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
	Selkäkipu	Yleinen	-	Melko harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Atorvastatiini	Perindopriili	Amlodipiini
	Niskakipu	Melko harvinainen	-	-
	Lihasten väsymys	Melko harvinainen	-	-
	Myopatia	Harvinainen	-	-
	Myosiitti	Harvinainen	-	-
	Rabdomyolyyysi	Harvinainen	-	-
	Lihaksen repeytymä	Harvinainen	-	-
	Tendinopatia, johon liittyy toisinaan komplisoiva repeämä	Harvinainen	-	-
	Lupuksen kaltainen oireyhtymä	Hyvin harvinainen	-	-
	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)	Tuntematon	-	-
Munuaiset ja virtsatie	Virtsamishäiriöt	-	-	Melko harvinainen
	Nykturia	-	-	Melko harvinainen
	Pollakisuria	-	-	Melko harvinainen
	Munuaisten vajaatoiminta	-	Melko harvinainen	-
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	-	Harvinainen	-
	Anuria/oliguria	-	Harvinainen*	-
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriöt	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Gynekomastia	Hyvin harvinainen	-	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Uupumus	Melko harvinainen	-	Yleinen
	Turvotus	-	-	Hyvin yleinen
	Rintakehän kipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
	Kipu	-	-	Melko harvinainen
	Sairaudentunne	Melko harvinainen	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen	Melko harvinainen*	-
	Kuume	Melko harvinainen	Melko harvinainen*	-
Tutkimukset	Suurentunut veren ureapitoisuus	-	Melko harvinainen*	-
	Suurentunut veren kreatiinipitoisuus	-	Melko harvinainen*	-
	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus	-	Harvinainen	Hyvin harvinainen**
	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus	-	Harvinainen	-
	Painon nousu	Melko harvinainen	-	Melko harvinainen
	Veren valkosoluja virtsassa	Melko harvinainen	-	-
	Painon lasku	-	-	Melko harvinainen
	Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa	Yleinen	-	-
	Suurentunut veren kreatiiniinipitoisuus	Yleinen	-	-
	Pienentynyt hemoglobiinipitoisuus ja pienentynyt hematokriitti	-	Hyvin harvinainen	-
Vammat ja myrkytykset	Kaatumiset	-	Melko harvinainen*	-

*Spontaanisti raportoitujen haittatapahtumien esiintymistiheydet on laskettu kliinisten tutkimusten perusteella

**Sopii useimmiten kolestaasiin

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin atorvastatiinin on ilmoitettu suurentavan seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat tavallisesti vähäisiä ja ohimeneviä eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä. Kliinisesti huomattavaa seerumin transaminaasiarvojen suurenemista (arvo yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) ilmeni 0,8 %:lla atorvastatiinipotilaista. Arvojen suureneminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaista ja korjaantuvaa.

Kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiinikinaasiarvot (S-CK) yli kolminkertaistuivat normaalin vaihteluvälin ylärajasta 2,5 %:lla atorvastatiinilla hoidetuista potilaista. Muutos oli samaa luokkaa kuin muilla kliinisissä tutkimuksissa käytetyillä HMG-CoA-reduktaasin estäjillä. Atorvastatiinilla hoidetuista potilaista 0,4 %:lla seerumin kreatiinikinaasiarvot yli 10-kertaistuivat normaaliarvojen ylärajasta (ks. kohta 4.4).

Joidenkin statiinien on ilmoitettu aiheuttaneen seuraavia haittavaikutuksia:

- seksuaaliset toimintahäiriöt
- masennus
- harvoissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4)
- diabetes mellitus: esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri \geq 5,6 mmol/l, BMI $>$ 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Stapressial-yliannoksesta ihmiselle ei ole tietoja.

Atorvastatiini

Oireet ja hoito

Atorvastatiinin yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja aloitettava tarvittaessa peruselintoimintoja tukeva hoito. Potilaalle on tehtävä maksan toimintakokeet ja seurattava hänen seerumin kreatiinikinaasiarvojaan. Atorvastatiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin eikä hemodialyysin siksi odoteta merkitsevästi suurentavan atorvastatiinin puhdistumaa.

Perindopriili

Oireet

ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla matala verenpaine, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, sydämen tiheälyöntisyys, sydämentykytykset, sydämen harvalyöntisyys, huimaus, levottomuus ja yskä.

Hoito

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuoksen antoa laskimoon. Mikäli potilaan verenpaine laskee, tulee hänet asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -infusiota ja/tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan myös harkita, jos niitä on saatavilla. Perindopriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvalyöntisyyden hoitoon. Elintoimintoja ja seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

Amlodipiini

Tahallisesta yliannostuksesta ihmiselle ei ole tietoa.

Oireet

Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että huomattava yliannos saattaa aiheuttaa voimakasta perifeeristen verisuonten laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja mahdollisesti

pitkittynyttä systeemistä hypotensiota sokin kehittymiseen saakka, kuolemaan johtanut sokki mukaan lukien, on raportoitu.

Amlodipiinin yliannostuksen seurauksena on harvoin raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka voi ilmetä viiveellä (24-48 tunnin kuluessa lääkervalmisteen ottamisesta) ja joka saattaa vaatia hengityksen tukihoitoa. Aikaiset elvytystoimet (mukaan lukien nesteylikuormitus) perfuusion ja sydämen minuuttitilavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

Hoito

Amlodipiinin yliannostuksesta aiheutuva kliinisesti merkityksellinen hypotensio vaatii aktiivisia verenkiertoelimestöä tukevia toimenpiteitä, kuten sydämen ja hengityselimistön toiminnan tiheä seuranta, raajojen nostaminen koholle ja verenkierron nestetilavuuden ja virtsanerityksen seuranta. Vasokonstriktori voi auttaa palauttamaan verisuoniston tonuksen ja verenpaineen, edellyttäen että sen käytölle ei ole estettä. Laskimosisäinen kalsiumglukonaatti saattaa olla hyödyllinen kalsiumkanavasalpausten vaikutusten kumoamisessa. Mahahuuhdeltu saattaa joissakin tapauksissa olla hyödyllinen. Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille kaksi tuntia 10 mg:n amlodipiiniannoksen annon jälkeen annetun lääkehiilen osoitettiin hidastavan amlodipiinin imeytymistä. Koska amlodipiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavien lääkeaineiden ja muiden lääkeaineiden yhdistelmävalmisteet, **ATC-koodi:** C10BX11

Vaikutusmekanismi

Atorvastatiini

Atorvastatiini on selektiivinen, kilpaileva HMG-CoA-reduktaasin estäjä. HMG-CoA-reduktaasi on entsyymi, joka vastaa 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n konversiosta mevalonaatiksi (sterolien, mm. kolesterolin, esiaste) ja säätelee konversion nopeutta. Triglyseridit ja kolesteroli liittyvät maksassa VLDL:ään (very low density lipoprotein) ja vapautuvat edelleen plasmaan perifeerisiin kudoksiin vietäviksi. Low density -lipoproteiini (LDL) muodostuu VLDL:stä ja hajoaa pääasiassa reseptoreissa, joilla on suuri affiniteetti LDL:ään (LDL-reseptori).

Perindopriili

Perindopriili estää angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi. Konvertaasientsyymi eli kinaasi on eksopeptidaasi, joka mahdollistaa angiotensiini I:n muuntumisen verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi sekä verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi. ACE:n eston vaikutuksesta plasman angiotensiini II -pitoisuus laskee, mistä seuraa plasman lisääntynyt reniiniaktiivisuus (negatiivinen vaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin erityksen väheneminen. Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös verenkierrossa olevan ja paikallisen kallikreini-kiniinijärjestelmän aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinijärjestelmän aktivoitumiseen). On mahdollista, että ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus perustuu osaksi tähän mekanismiin ja siitä johtuu myös osittain ACE:n estäjien tietyt haittavaikutukset (esim. yskä).

Perindopriilin vaikutukset perustuvat sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole ACE:n estovaikutusta *in vitro*.

Amlodipiini

Amlodipiini on dihydropyridiiniyhmän kalsiumionin sisäänvirtauksen estäjä (hidas kanavan estäjä tai kalsiumionin antagonist) ja se estää kalsiumionin sisäänvirtausta sydänlihakseen ja verisuonten sileään lihakseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Atorvastatiini

Atorvastatiini pienentää plasman kolesteroli- ja seerumin lipoproteiinipitoisuuksia estämällä HMG-CoA-reduktaasia ja siten kolesterolin biosynteesiä maksassa. Atorvastatiini lisää maksan LDL-reseptoreiden määrää solujen pinnalla, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja hajoamista.

Atorvastatiini vähentää LDL:n tuotantoa ja LDL-partikkeleiden lukumäärää. Atorvastatiini lisää LDL-reseptoriaktiivisuutta voimakkaasti ja pitkäkestoisesti, mikä parantaa kiertävien LDL-partikkeleiden laatua. Atorvastatiini pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta tehokkaasti homotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa eli sellaisessa potilasryhmässä, jossa ei tavallisesti saada vastetta lipidipitoisuutta alentavalla lääkityksellä.

Perindopriili

Hypertensio:

Perindopriili on tehokas kaikenasteisen hypertension hoitoon: lievän, kohtalaisen ja vaikean hypertension hoitoon. Sekä systolinen että diastolinen verenpaineen aleneminen on havaittavissa sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa.

Perindopriili vähentää ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Perifeerinen veren virtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketaajuuteen.

Munuaisten verenkierto tavallisesti lisääntyy, kun taas glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

Sydämen vajaatoiminta:

Perindopriili vähentää sydämen kuormitusta vähentämällä esikuormitusta ja jälkuormitusta.

Amlodipiini

Amlodipiini alentaa verenpainetta relaxoimalla suoraan verisuonten sileää lihaksistoa. Mekanismia, jolla amlodipiini helpottaa angina pectoris -oireita, ei ole täysin selvitetty, mutta amlodipiini vähentää iskeemistä kokonaiskuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

- 1) Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja vähentäen ääreisverenkierron kokonaisvastusta (jälkuormitusta), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen syketiheys pysyy muuttumattomana, sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiakulutusta ja hapentarvetta.
- 2) Amlodipiinin vaikutusmekanismiin kuuluu todennäköisesti myös sepelvaltimoiden päähaarojen ja pienempien haarojen laajentuminen sekä normaalilla että iskeemisellä alueella. Tämä valtimoiden laajentuminen parantaa sydänlihaksen hapensaantia, jos potilaalla on sepelvaltimon spasmi (Prinzmetal'n tai variantti angina).

Kliininen teho ja turvallisuus

Stapressial-valmistetta ei ole tutkittu sairastuvuuden ja kuolleisuuden suhteen.

Atorvastatiini

Annosvastetutkimuksessa atorvastatiinin on todettu pienentävän kokonaiskolesterolipitoisuutta (30–46 %), LDL-kolesterolipitoisuutta (41–61 %), apolipoproteiini B -pitoisuutta (34–50 %) ja triglyseridipitoisuutta (14–33 %) sekä suurentavan HDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini A-I -pitoisuuksia vaihtelevassa määrin. Nämä tulokset ovat yhteneväiset tulosten kanssa, jotka on saatu heterotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa, non-familiaalisessa hyperkolesterolemiassa ja kombinoituneessa hyperlipidemiassa (myös aikuistyyppin diabetesta sairastavilla).

Kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -pitoisuuksien pienenemisen on todettu pienentävän sydän- ja verisuonitautitapahtumien ja -kuolleisuuden riskiä.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Avoimeen 8 viikon pituiseen, erityislupakäyttöön toteutettuun monikeskustutkimukseen, johon liittyi vapaaehtoinen vaihtelevan pituinen jatkovaihe, osallistui 335 potilasta, joista 89:llä todettiin homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Näillä 89 potilaalla LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin 20 %. Atorvastatiinia annettiin 80 mg/vrk annoksiin asti.

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) on kansainvälinen satunnaistettu tutkimus, jossa on 2x2-faktorikoeasetelma. ASCOT-tutkimuksen tavoitteena oli verrata hoidon vaikutusta kuolemaan johtamattomiin ja kuolemaan johtaneisiin sepelvaltimotapahtumiin, kun 19 257 potilaan ryhmässä (verenpainetta alentavaa vaikutusta selvittävä ryhmä – ASCOT-BPLA [Blood Pressure Lowering Arm]) verrattiin kahta verenpainelääkehoitoa ja 10 305 potilaan ryhmässä (lipidipitoisuuksia alentavaa vaikutusta selvittävä ryhmä – ASCOT-LLA [Lipid Lowering Arm]) hoitoon lisätyn 10 mg:n atorvastatiiniannoksen vaikutusta verrattiin lumelääkkeeseen.

Atorvastatiinin näitä vaikutuksia kuolemaan johtaneisiin ja johtamattomiin sepelvaltimotapahtumiin arvioitiin iältään 40–79-vuotiailla verenpainetautipotilailla, jolla ei ollut ollut sydäninfarktia ja jotka eivät olleet saaneet hoitoa angina pectorikseen ja joiden kokonaiskolesterolipitoisuus oli $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään 3 etukäteen määriteltyä kardiovaskulaarista riskitekijää: sukupuoli mies, ikä ≥ 55 vuotta, tupakointi, diabetes, ensimmäisen asteen sukulainen sairastanut sepelvaltimotautia, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhde > 6 , ääreisverisuonitauti, vasemman kammion hypertrofia, aiemmin esiintynyt aivoverisuonitapahtuma, spesifinen EKG-poikkeavuus, proteiuria/albuminuria. Potilaat käyttivät verenpainelääkkeenä joko amlodipiinia tai atenololia. Tavoiteverenpaineen (diabetesta sairastamattomilla potilailla $< 140/90$ mmHg ja diabetespotilailla $< 130/80$ mmHg) saavuttamiseksi amlodipiiniryhmän hoitoon voitiin lisätä perindopriili ja atenololiryhmän hoitoon bendroflumetiatsidi. Potilaat käyttivät verenpainelääkettä (joko amlodipiini- tai atenololipohjaista hoitoa) ja joko 10 mg atorvastatiinia vuorokaudessa ($n = 5\ 168$) tai lumelääkettä ($n = 5\ 137$).

Atorvastatiinin ja amlodipiinin yhdistelmä vähensi merkittävästi 53 %:lla (luottamusväli 95 % [0,31; 0,69], $p < 0,0001$) ensisijaisena päätetapahtumana olleita kuolemaan johtavia sepelvaltimotapahtumia ja kuolemaan johtamattomia sydäninfarkteja verrattuna lumelääkkeen ja amlodipiinin yhdistelmää saaneeseen ryhmään ja 39 % (luottamusväli 95 % [0,08; 0,59], $p < 0,016$) verrattuna atorvastatiinin ja atenololin yhdistelmää saaneeseen ryhmään.

Post-hoc-analyysissä määritellyssä ASCOT-LLA-ryhmän potilaiden osajoukossa, jotka saivat samanaikaisesti atorvastatiinia, perindopriilia ja amlodipiinia ($n = 1\ 814$), kuolemaan johtaneet sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamattomat sydäninfarktit vähenivät 38 % enemmän (luottamusväli 95 % [0,36; 1,08]) verrattuna atorvastatiinin, atenololin ja bendroflumetiatsidin yhdistelmään ($n = 1\ 978$). Myös yhteenlasketut kardiovaskulaariset tapahtumat ja toimenpiteet vähenivät merkittävästi 24 %:lla (luottamusväli 95 % [0,59; 0,97]), kaikki sepelvaltimotapahtumat vähenivät 31 % (luottamusväli 95 % [0,48; 1,00]) ja kuolemaan johtaneet ja johtamattomat aivohalvaukset vähenivät merkittävästi 50 %:lla (luottamusväli 95 % [0,29; 0,86]), kuolemaan johtamattomat sydäninfarktit, kuolemaan johtaneet sepelvaltimotapahtumat ja sepelvaltimon revaskularisaatioimenpiteet vähenivät yhteensä 39 % (luottamusväli 95 % [0,38; 0,97]) ja kardiovaskulaarinen kuolleisuus, sydäninfarktit ja aivohalvaukset vähenivät yhteensä 42 % (luottamusväli 95 % [0,40; 0,85]).

Perindopriili

Hypertensio

Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4–6 tuntia yksittäisen annoksen jälkeen ja kestää vähintään 24 tuntia. Jäännösvaikutus ennen seuraavaa vuorokausiannosta on noin 87–100 % maksimivaikutuksesta.

Verenpaine alenee nopeasti. Hoitoon reagoiville potilaille verenpaine laskee normaaliksi kuukaudessa hoidon aloittamisesta eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvassa käytössä.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda kimmovaste- eli rebound-ilmiöön.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriililla on todettu verisuonia laajentava vaikutus ihmiseen. Se lisää isojen valtimoiden elastisuutta ja alentaa media:lumen-suhdetta pienissä valtimoissa.

Tiatsididiureettivalmisteen käyttö liitännäishoitona saa aikaan additiivistyypin vaikutuksen. ACE:n estäjän ja tiatsidin käyttö yhdistelmänä vähentää myös diureettihoitoon liittyvää hypokalemian riskiä.

Potilaat, joilla on stabiili sepelvaltimotauti

EUROPA-tutkimus oli neljän vuoden mittainen, kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, kliininen monikeskustutkimus.

Kaksitoistatuhatta kaksisataakahdeksantoista (12 218) iältään yli 18-vuotiasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriiliterbutyylamiinia (vastaa 10 mg:aa perindopriilarginiinia) ($n = 6110$) tai lumelääkettä ($n = 6108$).

Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sepelvaltimotauti, mutta ei sydämen vajaatoiminnan kliinisiä merkkejä. Potilaista kaikkiaan 90 %:lla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai heille oli tehty sepelvaltimon revaskularisaatio. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi tavanomaista hoitoa, kuten verihiutaleiden estäjää, lipidipitoisuutta alentavia lääkkeitä ja beetasalpaajia. Tehoa osoittava pääkriteeri oli seuraavien tekijöiden yhteenlaskettu esiintyvyys: kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin, ei-fataali sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, jonka jälkeen potilas oli elvytetty. Hoito perindopriiliterbutyylamiiniannoksella 8 mg (vastaa 10 mg:aa perindopriiliarginiinia) kerran vuorokaudessa sai aikaan ensisijaisen päätetapahtuman absoluuttisen pienenemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pieneneminen 20 %, luottamusväli 95 % [9,4; 28,6] – $p < 0,001$). Potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai joille on tehty revaskularisaatio, ensisijaisen päätetapahtuman absoluuttinen riski pieneni 2,2 %, joka vastaa suhteellisen riskin pienenemistä 22,4 %:lla (luottamusväli 95 % [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) verrattuna lumelääkeryhmään.

Muut: reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Amlodipiini

Verenpainepotilaille saadaan antamalla amlodipiinia kerran päivässä kliinisesti merkitsevä, 24 tuntia kestävä verenpaineen lasku sekä makuulla että pystyasennossa mitattaessa. Koska vaikutus ilmenee hitaasti, akuuttia hypotensiota ei ilmene.

Kerran päivässä otettu amlodipiini pidentää angina pectoris -potilaiden rasituksen sietoaikaa, viivästyttää angina pectoris -kohtausta ja 1 mm:n ST-tason laskun ilmaantumista. Amlodipiini vähentää sekä angina pectoris -kohtausten esiintyvyyttä että glyseryyliitrintraattitablettien kulutusta.

Amlodipiinin käyttöön ei liity haitallisia metabolisia vaikutuksia eikä plasman lipiditasojen muutoksia, ja se sopii potilaille, joilla on astma, diabetes ja kihti.

Sepelvaltimotautipotilaat

Amlodipiinin tehoa sepelvaltimotautipotilaiden kliinisten tapahtumien estämisessä tutkittiin 1997 potilaalla riippumattomassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa amlodipiinia verrattiin enalapriiliin tromboosien esiintyvyyden vähentämisessä (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Näistä potilaista 663 sai amlodipiinihoitoa 5–10 mg:n annoksina, 673 potilasta sai enalapriilihoitoa 10–20 mg:n annoksina ja 655 potilasta sai lumelääkettä. Tavanomaisen hoidon lisänä annettiin 2 vuoden ajan hoitoa statiineilla, beetasalpaajilla, diureeteilla ja asetyylisalisyylihapolla. Keskeiset

tehon tulokset esitetään taulukossa 1. Tulokset viittaavat siihen, että sepelvaltimotautipotilaat tarvitsivat amlodipiinihoidon yhteydessä vähemmän sairaalahoitoa rintakipujen ja revaskularisaatioimenpiteiden vuoksi.

Taulukko 1. Merkityksellisten kliinisten hoitotulosten ilmaantuvuus CAMELOT-tutkimuksessa

Hoitotulos	Kardiovaskulaaritapahtumien lukumäärä (%) Amlodipiini vs. lumelääke				P-arvo
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	
<u>Ensisijainen päätetapahtuma</u>					
Kardiovaskulaarinen haittatapahtuma	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Yksittäiset osa-alueet</u>					
Sepelvaltimon revaskularisaatio	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Sairaalahoito rintakipujen vuoksi	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Kardiovaskulaarikuolema	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Sairaalahoito kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vuoksi	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Elvytys sydänpysähdyksen yhteydessä	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Ei oleellinen	0,04
Uuden perifeerisen verisuonitaudin ilmaantuminen	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Hemodynaamiset tutkimukset sekä rasitukseen perustuneet kontrolloidut kliiniset tutkimukset NYHA-luokan II-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, ettei amlodipiini aiheuttanut kliinisen tilan pahenemista rasituksen sietokyvyllä, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattuna. Lumekontrolloitu tutkimus (PRAISE), joka oli suunniteltu digoksiinia, diureetteja ja ACE:n estäjiä käyttävien NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen, osoitti, ettei amlodipiini lisännyt kuolleisuusriskiä eikä sydämen vajaatoimintaan liittyvää kuolleisuutta ja sairastuvuutta. Pitkäkestoisessa lumekontrolloidussa amlodipiinin jatkotutkimuksessa (PRAISE-2) ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina käyttäneillä NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut kliinisiä oireita eikä iskeemiseen sairauteen viittaavia objektiivisia löydöksiä eikä iskeemistä perussairautta, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käyttöön liittyi tässä samassa potilasjoukossa raportoitujen keuhkoedeemataapauksien lisääntymistä.

Sydäninfarktin estohoitotutkimus (ALLHAT)

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, sairastuvuus-kuolleisuustutkimus nimeltään ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) suoritettiin potilaille, joilla oli lievä tai keskivaikea hypertensio, uusimpien läikehoitojen vertailemiseksi: amlodipiini 2,5–10 mg/pv (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/pv (ACE:n estäjä) ensisijaisena hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/pv.

Yhteensä 33 357 verenpainepotilasta, jotka olivat vähintään 55-vuotiaita, satunnaistettiin tutkimuksessa ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin riskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus > 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista tai todiste jostakin ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabeteksesta (36,1 %), HDL-kolesterolin pienestä pitoisuudesta (< 35 mg/dl, 11,6 %), vasemman kammion hypertrofiasta, joka oli todettu EKG:llä tai ultraäänitutkimuksella (20,9 %), tai tupakointi tutkimuksen aikana (21,9 %).

Yhteinen primaaripäätetapahtuma oli kuolemaan johtava sepelvaltimotauti tai ei-kuolemaan johtava sydäninfarkti. Merkittävää eroa ei havaittu päätetapahtumassa amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (luottamusväli 95 % (0,90–1,07), p = 0,65). Toissijaisen päätetapahtuman, sydämen vajaatoiminnan, esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin

päätapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52] $p < 0,001$)). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen, suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02] $p = 0,20$).

Pediatriset potilaat

Stapressial-valmisteen käytöstä lapsille ei ole tietoja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt valmistekohtaisen vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Stapressial-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien iskeemisen sepelvaltimotaudin, verenpainetaudin ja kohonneiden kolesterolipitoisuuksien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä tutkittavilla tehdyssä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa 40 mg:n atorvastatiiniannoksen, 10 mg:n perindopriiliarginiiniannoksen ja 10 mg:n amlodipiiniannoksen samanaikainen antaminen suurensi atorvastatiinin AUC-arvoa 23 %, mikä ei ole kliinisesti merkittävää. Perindopriilin maksimipitoisuus suureni noin 19 %, mutta aktiivisen metaboliitin, perindopriilaatin, farmakokinetiikka pysyi muuttumattomana. Amlodipiinin imeytymisnopeus ja -tehokkuus eivät olleet merkittävästi erilaiset käytettäessä samaan aikaan atorvastatiinia ja perindopriilia verrattuna imeytymisnopeuteen ja -tehokkuuteen käytettäessä amlodipiinia yksinään.

Atorvastatiini

Imeytyminen

Suun kautta annettu atorvastatiini imeytyy nopeasti. Enimmäispitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Imeytyneen atorvastatiinin määrä suurenee suhteessa atorvastatiiniannokseen.

Kalvopäällysteisen atorvastatiinitabletin biologinen hyötyosuus on 95–99 % oraaliliukeseen verrattuna. Atorvastatiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 12 %, ja HMG-CoA-reduktaasin estoaktiivisuuden systeeminen hyötyosuus on noin 30 %. Pienen systeemisen hyötyosuuden katsotaan johtuvan ruoansulatuskanavan limakalvolla tapahtuvasta presysteemisestä puhdistumasta ja/tai maksan ensikierron metaboliasta.

Jakautuminen

Atorvastatiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 381 litraa. Atorvastatiinista ≥ 98 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n vaikutuksesta orto- ja parahydroksyloiduiksi johdoksiksi ja erilaisiksi beetaoksidatiioyhdisteiksi. Muista metaboliareiteistä riippumatta nämä yhdisteet metaboloituvat edelleen glukuroniditumalla. Orto- ja parahydroksyloitujen metaboliittien estovaikutus HMG-CoA-reduktaasiin on *in vitro* yhtä suuri kuin atorvastatiinilla. Noin 70 % kiertävästä HMG-CoA-reduktaasin estovaikutuksesta johtuu aktiivisista metaboliiteista.

Eliminaatio

Atorvastatiini erittyy pääasiassa sappeen hepaattisen ja/tai ekstrahepaattisen metabolian jälkeen.

Atorvastatiini ei kuitenkaan näytä läpikäyvän merkittävää enterohepaattista uudelleenkiertoa. Ihmisellä atorvastatiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 14 tuntia. Aktiivisten metaboliittien ansiosta HMG-CoA-reduktaasin estovaikutuksen puoliintumisaika on noin 20–30 tuntia.

Atorvastatiini on maksan kuljettajaproteiinien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) kuljettajaproteiinin substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on myös tunnistettu effluksikuljettajaproteiinien P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapsen kautta.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat: Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat suuremmat terveillä iäkkäillä henkilöillä kuin nuorilla aikuisilla, kun taas lipidivaikutukset olivat heillä verrattavissa vaikutuksiin nuoremmassa potilasryhmässä.

Sukupuoli: Naisten elimistössä atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa eroavat miesten elimistössä mitatuista pitoisuuksista: naisilla C_{\max} on noin 20 % suurempi ja AUC noin 10 % pienempi kuin miehillä. Näillä eroilla ei ollut kliinistä merkitystä, eivätkä ne aiheuttaneet kliinisesti merkittäviä eroja lipidivaikutuksissa miesten ja naisten välillä.

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa eikä niiden lipidivaikutuksiin.

Maksan vajaatoiminta: Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattavasti (C_{\max} noin 16-kertaiseksi ja AUC noin 11-kertaiseksi) potilailla, joilla on krooninen alkoholiperäinen maksasairaus (Child–Pugh-luokka B).

SLOC1B1-polymorfismi: OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiini osallistuu kaikkien HMG-CoA-reduktaasin estäjien, myös atorvastatiinin, soluunottoon heptosyytteihin. Potilailla, joilla on SLCO1B1-polymorfismi, on suurentunut atorvastatiinialtistuksen riski, mikä voi johtaa suurentuneeseen raskauden riskiin (ks. kohta 4.4). Polymorfismi OATP1B1:tä koodaavassa geenissä (SLCO1B1 c.521CC) liittyy 2,4-kertaiseen atorvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna henkilöihin, joilla ei ole tätä genotyyppiä muunnosta (c.521TT). Geneettisistä syistä heikentynyt atorvastatiinin soluunotto maksassa on myös mahdollista näillä potilailla. Mahdollisia tehoon liittyviä seurauksia ei tiedetä.

Perindopriili

Imeytyminen

Suun kautta annettuna perindopriili imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Biotransformaatio

Perindopriili on aihiolääke. Annetusta perindopriiliannoksesta 27 % pääsee verenkiertoon aktiivisena metaboliittina, perindopriilina. Vaikuttavan perindopriililääkkeen lisäksi perindopriilillä on viisi muuta metaboliittia, jotka ovat vaikuttamattomia. Perindopriililääkkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriiliksi ja siten biologista hyötyosuutta, perindopriililääkettä tulisi ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena ennen ateriala.

Lineaarisuus

Perindopriililääkkeen suuruuden on osoitettu olevan lineaarisessa suhteessa lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

Jakautuminen

Vapaan perindopriililääkkeen jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriililääke sitoutuu plasman proteiineihin 20-prosenttisesti, pääasiassa angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin, mutta se riippuu pitoisuudesta.

Eliminaatio

Perindopriililääke eliminoituu virtsan mukana ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, joten vakaa tila saavutetaan 4 päivän kuluessa.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat: Perindopriililääkkeen eliminaatio on tavallista hitaampaa, jos lääkettä käyttää vanhus tai henkilö, jolla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annos tulee säätää vajaatoiminnan asteen mukaan (kreatiniinipuhdistuma).

Perindopriililääkkeen puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

Kirroosipotilaat: Maksakirroosi muuttaa perindopriililääkkeen kinetiikkaa: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriililääkkeen määrä ei kuitenkaan muutu, ja sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Amlodipiini

Imeytyminen

Terapeuttisina annoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 6–12 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta suun kautta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 64–80 %. Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Jakautuminen

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 35–50 tuntia, kun lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa. Amlodipiini metaboloituu suuressa määrin maksassa inaktiivisiksi metaboliiteikseen, ja 10 % erittyy kanta-aineena ja 60 % metaboliiteina virtsaan.

Erityispotilasryhmät

Maksan vajaatoiminta: Amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on saatavissa hyvin vähän kliinisiä tietoja. Amlodipiinin puhdistuma on maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vähentynyt, joten puoliintumisaika on pidempi ja AUC-arvo on noin 40–60 % suurempi.

Iäkkäät potilaat: Amlodipiinin huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa kuluu yhtä kauan aikaa sekä iäkkäitä että nuoria tutkimushenkilöitä lääkittäessä. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii pieneneään, jolloin AUC-arvo suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC-arvo suureni ja eliminaation puoliintumisaika piteni siten kuin tutkitun ikäryhmän osalta odotettiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Stapressial-valmisteella ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia.

Atorvastatiini

Reproduktiotoksikologia ja vaikutus hedelmällisyyteen: Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkioiden tai sikiöiden kehitykseen. Rotilla, kaniineilla ja koirilla atorvastatiini ei vaikuttanut niiden hedelmällisyyteen eikä se ollut teratogeeninen, mutta emolle toksisilla annoksilla todettiin sikiötoksisuutta rotilla ja kaniineilla. Rotan jälkeläisten kehitys oli viivästynyttä ja syntymän jälkeinen eloonjääminen pieniä, kun emo altistui suurille atorvastatiiniannoksille. Rotilla on todettu, että atorvastatiini läpäise istukan. Rotilla atorvastatiinin pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erittyvätkö atorvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus: Neljässä *in vitro* -tutkimuksessa ja yhdessä *in vivo* -tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille, mutta hiirille annetut suuret annokset (jotka johtivat 6–11-kertaiseen altistukseen verrattuna ihmisellä todettuun altistukseen AUC_{0–24 h}, kun käytetään suurinta suositeltua annosta) aiheuttivat hepatosellulaarisia adenomia uroksille ja hepatosellulaarisia karsinomia naaraille.

Perindopriili

Krooninen toksisuus: Toistuvan altistuksen (suun kautta) toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (rota ja apina) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat korjaantuvia.

Reproduktiotoksikologia ja vaikutus hedelmällisyyteen: Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotat, hiiret, kaniinit ja apinat) ei havaittu merkkejä alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnynnäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaniineilla: munuaisvaurioita ja syntymäaikaista ja -jälkeistä kuolleisuutta on havaittu. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus: Mutageenisia ominaisuuksia ei ole havaittu *in vitro*- tai *in vivo*-tutkimuksissa. Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

Amlodipiini

Reproduktiotoksikologia: Rotilla ja hiirillä tehdyt reproduktiotutkimukset osoittivat synnytyksen viivästyvän, synnytyksen keston pitkittyvän ja poikasten eloonjäännin vähenevän painon perusteella (mg/kg) noin 50-kertaisilla annoksilla ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen: Amlodipiinia enintään annoksina 10 mg/kg/vrk (8 kertaa* ihmiselle suositellun enimmäisannoksen 10 mg suuruinen annos kehon pinta-alan [mg/m²] perusteella) saaneilla rotilla (urokset 64 vuorokauden ajan ja naaraat 14 vuorokauden ajan ennen parittelua) ei esiintynyt vaikutuksia hedelmällisyyteen. Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa urosrotat saivat amlodipiinibesilaattia 30 vuorokauden ajan painon perusteella (mg/kg) ihmisen annostusta vastaavina annoksina, follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja testosteronin pitoisuuksien plasmassa todettiin pienentyneen. Myös siittiötiheyden sekä kypsien esisiittiöiden ja Sertolin solujen määrän todettiin vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus: Amlodipiinia kahden vuoden ajan annoksia 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk laskennallisesti vastaavina pitoisuuksina ruoassa saaneilla rotilla ja hiirillä ei todettu viitteitä karsinogeenisuudesta. Suurin annos (hiirillä vastaava ja rotilla kaksinkertainen* kehon pinta-alan [mg/m²] perusteella suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen 10 mg verrattuna) oli lähes suurin siedetty annos hiirille, mutta ei rotille.

Mutageenisuustutkimuksissa ei todettu geenien tai kromosomien tasolla lääkkeeseen liittyneitä vaikutuksia.

*50 kg:n painoisen potilaan perusteella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti

Kalsiumkarbonaatti (E 170)

Hydroksipropyylise lluloosa (E 463)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)

Maltodekstriini

Magnesiumstearaatti (E 470b)

Tabletin kalvopäällyste

Glyseroli (E 422)

Hypromelloosi (E 464)

Makrogoli 6000

Magnesiumstearaatti (E 470b)

Titaanidioksidi (E 171)

Rautaoksidi, keltainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Tablettien säilyvyys 100 tablettia sisältävän suuritiheyspolyeteenipurkin avaamisen jälkeen on 100 vuorokautta.

6.4 Säilytys

PP-purkki: Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

HDPE-purkki (vahvuutta 40/10/10 mg lukuun ottamatta): Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

HDPE-purkki (vahvuus 40/10/10 mg): Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

10 kalvopäällysteistä tablettia polypropeenissä tablettipurkissa, joka on suljettu LDPE-tulpalla (saatavissa vain 10/5/5 mg vahvuudelle). Tulppa sisältää kuivausainetta. Tablettivahvuuden 10/5/5 mg tablettipurkki on varustettu LDPE-supistimella.

28 kalvopäällysteistä tablettia polypropeenissä tablettipurkissa, joka on suljettu LDPE-tulpalla. Tulppa sisältää kuivausainetta. Tablettivahvuuden 10/5/5 mg tablettipurkki on varustettu LDPE-supistimella.

30 kalvopäällysteistä tablettia polypropeenissä tablettipurkissa, joka on suljettu LDPE-tulpalla. Tulppa sisältää kuivausainetta. Tablettivahvuuden 10/5/5 mg tablettipurkki on varustettu LDPE-supistimella.

100 kalvopäällysteistä tablettia suurtiheyspolyeteenistä valmistetussa tablettipurkissa, jossa on polypropeeninen kierrekorkki. Kierrekorkki sisältää kuivausainetta. Tablettipurkki sisältää kuivausainekapseleita.

Pakkaus sisältää 10, 28, 30, 84 (kolme 28 kalvopäällysteisen tabletin tablettipurkkia), 90 (kolme 30 kalvopäällysteisen tabletin tablettipurkkia) tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10mg/5mg/5mg: 32116
20mg/5mg/5mg: 32117
20mg/10mg/5mg: 32118
20mg/10mg/10mg: 32119
40mg/10mg/10mg: 32120

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.12.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.07.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Stapressial 10 mg/5 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Stapressial 20 mg/5 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Stapressial 20 mg/10 mg/5 mg filmdragerade tabletter
Stapressial 20 mg/10 mg/10 mg filmdragerade tabletter
Stapressial 40 mg/10 mg/10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En Stapressial 10 mg/5 mg/5 mg filmdragerad tablett innehåller 10,82 mg atorvastatinkalciumtrihydrat motsvarande 10 mg atorvastatin, 5 mg perindoprilarginin motsvarande 3,40 mg perindopril och 6,94 mg amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.

En Stapressial 20 mg/5 mg/5 mg filmdragerad tablett innehåller 21,64 mg atorvastatinkalciumtrihydrat motsvarande 20 mg atorvastatin, 5 mg perindoprilarginin motsvarande 3,40 mg perindopril och 6,94 mg amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.

En Stapressial 20 mg/10 mg/5 mg filmdragerad tablett innehåller 21,64 mg atorvastatinkalciumtrihydrat motsvarande 20 mg atorvastatin, 10 mg perindoprilarginin motsvarande 6,79 mg perindopril och 6,94 mg amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.

En Stapressial 20 mg/10 mg/10 mg filmdragerad tablett innehåller 21,64 mg atorvastatinkalciumtrihydrat motsvarande 20 mg atorvastatin, 10 mg perindoprilarginin motsvarande 6,79 mg perindopril och 13,87 mg amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin.

En Stapressial 40 mg/10 mg/10 mg filmdragerad tablett innehåller 43,28 mg atorvastatinkalciumtrihydrat motsvarande 40 mg atorvastatin, 10 mg perindoprilarginin motsvarande 6,79 mg perindopril och 13,87 mg amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: laktosmonohydrat 27,46 mg (innehåller 26,09 mg laktos) för Stapressial 10/5/5 mg, 54,92 mg (innehåller 52,17 mg laktos) för Stapressial 20/5/5 mg, 20/10/5 mg och 20/10/10 mg, och 109,84 mg (innehåller 104,35 mg laktos) för Stapressial 40/10/10 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Stapressial 10/5/5 mg: Gula, runda, filmdragerade tabletter med en diameter på 7 mm och en krökningsradie på 25 mm, präglade med "1" på ena sidan och "1" på den andra.

Stapressial 20/5/5 mg: Gula, runda, filmdragerade tabletter med en diameter på 8,8 mm och en krökningsradie på 32 mm, präglade med "2" på ena sidan och "2" på den andra.

Stapressial 20/10/5 mg: Gula, fyrkantiga, filmdragerade tabletter, 9 mm per sida och krökningsradie på 16 mm, präglade med "3" på ena sidan och "3" på den andra.]

Stapressial 20/10/10 mg: Gula, avlånga, filmdragerade tabletter, 12,7 mm långa och 6,35 mm breda, präglade med "4" på ena sidan och "4" på den andra.

Stapressial 40/10/10 mg: Gula, avlånga, filmdragerade tabletter, 16 mm långa och 8 mm breda, präglade med "5" på ena sidan och "5" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Stapressial är indicerat som substitutionsterapi för behandling av essentiell hypertoni och/eller stabil kranskärslsjukdom i samband med primär hyperkolesterolemi eller blandad hyperlipidemi hos vuxna

patienter som redan är adekvat kontrollerade med atorvastatin, perindopril och amlodipin taget samtidigt vid samma dosnivå som i kombinationsprodukten, men som separata produkter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vanlig dosering är en tablett en gång dagligen.

Den fasta doskombinationen är inte lämplig för initial behandling.

Om ändring av dosering krävs ska titrering utföras med de enskilda komponenterna.

Administrering samtidigt med andra läkemedel (se avsnitt 4.4 och 4.5)

Till patienter som tar de antivirala läkemedlen elbasvir/grazoprevir mot hepatit C eller letermovir som profylax mot cytomegalovirusinfektion samtidigt med Stapressial ska dosen atorvastatin i Stapressial inte överstiga 20 mg/dag (se avsnitt **Error! Reference source not found.** och **Error! Reference source not found.**).

Användning av Stapressial rekommenderas inte till patienter som tar letermovir samtidigt med ciklosporin.

Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

Stapressial kan administreras till patienter med kreatininclearance ≥ 60 ml/min, men är inte lämpligt för patienter med kreatininclearance < 60 ml/min. Hos dessa patienter rekommenderas individuell dositering med de enskilda komponenterna.

Äldre (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Äldre kan behandlas med Stapressial i enlighet med njurfunktionen.

Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2)

Stapressial ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion. Stapressial är kontraindicerat hos patienter med aktiv leversjukdom.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Stapressial för barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Användning till barn och ungdomar rekommenderas därför inte.

Administreringsätt

Oral användning.

Stapressial ska tas som en enkeldos en gång dagligen på morgonen före en måltid.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot någon annan ACE-hämmare, dihydropyridinderivat eller statin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet
- Vid graviditet och amning samt hos kvinnor i fertil ålder som inte använder pålitligt preventivmedel (se avsnitt **Error! Reference source not found.**)
- Samtidig användning med de antivirala läkemedlen glekaprevir/pibrentasvir mot hepatit C
- Svår hypotoni
- Chock inklusive kardiogen chock
- Utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati och höggradig aortastenosis)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.
- Angioödem (Quinckes ödem) i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem

- Samtidig användning med produkter som innehåller aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- Samtidig användning med sakubitril/valsartan behandling. Stapressial får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Extrakorporeal behandling som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5)
- Betydande bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensamt fungerande njure (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder relaterade till atorvastatin, perindopril och amlodipin gäller även för Stapressial.

Nedsatt leverfunktion

På grund av atorvastatinkomponenten i Stapressial ska leverfunktionsprover tas med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar tecken eller symtom som tyder på leverpåverkan ska undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden ska följas noggrant tills nivåerna återgått till det normala. Om förhöjda transaminasnivåer över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) kvarstår, rekommenderas minskning av atorvastatindosen genom användning av enskilda komponenter eller utsättande av atorvastatin (se avsnitt **Error! Reference source not found.**). Stapressial bör användas med försiktighet hos patienter med hög alkoholkonsumtion och/eller leversjukdom i anamnesen.

I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros och som (ibland) leder till döden. Syndromets mekanism är inte känd. Patienter som får Stapressial och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåer skall avbryta användningen av Stapressial och följas upp medicinskt (se avsnitt **Error! Reference source not found.**).

Halveringstiden för amlodipin är fördröjd och AUC-värdena högre hos patienter med nedsatt leverfunktion; doseringsrekommendationer har inte fastställts. Noggrann övervakning kan krävas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion som behandlas med Stapressial.

På grund av effekterna av atorvastatin, perindopril och amlodipin är Stapressial kontraindicerat hos patienter med aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet. Stapressial bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion och hos patienter med hög alkoholkonsumtion och/eller leversjukdom i anamnesen. Om ändring av dosering krävs ska titrering utföras med de enskilda komponenterna.

Påverkan på skelettmuskulatur

Atorvastatin, liksom andra HMG CoA-reduktashämmare, kan i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen och orsaka myalgi, myosit och myopati som kan utvecklas till rabdomyolys, ett potentiellt livshotande tillstånd som kännetecknas av markant förhöjda kreatinkinas (CK)-nivåer (> 10 gånger ULN), myoglobinemi och myoglobinuri som kan leda till njursvikt.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i mycket sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling, positiv anti-HMG-CoA-reduktasantikropp och förbättring med immunsuppressiva medel.

Kreatinkinas-mätningar

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning, eller då någon annan möjlig orsak till förhöjt CK föreligger, eftersom utvärderingen av värdet då försvåras. Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda vid insättande (> 5 gånger ULN), bör ny analys ske inom 5–7 dagar för att bekräfta resultaten.

Före behandling

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av atorvastatin till patienter med predisponerande faktorer för rabdomyolys. CK-nivån ska mätas före insättande av statinbehandling i följande situationer:

- nedsatt njurfunktion
- hypotyreos
- muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan
- anamnes på muskulär toxicitet med statiner eller fibrater
- anamnes på leversjukdom och/eller vid hög alkoholkonsumtion
- hos äldre (> 70 år) ska behovet av mätningar av CK-nivå övervägas beroende på andra förekommande predisponerande faktorer för rabdomyolys
- situationer där ökade plasmakoncentrationer kan uppstå, t.ex. interaktioner (se avsnitt **Error! Reference source not found.**) och särskilda patientgrupper inklusive genetiska subpopulationer (se avsnitt **Error! Reference source not found.**).

I dessa situationer ska risken med behandling vägas mot förväntad nytta och klinisk uppföljning rekommenderas.

Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda vid insättande (> 5 gånger ULN), bör behandling ej påbörjas.

Under behandling

- Patienten måste anmodas att omedelbart rapportera muskelsmärta, kramper eller muskelsvaghet, speciellt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber.
- Om dessa symtom uppträder under behandling med Stapsessial ska halten av CK mätas. Om värdet visas vara signifikant förhöjt (> 5 gånger ULN), bör behandlingen avbrytas.
- Vid svåra muskulära symtom vilka orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas, även om CK-förhöjningen är ≤ 5 gånger ULN.
- Om symtomen försvinner och CK-nivåerna återgår till de normala kan återinsättning av atorvastatin eller insättning av annan statin övervägas med lägsta dosen och noggrann övervakning.
- Behandlingen med Stapsessial måste avbrytas omedelbart om kliniskt signifikant ökning av CK-nivåer (> 10 gånger ULN) uppträder, eller om rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Samtidig behandling med andra läkemedel

På grund av atorvastatinkomponenten ökar risken för rabdomyolys när Stapsessial ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin, såsom potenta hämmare av CYP3A4 eller transportproteiner (t.ex. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir och HIV-proteashämmare inklusive ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc.). Risken för myopati kan också öka när atorvastatin ges tillsammans med gemfibrozil och andra fibrinsyraderivat, antivirala läkemedel för behandling av hepatit C (HCV), (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycin, niacin eller ezetimib. Om möjligt, ska annan (ej interagerande) behandling övervägas istället.

I fall då samtidig behandling med dessa läkemedel och Stapsessial är nödvändig, ska nyttan och risken med behandlingen noga övervägas. En lägre maximal dos av atorvastatin rekommenderas då patienten samtidigt intar läkemedel som höjer plasmakoncentrationen av atorvastatin, varför man bör överväga att titrera ned dosen med enskilda komponenter. Dessutom bör en lägre startdos av atorvastatin övervägas vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare, och lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas (se avsnitt **Error! Reference source not found.**).

På grund av atorvastatinkomponenten får Stapsessial inte ges samtidigt med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter för vilka användning av systemisk fusidinsyra bedöms vara nödvändig, ska statinbehandling sättas ut under hela behandlingstiden med fusidinsyra. Rabdomyolys (inklusive några dödsfall) har rapporterats hos patienter som fått fusidinsyra i kombination med statiner (se avsnitt **Error! Reference source not found.**). Patienterna ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de får symtom på svaghet, smärta eller ömhet i muskler.

Behandlingen med statiner kan återupptas sju dagar efter den sista dosen fusidinsyra.

I undantagsfall, då långvarig behandling med systemisk fusidinsyra krävs, t.ex. för behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig behandling med Stapressial och fusidinsyra endast övervägas från fall till fall och under noggrann medicinsk övervakning.

Interstitiell lungsjukdom

Enstaka fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt **Error! Reference source not found.**). Symtomen kan omfatta dyspné, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktnedgång och feber). Om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom, bör behandlingen med Stapressial avbrytas.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta behandlingen med Stapressial. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m²; förhöjda triglycerider; hypertoni) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter under behandlingen med Stapressial.

Hos diabetespatienter som behandlas med orala diabetesmedel eller insulin skall blodglukosnivån övervakas noggrant under den första månadens behandling med läkemedel som innehåller en ACE-hämmare, såsom Stapressial (se avsnitt **Error! Reference source not found.**).

Hjärtsvikt

Försiktighet ska iakttas vid användning av Stapressial hos patienter med hjärtsvikt. I en placebokontrollerad långtidsstudie av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var den rapporterade incidensen av lungödem högre hos gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Läkemedel som innehåller kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med kongestiv hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Hypotoni

ACE-hämmare, såsom perindopril, kan orsaka blodtrycksfall. Symptomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertoni-patienter utan är mer vanligt förekommande hos patienter med vätskebrist orsakad av t.ex. diuretikabehandling, saltrestriktioner i dieten, dialys, diarré eller kräkning, eller patienter som har svår reninberoende hypertoni (se avsnitt 4.5 och 4.8). Symptomatisk hypotoni har observerats hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt, såväl med samtidig njurinsufficiens som utan. Detta är mer vanligt förekommande hos patienter med högre grad av hjärtsvikt, vilket avspeglas i användning av höga doser loopdiuretika, hyponatremi eller funktionell njursvikt. Hos patienter med ökad risk för symptomatisk hypotoni bör inledningen av behandlingen och dosanpassningen övervakas noggrant (se avsnitt 4.8). Liknande överväganden gäller för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan orsaka hjärtinfarkt eller slaganfall. Om hypotoni inträffar bör patienten placeras i ryggläge och, vid behov, ges intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). En övergående hypotonireaktion utgör ingen kontraindikation mot ytterligare doser, vilka vanligen kan ges utan svårigheter så snart blodtrycket har stigit efter vätsketillförseln. Hos vissa patienter med kronisk hjärtinsufficiens som har normalt eller lågt blodtryck kan en ytterligare nedgång av systemblodtrycket inträffa med perindopril. Denna effekt är väntad och vanligen ingen anledning att avbryta behandlingen. Om hypotoni blir symptomatisk kan en reduktion av dosen eller avbrytande av behandling med Stapressial bli nödvändig.

Aorta- och mitralklaffstenos

Liksom andra läkemedel som innehåller ACE-hämmare, såsom perindopril, skall Stapressial ges med försiktighet till patienter med mitralklaffstenos eller signifikant aortastenos som inte är höggradig. Användning av Stapressial är kontraindicerat hos patienter med svårt utflödeshinder i vänster kammare (se avsnitt 4.3).

Njurtransplantation

Det finns ingen erfarenhet av administrering av perindoprilarginin till patienter med en nyligen genomförd njurtransplantation.

Renovaskulär hypertoni

En ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens föreligger när en patient med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensamt fungerande njure behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.3). Behandling med diuretika kan vara en bidragande orsak. Förlust av njurfunktionen kan förekomma med bara små förändringar i serum kreatinin, till och med hos patienter med unilateral njurartärstenos.

Nedsatt njurfunktion

Stapressial kan administreras till patienter med kreatininclearance ≥ 60 ml/min, men är inte lämpligt för patienter med kreatininclearance < 60 ml/min (måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion). Hos dessa patienter rekommenderas individuell dositering med de enskilda komponenterna. Rutinövervakning av kalium och kreatinin utgör en del av normal klinisk praxis för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Hos patienter med symptomatisk hjärtsvikt kan hypotoni som resulterat av påbörjad behandling med ACE-hämmare leda till ytterligare försämring av njurfunktionen. Akut njursvikt, vanligtvis reversibel, har rapporterats i denna situation.

Hos vissa patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en solitär njure, vilka behandlats med ACE-hämmare, har ökning av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa ökning har vanligtvis varit reversibla vid avbrytande av behandling. Detta är särskilt vanligt hos patienter med njurinsufficiens.

Om renovaskulär hypertoni också föreligger innebär det en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens. Vissa hypertoni-patienter som inte har någon tidigare uppenbar vaskulär njursjukdom har utvecklat förhöjningar i blodurea och serumkreatinin, vanligtvis små och övergående, speciellt när perindopril har getts samtidigt med ett diuretikum. Detta inträffar med högre sannolikhet hos patienter med tidigare njurfunktionsnedsättning. Dosreduktion och/eller avbrott i behandling med diuretika och/eller Stapressial kan erfordras.

Amlodipin kan användas till patienter med nedsatt njurfunktion i normala doser. Förändringar av koncentrationen av amlodipin i plasma har inte samband med graden av nedsatt njurfunktion. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Effekten av kombinationsprodukten Stapressial har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid dosering av Stapressial bör doseringsrekommendationerna för de enskilda komponenterna följas.

Hemodialyspatienter

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla dialysmembran och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. För dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel.

Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril (se avsnitt 4.8). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall skall behandling med Stapressial omedelbart avbrytas och lämplig övervakning initieras och fortgå tills symptomen helt försvunnit. I de fall där svullnaden var begränsad till ansiktet och läpparna gick tillståndet i allmänhet tillbaka utan behandling; antihistamin har dock varit till nytta för lindring av symptomen.

Angioödem sammankopplade med larynxödem kan vara livshotande. När tunga, glottis eller larynx är involverade och medför risk för luftvägsobstruktion skall akutbehandling omedelbart sättas in. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av öppen luftväg. Patienten bör stå under noggrann medicinsk övervakning tills en fullständig och bestående återgång av symptomen erhållits. Patienter med en anamnes av angioödem utan relation till ACE-hämmarbehandling kan utgöra en riskgrupp för angioödem om de får Stapressial (se avsnitt 4.3).

Intestinalt angioödem har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Dessa patienter uppvisade buksmärter (med eller utan illamående eller kräkningar); i en del fall förekom inget föregående ansiktsangioödem och C-1-esternasnivåerna var normala. Angioödemet diagnostiserades genom procedurer som datortomografi eller ultraljud av buken eller vid kirurgi, och symptomen gick tillbaka när ACE-hämmarbehandlingen avslutades. Intestinalt angioödem skall inkluderas i differentialdiagnosen på patienter som behandlas med Stapressial och uppvisar buksmärter.

Samtidig användning av perindopril med sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter att den sista dosen perindopril tagits. Om behandling med sakubitril/valsartan avbryts får behandling med perindopril inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5). Samtidig behandling med ACE-hämmare och NEP-hämmare (t.ex. racekadotril), mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iakttas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes)

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under LDL-aferes med dextransulfat råkat ut för livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner kan undvikas genom temporärt uppehåll av ACE-hämmande behandling före varje aferes.

Anafylaktoida reaktioner under desensibilisering

Patienter som får läkemedel innehållande ACE-hämmare, såsom Stapressial, under desensibiliseringsbehandling (t.ex. bi- eller getinggift) har fått anafylaktoida reaktioner. Hos dessa patienter har reaktionen undvikits vid temporärt uppehåll av ACE-hämmande behandling, men de återkom vid återinsättande.

Neutropeni/agranulocytos/trombocytopeni/anemi

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer. Stapressial bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv terapi, behandlade med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa faktorer, särskilt vid tidigare nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om Stapressial används till sådana patienter rekommenderas regelbunden kontroll av antal vita blodkroppar, och patienten skall instrueras att rapportera varje tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber).

Ras

ACE-hämmare orsakar en högre frekvens av angioödem hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter. Stapressial, som innehåller ACE-hämmaren perindopril, kan, som andra ACE-hämmare, vara mindre effektiv för blodtryckssänkning hos svarta människor än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låga reninnivåer hos den svarta hypertoni populationen.

Hosta

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Kännetecknande är en icke-produktiv, ihållande hosta, som upphör när ACE-hämmande behandlingen avbryts. ACE-hämmande inducerad hosta bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta hos patienter som behandlas med Stapressial.

Kirurgi/anestesi

Hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med medel som orsakar hypotoni kan Stapressial blockera angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Behandlingen skall avbrytas en dag före det kirurgiska ingreppet. Om hypotoni uppstår och bedöms bero på denna mekanism kan den korrigeras med volymökning.

Hyperkalemi

Förhöjningar av serumkalium har observerats hos en del patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar njurinsufficiens, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, tillstötande händelse, särskilt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel; eller intag av andra läkemedel förknippade

med förhöjningar av serumkalium (t.ex. heparin, cotrimoxazol, kallas även trimetoprim/sulfametoxazol) och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Användningen av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan leda till en signifikant ökning av serumkalium särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion ska övervakas. Om samtidig användning av ovan nämnda medel med Stapressial bedöms lämplig, skall dessa användas med försiktighet och frekvent uppföljning av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Kombination med litium

Kombination av litium och läkemedel innehållande perindopril, såsom Stapressial, rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Primär aldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom att hämma renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel.

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda Stapressial: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natriummängd

Stapressial innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Inga interaktionsstudier har utförts med Stapressial och andra läkemedel, men atorvastatin, perindopril och amlodipin har studerats separat. Resultat från dessa studier presenteras nedan.

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitri/valsartan är kontraindicerat på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4). Sakubitri/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen perindopril. Perindopril får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitri/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som inducerar hyperkalemi

Även om serumkalium vanligen håller sig inom normala värden, kan hyperkalemi uppträda hos vissa patienter som behandlas med Stapsessial. Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser kan öka förekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalt, kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), eftersom det är påvisat att trimetoprim fungerar som ett kaliumsparande diuretikum i likhet med amilorid. Kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi. Kombinationen av Stapsessial med ovannämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad ska läkemedlen användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium.

Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

Komponent	Känd interaktion med läkemedlet	Interaktion med andra läkemedel
Perindopril	Aliskiren	Samtidig behandling med Stapsessial och aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m ²), på grund av risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.
	Extrakorporeala behandlingar	Extrakorporeala behandlingar som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor, såsom dialys eller hemofiltration med vissa high-flux membran (t.ex. polyakrylnitrimembran) och LDL-afäres med dextransulfat på grund av ökad risk för svår anafylaktoid reaktion (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs bör hänsyn tas till om man borde använda en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande läkemedel ur en annan grupp.
Atorvastatin	Glekaprevir/pibrentasvir	Samtidig behandling med Stapsessial är kontraindicerad på grund av ökad risk för myopati.

Samtidig användning rekommenderas ej (se avsnitt 4.4)

Komponent	Känd interaktion med läkemedlet	Interaktion med andra läkemedel
Atorvastatin	Potent CYP3A4-hämmare	Atorvastatin metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är ett substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till effluxtransportörerna P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP3A4 eller transportproteiner kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin och en ökad risk för myopati. Risken kan också öka vid samtidig administrering av atorvastatin och andra läkemedel med potential att orsaka myopati, såsom fibrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt 4.4). Potenta CYP3A4-hämmare har visat sig leda till markant ökade koncentrationer av atorvastatin. Samtidig administrering av potent CYP3A4-hämmare (t.ex. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, vissa antivirala läkemedel för behandling av

Komponent	Känd interaktion med läkemedlet	Interaktion med andra läkemedel
		HCV (t.ex. elbasvir/grazoprevir) och HIV-proteashämmare däribland ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) och Stapressial bör om möjligt undvikas. I fall då samtidig administrering av dessa läkemedel och Stapressial inte kan undvikas, bör lägre atorvastatindoser i Stapressial övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas (se tabell 1).
Perindopril	Aliskiren	Hos patienter som inte lider av diabetes eller nedsatt njurfunktion rekommenderas inte samtidig behandling med Stapressial och aliskiren.
	Samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare	I litteraturen har det rapporterats att samtidig behandling med ACE-hämmare, såsom perindopril i Stapressial, och angiotensinreceptorblockerare hos patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom, hjärtsvikt eller diabetes med skador på målorgan är associerad med en högre förekomst av hypotoni, synkope, hyperkalemi och försämrad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av enbart ett läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Dubbel blockad (t.ex. genom att kombinera en ACE-hämmare med en angiotensin II-receptorantagonist) bör begränsas till individuellt definierade fall med noggrann övervakning av njurfunktionen, kaliumnivåer och blodtryck.
	Estramustin	Risk för flera biverkningar såsom angioneurotiskt ödem (angioödem).
	Litium	Reversibla ökning av serumlitium-koncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av Stapressial och litium rekommenderas inte, men om kombinationen är nödvändig skall serumlitiumnivåerna övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
	Kaliumsparande diuretika (t.ex. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), kaliumsalter	Dessa läkemedel är kända för att orsaka hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt i samband med nedsatt njurfunktion (additiv hyperkalemisk verkan). Kombination av Stapressial med dessa medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning ändå är indikerad skall de användas med försiktighet och med frekvent kontroll av serumkalium och kreatinin.
Amlodipin	Dantrolen (infusion)	Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenös dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas det att undvika samtidig administrering av läkemedel som innehåller kalciumkanalblockerare, såsom Stapressial, till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.
Atorvastatin/ amlodipin	Grapefrukt eller grapefruktjuice	Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas inte (se tabell 1). Administrering av Stapressial, som innehåller amlodipin, tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter och leda till större blodtryckssänkande effekt.

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet

Komponent	Känd interaktion med läkemedlet	Interaktion med andra läkemedel
Atorvastatin	Måttliga CYP3A4-hämmare	Måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, diltiazem, verapamil och flukonazol) kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin (se tabell 1). En ökad risk för myopati har observerats vid användning av erytromycin i kombination med statiner. Interaktionsstudier avseende effekterna av amiodaron eller verapamil på atorvastatin har inte utförts. Både amiodaron och verapamil är kända för att hämma CYP3A4-aktivitet och samtidig administrering med atorvastatin kan resultera i ökad exponering för atorvastatin. Vid samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare bör därför en lägre maximaldos av atorvastatinkomponenten i Stapressial övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas. Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av en hämmare rekommenderas lämplig klinisk uppföljning.
	CYP3A4-inducerare	Samtidig behandling med atorvastatin och inducerare av cytokrom P450 3A (t.ex. efavirenz, rifampicin, johannesört) kan leda till en varierande minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin (se tabell 1). På grund av den dubbla interaktionsmekanismen hos rifampicin (cytokrom P450 3A-induktion samt hämning av transportproteinet OATP1B1 i hepatocyterna), rekommenderas att Stapressial och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle, eftersom intag av atorvastatin efter administrering av rifampicin har associerats med en signifikant minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin. Effekten av rifampicin på atorvastatin-koncentrationer i hepatocyter är dock okänd och om samtidig administrering inte kan undvikas, bör effekten på patienten övervakas noggrant.
	Digoxin	Vid samtidig administrering av upprepade doser av digoxin och atorvastatin 10 mg ökade koncentrationen av digoxin vid steady-state något (se tabell 2). Patienter som behandlas med digoxin bör följas upp.
	Ezetimib	Användning av ezetimib i monoterapi är associerat med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan därför öka vid samtidig behandling med ezetimib och Stapressial. Lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
	Fusidinsyra	Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidigt intag av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller både och) är fortfarande inte känd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med denna kombination. Om behandling med systemisk fusidinsyra anses nödvändig, ska behandling med Stapressial avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra (se avsnitt 4.4).

Komponent	Känd interaktion med läke medlet	Interaktion med andra läke medel
	Gemfibrozil/fibrinsyraderivat	Användning av fibrater i monoterapi är associerat med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys (se tabell 1). Risken för dessa händelser kan öka vid samtidig användning av fibrinsyraderivat och atorvastatin. Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas lägsta effektiva dos av atorvastatin i Stapressial samt adekvat uppföljning av patienten (se avsnitt 4.4).
	Transporthämmare	Hämmare av transportproteiner (t.ex. ciklosporin, letermovir) kan öka den systemiska exponeringen av atorvastatin (se tabell 1). Effekten på atorvastatinkoncentrationer i hepatocyter, vid hämning av leverns upptagningstransportörer, är okänd. Om samtidig administrering inte kan undvikas, bör dosen reduceras och klinisk uppföljning av effekten rekommenderas. Användning av Stapressial rekommenderas inte till patienter som tar letermovir samtidigt som ciklosporin (se avsnitt 4.4).
	Warfarin	I en klinisk studie på patienter på kronisk warfarinbehandling, orsakade samtidig administrering av atorvastatin 80 mg dagligen och warfarin en liten minskning på ca 1,7 sekunder i protrombintid under de första 4 dagarnas dosering. Protrombintiden återgick till den normala inom 15 dagar med atorvastatinbehandling. Även om endast mycket sällsynta fall av kliniskt signifikanta interaktioner med antikoagulantia har rapporterats, bör protrombintiden bestämmas innan Stapressial ges till patienter som tar antikoagulantia av kumarintyp, och tillräckligt ofta under tidig behandling för att säkerställa att ingen signifikant förändring av protrombintiden inträffar. När en stabil protrombintid har dokumenterats, kan protrombintiden kontrolleras vid de intervall som vanligen rekommenderas för patienter som står på kumarinantikoagulantia. Om dosen av atorvastatinkomponenten i Stapressial ändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Atorvastatinbehandling har inte förknippats med blödning eller med förändringar i protrombintid hos patienter som inte tar antikoagulantia.
Perindopril	Antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska medel)	Epidemiologiska undersökningar har visat att samtidig administrering av ACE-hämmare och diabetesmedel (insulin, orala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta synes vara mer vanligt under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion. Blodglukosnivån ska övervakas noggrant under den första behandlingsmånaden.
	Baklofen	Ökad blodtryckssänkande effekt. Övervaka blodtrycket och anpassa den blodtryckssänkande dosen vid behov.

Komponent	Känd interaktion med läkemedlet	Interaktion med andra läkemedel
	Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag	När ACE-hämmare används samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosregim, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med existerande nedsatt njurfunktion. Kombinationen av Stapressial och NSAID bör ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervägande bör göras att övervaka njurfunktionen efter påbörjad samtidig behandling, och periodvis därefter.
Amlodipin	CYP3A4-hämmare	Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykotika, makrolider såsom erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta öknings i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalade hos äldre. Klinisk övervakning och dosjustering kan därför vara nödvändigt. Det finns en ökad risk för hypotoni hos patienter som får klaritromycin tillsammans med amlodipin. Noggrann övervakning rekommenderas hos patienter som får amlodipin tillsammans med klaritromycin.
	CYP3A4-inducerare	Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).

Samtidig användning som kräver viss försiktighet

Komponent	Känd interaktion med läkemedlet	Interaktion med andra läkemedel
Atorvastatin	Kolkicin	Det har inte utförts några interaktionsstudier med atorvastatin och kolkicin, men fall av myopati har rapporterats när atorvastatin administrerats samtidigt med kolkicin. Försiktighet ska därför iaktas när atorvastatin förskrivs samtidigt med kolkicin.
	Kolestipol	Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter minskade (med cirka 25 %) när kolestipol administrerades tillsammans med atorvastatin. Den lipidreglerande effekten var dock större då atorvastatin och kolestipol gavs tillsammans än då respektive läkemedel gavs var för sig.
	Perorala antikonceptionsmedel	Samtidig administrering av atorvastatin och perorala antikonceptionsmedel resulterade i ökade plasmakoncentrationer av noretisteron och etinylestradiol (se tabell 2).
Perindopril	Sympatomimetika	Sympatomimetika kan reducera ACE-hämmarens antihypertensiva effekt.

Komponent	Känd interaktion med läkemedlet	Interaktion med andra läkemedel
	Tricykliska antidepressiva medel/antipsykotika/anestetika	Samtidig användning av ACE-hämmare och vissa anestesiläkemedel, tricykliska antidepressiva medel och antipsykotika, kan resultera i ytterligare reduktion av blodtrycket (se avsnitt 4.4).
	Guld	Nitritoida reaktioner (med symptom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter under behandling med injicerbart guld (natriumaurotiomalat) och samtidig ACE-hämmarbehandling inklusive perindopril.
Amlodipin	Digoxin, atorvastatin eller warfarin	I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin eller warfarin.
	Takrolimus	Det finns risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin. För att undvika takrolimusrelaterad toxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus, måste takrolimusnivån i blodet övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov.
	mTOR-hämmare (Mechanistic Target of Rapamycin)	mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.
	Ciklosporin	Inga interaktionsstudier har utförts med ciklosporin och amlodipin på friska frivilliga eller andra populationer med undantag för njurtransplanterade patienter, där varierande ökning av dalkoncentrationerna (genomsnitt 0–40 %) av ciklosporin observerades. Övervakning av ciklosporinnivåerna hos njurtransplanterade patienter som behandlas med amlodipin ska övervägas och vid behov ska ciklosporindosen sänkas.
Perindopril/ amlodipin	Blodtryckssänkande medel och kärilvidgande medel	Samtidig användning av dessa medel kan öka de blodtryckssänkande effekterna av Stapressial. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärilvidgande medel kan ytterligare reducera blodtrycket.

Tabell 1. Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och doseringsregim	Atorvastatin		
	Dos	AUC - förhållande ^{&}	Klinisk rekommendation [#]
Tipranavir 500 mg 2 gånger dagligen/ritonavir 200 mg 2 gånger dagligen, 8 dagar (dagarna 14 till 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	9,4	I de fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, ska dosen atorvastatin inte överstiga 10 mg dagligen. Klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Telaprevir 750 mg, med 8 timmars mellanrum, 10 dagar	20 mg, enkeldos	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dos	10 mg, en gång dagligen, i 28 dagar	8,7	
Lopinavir 400 mg 2 gånger dagligen/ ritonavir 100 mg 2 gånger dagligen, 14 dagar	20 mg, en gång dagligen, i 4 dagar	5,9	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre

Samtidigt administrerade läkemedel och doseringsregim	Atorvastatin		
	Dos	AUC - förhållande ^{&}	Klinisk rekommendation [#]
Klaritromycin 500 mg 2 gånger dagligen, 9 dagar	80 mg, en gång dagligen, i 8 dagar	4,5	underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatindoser som överstiger 20 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Sakvinavir 400 mg 2 gånger dagligen/ ritonavir (300 mg 2 gånger dagligen från dag 5–7, ökas till 400 mg 2 gånger dagligen på dag 8), dagarna 4–18, 30 minuter efter dosering med atorvastatin	40 mg, en gång dagligen, i 4 dagar	3,9	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatindoser som överstiger 40 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Darunavir 300 mg 2 gånger dagligen/ ritonavir 100 mg 2 gånger dagligen, 9 dagar	10 mg, en gång dagligen, i 4 dagar	3,4	
Itrakonazol 200 mg en gång dagligen, 4 dagar	40 mg, enkeldos	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2 gånger dagligen/ ritonavir 100 mg 2 gånger dagligen, 14 dagar	10 mg, en gång dagligen, i 4 dagar	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2 gånger dagligen, 14 dagar	10 mg, en gång dagligen, i 4 dagar	2,3	
Letemovir 480 mg en gång dagligen, 10 dagar	20 mg, enkeldos	3,29	
Nelfinavir 1250 mg 2 gånger dagligen, 14 dagar	10 mg, en gång dagligen, i 28 dagar	1,74 [^]	Ingen särskild rekommendation.
Grapefruktjuice, 240 ml en gång dagligen*	40 mg, enkeldos	1,37	Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas inte.
Diltiazem 240 mg en gång dagligen, 28 dagar	40 mg, enkeldos	1,51	Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av diltiazem, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Erytromycin 500 mg 4 gånger dagligen, 7 dagar	10 mg, enkeldos	1,33	Lägre maximaldos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Amlodipin 10 mg, enkeldos	80 mg, enkeldos	1,18	Ingen särskild rekommendation.
Cimetidin 300 mg 4 gånger dagligen, 2 veckor	10 mg, en gång dagligen, i 2 veckor	1,00	Ingen särskild rekommendation.
Kolestipol 10 g 2 gånger dagligen, 24 veckor	40 mg en gång dagligen i 8 veckor	0,74 ^{**}	Ingen särskild rekommendation.
Antacid suspension med magnesium och aluminiumhydroxid, 30 ml 4 gånger dagligen, 17 dagar	10 mg, en gång dagligen, i 15 dagar	0,66	Ingen särskild rekommendation.
Efavirenz 600 mg en gång dagligen, 14 dagar	10 mg i 3 dagar	0,59	Ingen särskild rekommendation.

Samtidigt administrerade läkemedel och doseringsregim	Atorvastatin		
	Dos	AUC - förhållande ^{&}	Klinisk rekommendation [#]
Rifampicin 600 mg en gång dagligen, 7 dagar (samtidig administrering)	40 mg enkeldos	1,12	Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas klinisk uppföljning samt att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle.
Rifampicin 600 mg en gång dagligen, 5 dagar (separerade doser)	40 mg enkeldos	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2 gånger dagligen, 7 dagar	40 mg enkeldos	1,35	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Fenofibrat 160 mg en gång dagligen, 7 dagar	40 mg enkeldos	1,03	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Boceprevir 800 mg 3 gånger dagligen, 7 dagar	40 mg enkeldos	2,3	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas. Dygnsdosen av atorvastatin ska inte överstiga 20 mg vid samtidig administrering av boceprevir.
Glekaprevir 400 mg en gång dagligen/ pibrentasvir 120 mg en gång dagligen, 7 dagar	10 mg en gång dagligen i 7 dagar	8,3	Administrering samtidigt med produkter som innehåller glekaprevir eller pibrentasvir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Elbasvir 50 mg en gång dagligen / grazoprevir 200 mg en gång dagligen, 13 dagar	10 mg enkeldos	1,95	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller elbasvir eller grazoprevir.

Ökning anges som “↑”, minskning som “↓”

[&] Data angett som x-faldig förändring representerar en enkel kvot mellan samtidig administrering och enbart atorvastatin (dvs. 1-faldig = ingen förändring). Data angett som %-förändring representerar procentuell skillnad jämfört med enbart atorvastatin (dvs. 0 % = ingen förändring).

[#] Se avsnitt 4.4 och 4.5 för klinisk betydelse.

* Innehåller en eller flera ämnen som hämmar CYP3A4 och kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Intag av ett glas 240 ml grapefruktjuice resulterade också i en minskning av AUC på 20,4 % för den aktiva orto-hydroximetaboliten. Stora mängder grapefruktjuice (mer än 1,2 l dagligen i 5 dagar) ökade AUC för atorvastatin 2,5-faldigt och AUC för aktiva (atorvastatin och metaboliter) HMG-CoA reductashämmare 1,3-faldigt.

** Kvot baserad på ett enda prov taget 8-16 timmar efter dos.

^ Total aktivitet för atorvastatinekvivalent

Tabell 2. Effekt av atorvastatin på farmakokinetiken hos samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin och doseringsregim	Samtidigt administrerade läkemedel		
	Läkemedel/Dos (mg)	AUC-förhållande*	Klinisk rekommendation
80 mg, en gång dagligen, i 10 dagar	Digoxin, 0,25 mg, en gång dagligen, i 20 dagar	1,15	Patienter som tar digoxin bör följas upp.
40 mg, en gång dagligen, i 22 dagar	Perorala antikonceptionsmedel en gång dagligen, 2 månader - Noretisteron, 1 mg - Etinylestradiol, 35 µg	1,28 1,19	Ingen särskild rekommendation.
80 mg, en gång dagligen, i 15 dagar	*Fenazon, 600 mg, enkeldos	1,03	Ingen särskild rekommendation.
10 mg, enkeldos	Tipranavir 500 mg, 2 gånger dagligen/ritonavir 200 mg 2 gånger dagligen, 7 dagar	1,08	Ingen särskild rekommendation.
10 mg, en gång dagligen, i 4 dagar	Fosamprenavir 1400 mg, 2 gånger dagligen, 14 dagar	0,73	Ingen särskild rekommendation.
10 mg, en gång dagligen, i 4 dagar	Fosamprenavir 700 mg 2 gånger dagligen/ritonavir 100 mg 2 gånger dagligen, 14 dagar	0,99	Ingen särskild rekommendation.

Ökning anges som “↑”, minskning som “↓”

* Data angett som %-förändring representerar procentuell skillnad jämfört med enbart atorvastatin (dvs. 0 % = ingen förändring)

* Samtidig administrering av flera doser av atorvastatin och fenazon visade låg eller ingen påvisbar effekt på clearance av fenazon.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Stapressial är kontraindicerat under graviditet och amning (se avsnitt **Error! Reference source not found.**).

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör använda preventivmedel under behandlingen med Stapressial (se avsnitt **Error! Reference source not found.**).

Graviditet

Atorvastatin

Säkerhet hos gravida kvinnor har inte fastställts. Inga kontrollerade kliniska studier med atorvastatin har utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda missbildningar efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har erhållits. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Om modern behandlas med atorvastatin kan fostrets nivåer av mevalonat, en prekursor vid biosyntesen av kolesterol, minska. Åderförkalkning är en kronisk process, och avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditet bör ha liten inverkan på de långsiktiga riskerna med primär hyperkolesterolemi. Av dessa skäl bör atorvastatin inte användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med atorvastatin bör avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan inte är gravid (se avsnitt 4.3).

Perindopril

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester. ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Patienter som planerar graviditet bör erhålla alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3). Om exponering för ACE-hämmare förekommit under

graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amlodipin

Säkerheten vid användning av amlodipin under graviditet hos människa har inte fastställts. Reproduktionstoxicitet har observerats vid höga doser i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Amning

Atorvastatin

Det är okänt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Hos råttor är plasmakoncentrationerna av atorvastatin och dess aktiva metaboliter liknande dem i mjölk (se avsnitt 5.3). På grund av risken för allvarliga biverkningar, bör kvinnor som tar atorvastatin inte amma sina barn. Atorvastatin är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Perindopril

Eftersom ingen information angående användning av perindopril under amning finns, rekommenderas inte perindopril utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Amlodipin

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till spädbarnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn.

Fertilitet

Atorvastatin

I djurstudier hade atorvastatin ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

Perindopril

Det fanns ingen effekt på reproduktionsförmåga eller fertilitet.

Amlodipin

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekter av Stapressial på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

- Atorvastatin har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.
- Perindopril har ingen direkt effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men individuella reaktioner som beror på lågt blodtryck kan förekomma hos vissa patienter, framför allt vid början av behandlingen eller i kombination med andra antihypertensiva medel.
- Amlodipin kan ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin får yrsel, huvudvärk, utmattning eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

Detta kan resultera i att förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner kan försämrans hos patienter som tar Stapressial. Försiktighet rekommenderas, särskilt i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av profilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats med atorvastatin, perindopril och amlodipin som tagits separat är: nasofaryngit, överkänslighet, hyperglykemi, huvudvärk, faryngolaryngeal smärta, näsblödning, förstoppning, flatulens, dyspepsi, illamående, diarré, förändrade tarmvanor, myalgi, artralgi, smärta i armar och ben, muskelspasmer, ledsvullnad, svullna fotleder, ryggvärk, onormala leverfunktionstest, förhöjt kreatinkinas i blodet, somnolens, yrsel, hjärtklappning, vallningar, buksmärta, ödem, utmattningsparestesi, synnedsättning, diplopi, tinnitus, vertigo, hypotoni, hosta, dyspné, kräkningar, dysgeusi, utslag, klåda, asteni.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats under behandling med atorvastatin, perindopril och amlodipin eller då dessa tagits separat. Biverkningarna presenteras enligt MedDRA-systemets organklassificering och följande frekvenser:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens			
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin	
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Vanliga	-	-	
	Rinit	-	Mycket sällsynta	Mindre vanliga	
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Sällsynta	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	
	Leukopeni/neutropeni (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	
	Eosinofili	-	Mindre vanliga*	-	
	Agranulocytos eller pancytopeni	-	Mycket sällsynta	-	
	Hemolytisk anemi hos patienter med en medfödd brist på G-6PDH	-	Mycket sällsynta	-	
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga	-	Mycket sällsynta	
	Anafylaxi	Mycket sällsynta	-	-	
Endokrina systemet	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	-	Sällsynta	-	
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi	Vanliga	-	Mycket sällsynta	
	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Mindre vanliga	Mindre vanliga*	-	
	Hyponatremi	-	Mindre vanliga*	-	
	Hyperkalemi som är reversibel vid avbrott (se avsnitt 4.4)	-	Mindre vanliga*	-	
	Anorexi	Mindre vanliga	-	-	
Psykiska störningar	Sömlöshet	Mindre vanliga	-	Mindre vanliga	
	Humörsvängningar (inklusive ångest)	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
	Sömnstörningar	-	Mindre vanliga	-	
	Depression	-	Mindre vanliga*	Mindre vanliga	
	Mardrömmar	Mindre vanliga	-	-	
	Förvirringstillstånd	-	Mycket sällsynta	Sällsynta	
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	-	Mindre vanliga*	Vanliga	
	Yrsel	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga	
	Huvudvärk	Vanliga	Vanliga	Vanliga	
	Tremor	-	-	Mindre vanliga	
	Dysgeusi	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
	Svimning	-	Mindre vanliga*	Mindre vanliga	
	Hypestesi	Mindre vanliga	-	Mindre vanliga	
	Parestesier	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
	Hypertoni	-	-	Mycket sällsynta	
	Perifer neuropati	Sällsynta	-	Mycket sällsynta	
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta	-	
	Amnesi	Mindre vanliga	-	-	
	Extrapyramidal störning (extrapyramidalt syndrom)	-	-	Ingen känd frekvens	
	Ögon	Synnedsättning	Sällsynta	Vanliga	Vanliga
		Diplopi	-	-	Vanliga
Dimsyn		Mindre vanliga	-	-	
Öron och balansorgan	Tinnitus	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	
	Vertigo	-	Vanliga	-	

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Hörselnedsättning	Mycket sällsynta	-	-
Hjärtat	Myokardinfarkt sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta	-
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaks flimmer)	-	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Takykardi	-	Mindre vanliga*	-
	Hjärtklappning	-	Mindre vanliga*	Vanliga
Blodkärl	Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni)	-	Vanliga	Mindre vanliga
	Vaskulit	-	Mindre vanliga*	Mycket sällsynta
	Rodnad	-	Sällsynta*	Vanliga
	Raynauds fenomen	-	Ingen känd frekvens	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Faryngolaryngeal smärta	Vanliga	-	-
	Näsblödning	Vanliga	-	-
	Hosta	-	Vanliga	Mindre vanliga
	Dyspné	-	Vanliga	Vanliga
	Bronkialspasm	-	Mindre vanliga	-
	Eosinofil pneumoni	-	Mycket sällsynta	-
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Kräkning	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Smärta i övre och nedre buken	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Diarré	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Förstoppning	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Muntorrhet	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Pankreatit	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Gastrit	-	-	Mycket sällsynta
	Gingival hyperplasi	-	-	Mycket sällsynta
	Förändrade tarmvanor	-	-	Vanliga
	Rapningar	Mindre vanliga	-	-
	Flatulens	Vanliga	-	-
Lever och gallvägar	Hepatit, antingen cytolytisk eller kolestatisk (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Gulsot	-	-	Mycket sällsynta
	Kolestas	Sällsynta	-	-
	Leversvikt	Mycket sällsynta	-	-
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Klåda	Mindre vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Urtikaria	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Purpura	-	-	Mindre vanliga
	Hudmissfärgningar	-	-	Mindre vanliga
	Hyperhidros	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Exantem	-	-	Mindre vanliga
	Alopeci	Mindre vanliga	-	Mindre vanliga
	Angioödem (se avsnitt 4.4)	Sällsynta	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
	Exfoliativ dermatit	-	-	Mycket sällsynta
	Pemfigoid	-	Mindre vanliga*	-
	Förvärring av psoriasis	-	Sällsynta*	-
	Stevens-Johnsons syndrom	Sällsynta	-	Mycket sällsynta
	Ljusöverkänslighetsreaktioner	-	Mindre vanliga*	Mycket sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys	Sällsynta	-	Ingen känd frekvens
	Erytema multiforme	Sällsynta	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Svullna leder	Vanliga	-	-
	Svullna fotleder	-	-	Vanliga
	Smärta i armar och ben	Vanliga	-	-
	Artralgi	Vanliga	Mindre vanliga*	Mindre vanliga

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Muskelspasmer	Vanliga	Vanliga	Vanliga
	Myalgi	Vanliga	Mindre vanliga*	Mindre vanliga
	Ryggvärk	Vanliga	-	Mindre vanliga
	Nacksmärta	Mindre vanliga	-	-
	Muskeltrötthet	Mindre vanliga	-	-
	Myopati	Sällsynta	-	-
	Myosit	Sällsynta	-	-
	Rabdomyolys	Sällsynta	-	-
	Muskelruptur	Sällsynta	-	-
	Tendinopati, ibland med ruptur som komplikation	Sällsynta	-	-
	Lupusliknande syndrom	Mycket sällsynta	-	-
	Immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt Error! Reference source not found.)	Ingen känd frekvens	-	-
Njurar och urinvägar	Miktionsstörningar	-	-	Mindre vanliga
	Nokturi	-	-	Mindre vanliga
	Pollakisuri	-	-	Mindre vanliga
	Njurinsufficiens	-	Mindre vanliga	-
	Akut njursvikt	-	Sällsynta	-
	Anuri/oliguri	-	Sällsynta*	-
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektionsstörning	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Gynekomasti	Mycket sällsynta	-	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Mindre vanliga	Vanliga	Vanliga
	Utmattning	Mindre vanliga	-	Vanliga
	Ödem	-	-	Mycket vanliga
	Bröstmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga*	Mindre vanliga
	Smärta	-	-	Mindre vanliga
	Sjukdomskänsla	Mindre vanliga	Mindre vanliga*	Mindre vanliga
	Perifert ödem	Mindre vanliga	Mindre vanliga*	-
	Feber	Mindre vanliga	Mindre vanliga*	-
Undersökningar	Ökningar av blodurea	-	Mindre vanliga*	-
	Ökningar blodkreatinin	-	Mindre vanliga*	-
	Förhöjning av leverenzymmer	-	Sällsynta	Mycket sällsynta**
	Förhöjning av blodbilirubin	-	Sällsynta	-
	Viktökning	Mindre vanliga	-	Mindre vanliga
	Vita blodkroppar i urinen	Mindre vanliga	-	-
	Viktminskning	-	-	Mindre vanliga
	Onormala leverfunktionstest	Vanliga	-	-
	Förhöjt kreatininas i blodet	Vanliga	-	-
	Nedgång av hemoglobin och hematokrit	-	Mycket sällsynta	-
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	-	Mindre vanliga*	-

* Frekvensen är beräknad från spontanrapportering av biverkningar i kliniska prövningar

** Främst överensstämmande med kolestas

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare har förhöjda serumtransaminasvärden rapporterats hos patienter som tagit atorvastatin. Dessa förändringar var vanligen lindriga, övergående och krävde inte att behandlingen avbröts. Kliniskt relevanta förhöjningar (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) av serumtransaminaser uppträdde hos 0,8 % av de patienter som tagit atorvastatin. Dessa förändringar var dosrelaterade och reversibla hos samtliga patienter.

Förhöjda serumnivåer av kreatininas (CK), mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, uppträdde hos 2,5 % av de patienter som behandlades med atorvastatin, vilket motsvarar erfarenheten från kliniska prövningar med andra HMG-CoA-reduktashämmare. Nivåer över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet sågs hos 0,4 % av de patienter som behandlats med atorvastatin (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har rapporterats med vissa statiner:

- Sexuell dysfunktion.
- Depression.
- Sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).
- Diabetes mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos $\geq 5,6$ mmol/l; BMI > 30 kg/m²; förhöjda triglycerider; hypertoni i anamnesen).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen information om överdosering med Stapressial hos människor.

Atorvastatin

Symtom och behandling

Specifik behandling vid överdosering av atorvastatin saknas. I händelse av överdos bör patienten behandlas symtomatiskt och med stödjande åtgärder efter behov. Leverfunktionsprover bör utföras och CK-nivåer i serum bör övervakas. På grund av den höga bindningsgraden till plasmaproteiner förväntas inte hemodialys öka clearance av atorvastatin nämnvärt.

Perindopril

Symtom

Symtom förknippade med överdosering av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, hjärtklappning, bradykardi, yrsel, oro och hosta.

Behandling

Den rekommenderade behandlingen vid överdosering är intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Om hypotoni inträffar skall patienten placeras i chockläge. Om tillgängligt, kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Perindopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling är indicerad för behandlingsresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer skall övervakas kontinuerligt.

Amlodipin

Erfarenhet av avsiktlig överdosering hos människor är begränsad.

Symtom

Tillgängliga data tyder på att kraftig överdosering kan ge uttalad perifer vasodilatation och eventuellt reflexutlöst takykardi. Utpräglad och troligtvis förlängd systemisk hypotoni som övergår till chock, även med dödlig utgång, har rapporterats.

I sällsynta fall har icke-kardiogent lungödem rapporterats som en konsekvens av överdosering av amlodipin, detta kan manifesteras med fördröjd uppkomst (24-48 timmar efter intag) och kräva ventilationsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervätskning) för att bibehålla perfusion och hjärtminutvolym kan vara utlösande faktorer.

Behandling

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd med frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktion, extremiteterna i högläge och övervakning av cirkulerande blodvolym och urinproduktion. En vasokonstriktor kan bidra till att återställa käriltonus och blodtryck, förutsatt att användningen inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kalciumkanalblockad. Ventrikelsköljning kan vara till hjälp i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visats minska absorptions hastigheten för amlodipin. Eftersom amlodipin i stor utsträckning är proteinbundet gör dialys sannolikt ingen nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna i kombination med övriga medel,
ATC-kod: C10BX11

Verkningsmekanism

Atorvastatin

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, det hastighetsbegränsande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metyl-glutaryl-koenzym A till mevalonat, en prekursor till olika steroler, däribland kolesterol. Triglycerider och kolesterol i levern inkorporeras i Very Low Density Lipoprotein (VLDL), utsöndras i plasma och transporteras till perifer vävnad. Low Density Lipoprotein (LDL) bildas från VLDL och kataboliseras primärt via receptorer med hög affinitet för LDL (LDL-receptor).

Perindopril

Perindopril är en hämmare av det enzym som konverterar angiotensin I till angiotensin II (Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Konverterande enzym, eller kinas, är ett exopeptidas som tillåter konvertering av angiotensin I till vasokonstriktorn angiotensin II såväl som nedbrytning av vasodilatorn bradykinin till en inaktiv heptapeptid. Inhibering av ACE resulterar i en reduktion av angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad plasmareninaktivitet (genom inhibering av den negativa återkopplingen från reninfrisättningen) och reducerad utsöndring av aldosteron. Eftersom ACE inaktiverar bradykinin resulterar inhibition av ACE också i en ökad aktivitet av cirkulerande och lokala kallikrein-kininsystem (och således också aktivering av prostaglandinsystemet). Det är möjligt att denna mekanism bidrar till den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare och är delvis ansvarig för vissa av dess biverkningar (t.ex. hosta).

Perindopril verkar genom sin aktiva metabolit, perindoprilat. De andra metaboliterna visar ingen hämning av ACE-aktivitet *in vitro*.

Amlodipin

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl.

Farmakodynamiska effekter

Atorvastatin

Atorvastatin minskar nivåerna av kolesterol i plasma och nivåerna av lipoprotein i serum via hämning av HMG-CoA-reduktas och kolesterolsyntes i levern. Atorvastatin ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL.

Atorvastatin minskar produktionen av LDL och antalet LDL-partiklar. Atorvastatin åstadkommer en påtaglig och varaktig ökning av LDL-receptoraktiviteten och en gynnsam kvalitetsförändring hos cirkulerande LDL-partiklar. Atorvastatin minskar effektivt LDL-C hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande läkemedel.

Perindopril

Hypertoni

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni: mild, måttlig, allvarlig; en reduktion av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående läge har observerats.

Perindopril reducerar perifert vaskulärt motstånd vilket leder till blodtryckssänkning. En följd därav är ökat perifert blodflöde utan någon effekt på hjärtfrekvensen.

Renalt blodflöde ökar i allmänhet medan den glomerulära filtreringshastigheten (GFR) normalt är oförändrad.

Hjärtsvikt

Perindopril reducerar hjärtarbetet genom en sänkning av preload och afterload.

Amlodipin

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlets glatta muskulatur. Den exakta mekanismen med vilken amlodipin lindrar angina är inte helt klargjord men amlodipin minskar den totala ischemiska belastningen genom följande två mekanismer:

- 1) Amlodipin vidgar perifera arterioler och minskar därmed det totala perifera motståndet (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Eftersom hjärtfrekvensen inte påverkas medför denna minskade belastning på hjärtat att myokardiets energiförbrukning och syrebehov minskar.
- 2) Amlodipin verkar troligen också genom att dilatera de stora koronarkärlen och hjärtats arterioler, såväl i normala som ischemiska områden. Denna dilatation ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med koronarkärlspasm (Prinzmetals angina eller variantangina).

Klinisk effekt och säkerhet

Studier avseende morbiditet och mortalitet har inte utförts med Stapressial.

Atorvastatin

Atorvastatin har i en dos-responsstudie visats minska totalkolesterol (30–46 %), LDL-C (41–61 %), apolipoprotein B (34–50 %) och triglycerider (14–33 %) och samtidigt i varierande grad öka HDL-C och apolipoprotein A1. Likartad effekt uppnås hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi, inklusive patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Reduktion av total-C, LDL-C och apolipoprotein B har visats reducera risken för kardiovaskulära händelser och kardiovaskulär dödlighet.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

I en 8 veckors öppen compassionate-use multicenterstudie med en frivillig förlängningsfas av varierande längd, var 335 patienter inskrivna, varav 89 identifierades som homozygot familjär hyperkolesterolemi-patienter. Hos dessa 89 patienter minskade LDL-C med i genomsnitt cirka 20 %. Atorvastatin gavs i doser upp till 80 mg/dag.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) är en internationell randomiserad studie med 2x2 faktoriell design. Syftet med ASCOT var att jämföra effekten av två antihypertensiva behandlingsregimer hos 19 257 patienter (Blood Pressure Lowering Arm – ASCOT-BPLA) och effekterna av tillägg av

atorvastatin 10 mg, jämfört med placebo, hos 10 305 patienter (Lipid Lowering Arm – ASCOT-LLA) på icke-fatala och fatala kranskärlshändelser.

Dessa effekter av atorvastatin på fatala och icke-fatala kranskärlshändelser utvärderades på hypertensiva patienter i åldern 40–79 år utan tidigare hjärtinfarkt eller behandling av angina och med TC-nivåer $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 3 av de predefinierade kardiovaskulära riskfaktorerna: manligt kön, ≥ 55 års ålder, rökning, diabetes, kranskärlssjukdom hos en förstagradssläkting, TC:HDL-C > 6 , perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammerhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG-abnormalitet, proteinuri/albuminuri.

Patienterna fick antihypertensiv behandling med antingen amlodipin eller atenolol. För att uppnå målblodtrycket ($< 140/90$ mmHg hos patienter utan diabetes, $< 130/80$ mmHg hos patienter med diabetes), kunde perindopril läggas till i amlodipingruppen och bendroflumetiazid i atenololgruppen.

Patienterna fick antihypertensiv behandling (antingen amlodipin- eller atenololbaserad behandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=5168) eller placebo (n=5137).

Kombinationen av atorvastatin och amlodipin resulterade i en signifikant minskning på 53 % (95 % KI [0,31; 0,69], $p < 0,0001$) i av det primära effektmåttet fatala kranskärlshändelser och icke-fatal hjärtinfarkt jämfört med gruppen som fick placebo och amlodipin och på 39 % (95 % KI [0,08; 0,59], $p < 0,016$) jämfört med gruppen som fick atorvastatin och atenolol.

I en subgrupp patienter från ASCOT-LLA, definierad i en post-hoc-analys, observerades en minskning om 38 % för fatala kranskärlshändelser och icke-fatal hjärtinfarkt (95 % KI [0,36; 1,08]) hos patienter som fick atorvastatin, perindopril och amlodipin (n=1814) jämfört med atorvastatin, atenolol och bendroflumetiazid (n=1978). Det observerades också en signifikant minskning om 24 % för totala kardiovaskulära händelser och ingrepp (95 % KI [0,59; 0,97]), en minskning om 31 % för totala kranskärlshändelser (95 % KI [0,48; 1,00]), en signifikant minskning om 50 % för fatal och icke-fatal stroke (95 % KI [0,29; 0,86]), en signifikant minskning om 39 % för kombinationen icke-fatal hjärtinfarkt, fatala kranskärlshändelser och koronara revaskulariseringsingrepp (95 % KI [0,38; 0,97]) och en signifikant minskning om 42 % för kombinationen kardiovaskulär mortalitet, hjärtinfarkt och stroke (95 % KI [0,40; 0,85]).

Perindopril

Hypertoni

Den antihypertensiva aktiviteten är maximal mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar åtminstone 24 timmar: daleffekten är ungefär 87–100 % av toppeffekten.

Minskningen i blodtryck sker snabbt. I svarande patienter uppnås normalisering inom en månad och består utan förekomst av takyfyaxi.

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt.

Perindopril reducerar vänsterkammerhypertrofi.

Det har bekräftats att perindopril visar kärilvidgande egenskaper hos människa. Större artärers elasticitet förbättras och media/lumen-kvoten minskar i små artärer.

En adjuvant behandling med tiaziddiuretika ger additiv synergieffekt. Kombinationen av en ACE-hämmare och en tiazid minskar också risken för hypokalemi inducerad av diuretikabehandlingen.

Patienter med stabil kranskärlssjukdom

EUROPA-studien var en internationell randomiserad dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie som pågick i 4 år.

Tolvtusentvåhundraarton (12 218) patienter över 18 år randomiserades till 8 mg perindopril tert-butylamin (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) (n=6 110) eller placebo (n=6 108).

De deltagande patienterna hade fastställd kranskärlssjukdom men utan kliniska tecken på hjärtsvikt.

Sammantaget hade 90 % av patienterna genomgått hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling.

De flesta patienterna fick studiemedicineringen som tillägg till konventionell behandling med trombocythämmare, lipidsänkare och betablockerare.

Det primära effektmåttet var kombinationen av kardiovaskulär mortalitet, icke dödlig hjärtinfarkt och/eller hjärtstillestånd med framgångsrik återupplivning. Behandling med 8 mg perindopril tert-butylamin (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) en gång dagligen resulterade i en signifikant absolut riskreduktion av det primära effektmåttet med 1,9 % (relativ riskreduktion på 20 %, 95 % KI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och/eller revaskularisering observerades en absolut riskreduktion på 2,2 % motsvarande en relativ riskreduktion på 22,4 % (95 % KI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) för det primära effektmåttet, vid jämförelse med placebo.

Annat: Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Amlodipin

Hos patienter med hypertoni ger en daglig dos kliniskt signifikant lägre blodtryck under hela dygnet i så väl liggande som stående läge. På grund av sin långsamt insättande verkan orsakar amlodipin inte akut hypotoni.

Hos patienter med angina ökar administrering av amlodipin en gång dagligen total arbetsförmåga, fördröjer anginaattacker och ger längre tid till 1 mm ST-sänkning. Detta minskar både frekvensen av anginaattacker och nitroglycerinkonsumtionen.

Amlodipin har inte satts i samband med några negativa metabola effekter eller förändring av plasmalipider och är lämplig för patienter med astma, diabetes och gikt.

Användning hos patienter med kranskärslsjukdom

Amlodipins effektivitet för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom har undersökts i en oberoende, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 1 997 patienter, "Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis" (CAMELOT). Av dessa patienter behandlades 663 med amlodipin 5–10 mg, 673 patienter behandlades med enalapril 10–20 mg och 655 patienter behandlades med placebo, förutom standardbehandling med statiner, betablockerare, diuretika och acetylsalicylsyra, under 2 år. De viktigaste resultaten redovisas i tabellen nedan. Resultaten visar att amlodipinbehandling gav färre sjukhusinläggningar på grund av angina och färre revaskuleringsingrepp hos patienter med kranskärslsjukdom.

Incidensen för signifikanta kliniska resultat i CAMELOT

Resultat	Frekvens kardiovaskulära händelser, antal (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Riskkvot (95% KI)	P-värde
<u>Primärt effektmått</u>					
Kardiovaskulära biverkningar	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Enskilda komponenter</u>					
Koronar revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Sjukhusinläggning p.g.a. angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Icke-fatal hjärtinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Stroke eller TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Kardiovaskulär död	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Sjukhusinläggning p.g.a. kongestiv hjärtsvikt	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Återupplivning efter hjärtstopp	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ej tillämpligt	0,04
Nydebyterad perifer kärlsjukdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Förkortningar: KI, konfidensintervall; TIA, transitorisk ischemisk attack.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Hemodynamiska studier samt kontrollerade kliniska studier avseende arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II–IV visade att amlodipin inte ledde till klinisk försämring uppmätt som arbetsförmåga, vänsterkammarejektionsfraktion och klinisk symtombild.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III–IV och som behandlades med digoxin, diuretika och ACE-hämmare visade att amlodipin inte ledde till ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitets-morbiditetsrisk vid hjärtsvikt.

Den totala kardiovaskulära mortaliteten påverkades inte av amlodipin i en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III–IV utan kliniska symtom och objektiva fynd som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. I denna population observerades ett samband mellan amlodipin och ökat antal rapporter om lungödem.

Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT-prövningen)

I en randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) jämfördes nyare läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandlingar jämfördes med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5–25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni. Totalt 33 357 hypertensiva patienter i åldern 55 år eller äldre randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst ytterligare en riskfaktor för kranskärlssjukdom, såsom tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiestarten) eller annan dokumenterad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammarehypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettrökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: relativ risk (RR) var 0,98 (95 % KI [0,90; 1,07] p = 0,65). Bland de sekundära effektmåtten var incidensen av hjärtsvikt (en komponent i det kombinerade kardiovaskulära effektmåttet) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38; 95 % KI [1,25; 1,52]; p < 0,001). Däremot sågs ingen signifikant skillnad i total mortalitet mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96; 95 % KI [0,89; 1,02]; p = 0,20.

Pediatrik population

Data saknas från användning av Stapsessial hos barn.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat ett produktspecifikt undantag för Stapsessial för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av ischemisk kranskärlssjukdom, hypertoni och förhöjt kolesterol (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska försökspersoner resulterade samtidig administrering av 40 mg atorvastatin, 10 mg perindoprilarginin och 10 mg amlodipin i en 23 %-ig ökning av AUC för atorvastatin, vilket inte är kliniskt signifikant. Den maximala koncentrationen av perindopril ökade med ca 19 %, men farmakokinetiken för den aktiva metaboliten perindoprilat påverkades inte. Hastigheten och omfattningen för absorptionen av amlodipin vid samtidig administrering med atorvastatin och perindopril skiljde sig inte signifikant från hastigheten och omfattningen av absorptionen för amlodipin när det togs separat.

Atorvastatin

Absorption

Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1-2 timmar. Omfattningen av absorptionen ökar proportionellt med given atorvastatindos.

Biotillgängligheten för filmdragerade atorvastatintabletter jämfört med oral lösning är 95–99 %. Den absoluta biotillgängligheten av atorvastatin är ca 12 % medan den systemiska tillgängligheten av HMG-CoA reductashämmande aktivitet är ca 30 %. Den låga systemiska tillgängligheten beror på presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan och/eller hepatisk förstapassagemetabolism.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen för atorvastatin är ca 381 liter. ≥ 98 % av atorvastatin är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 till orto- och parahydroxylerade derivat samt olika beta-oxiderade produkter. Förutom andra vägar metaboliseras dessa produkter vidare via glukuronidering. *In vitro* har orto- och parahydroxylerade metaboliter en hämmande effekt på HMG-CoA reductas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70 % av cirkulerande HMG-CoA reductashämmande aktivitet kan tillskrivas aktiva metaboliter.

Eliminering

Atorvastatin elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Enterohepatisk recirkulation tycks inte förekomma i någon större utsträckning. Den genomsnittliga halveringstiden för atorvastatin i plasma hos människor är ca 14 timmar. Halveringstiden för HMG-CoA reductashämning är cirka 20–30 timmar på grund av närvaro av aktiva metaboliter.

Atorvastatin är ett substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till effluxtransportörerna P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre individer än hos yngre vuxna, medan den lipidreglerande effekten är jämförbar med den som ses hos yngre patientgrupper.

Kön

Koncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter hos kvinnor skiljer sig från den hos män (kvinnor: C_{\max} ca 20 % högre, AUC ca 10 % lägre). Dessa skillnader saknar klinisk betydelse och resulterade inte i någon kliniskt signifikant skillnad i den lipidreglerande effekten mellan kvinnor och män.

Nedsatt njurfunktion

Njursjukdom påverkar varken plasmakoncentrationer eller lipideffekter av atorvastatin och dess aktiva metaboliter.

Nedsatt leverfunktion

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar markant (ca 16-faldig ökning av C_{\max} och 11-faldig ökning av AUC) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leversjukdom (Child-Pugh B).

SLCO1B1-polymorfism

Leverns upptag av alla HMG-CoA-reduktashämmare inklusive atorvastatin, involverar OATP1B1-transportören. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfism finns det en risk för ökad exponering för atorvastatin, vilket kan leda till en ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt 4.4). Polymorfism i genen som kodar OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) är förenad med en 2,4-faldigt högre atorvastatinexponering (AUC) än hos personer utan denna genotypvariant (c.521TT). För dessa patienter är ett genetiskt nedsatt upptag i levern av atorvastatin också tänkbart. Möjliga konsekvenser avseende effekten är okänd.

Perindopril

Absorption

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och maxkoncentrationen uppnås inom 1 timme. Perindoprils plasmahalveringstid är 1 timme.

Metabolism

Perindopril är en prodrug. Tjugosju procent av den administrerade dosen perindopril når blodbanan som den aktiva metaboliten perindoprilat. Perindopril omvandlas till aktivt perindoprilat samt ytterligare fem metaboliter, alla inaktiva. Perindoprilats maximala plasmakoncentration uppnås inom 3 till 4 timmar. Eftersom intagande av föda minskar omvandlingen till perindoprilat och därmed biotillgängligheten skall perindoprilarginin administreras oralt en gång dagligen på morgonen före frukost.

Linjäritet

Ett linjärt samband mellan dosen och plasmakoncentrationen av perindopril har påvisats.

Distribution

Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen av perindoprilat i plasma är 20 % (huvudsakligen till angiotensinkonverterande enzym), men bindningen är koncentrationsberoende.

Eliminering

Perindoprilat elimineras i urinen och den terminala halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 17 timmar, vilket resulterar i steady state inom 4 dagar.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Eliminationen av perindoprilat är nedsatt hos äldre och också hos patienter med hjärt- eller njursvikt.

Nedsatt njurfunktion

Dosanpassning vid njurinsufficiens är önskvärd, baserat på graden av funktionsnedsättning (kreatininclearance).

Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min.

Patienter med cirros

Perindoprils kinetik är modifierad i patienter med cirros: leverclearance av modermolekylen är reducerad till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock inte reducerad och därför erfordras ingen dosanpassning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amlodipin

Absorption

Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal koncentration i blodet 6–12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64–80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Distribution

Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Terminal halveringstid för eliminering i plasma är cirka 35–50 timmar och är konstant vid administrering en gång per dag. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av moderssubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Väldigt begränsade kliniska data finns tillgängliga för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och högre AUC-värden på ungefär 40–60 %.

Äldre

Tid till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre patienter. Clearance för amlodipin tenderar att vara lägre vilket leder till ökad AUC och halveringstid för eliminering hos äldre patienter. Ökningarna av AUC och halveringstid för eliminering hos patienter med kongestiv hjärtsvikt var förväntade för den undersökta åldersgruppen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga prekliniska studier har utförts med Stapressial.

Atorvastatin

Reproduktionstoxikologi och effekter på fertilitet: Det finns belegg från djurexperimentella studier att HMG-CoA-reduktashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Atorvastatin visade ingen effekt på fertiliteten och var inte teratogent hos råttor, kanin och hund, däremot sågs fetal toxicitet vid maternellt toxiska doser hos råttor och kanin. Utvecklingen av rattans avkomma försenades och den postnatala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för höga doser av atorvastatin. Det finns belegg för placentapassage hos råttor. Hos råttor liknar plasmakoncentrationerna av atorvastatin dem i mjölk. Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk hos människa.

Karcinogenes, mutagenes: I fyra *in vitro*-studier samt i en *in vivo*-studie har inga mutagena eller klastogena egenskaper hos atorvastatin kunnat påvisas. Atorvastatin är ej karcinogent hos råttor, men höga doser hos mus (vilket resulterade i 6–11-faldig ökning av AUC_{0-24h} som nåddes hos människor vid den högsta rekommenderade dosen) visade hepatocellulära adenom hos hannar och hepatocellulära karcinom hos honor.

Perindopril

Kronisk toxicitet: I de kroniska orala toxicitetsstudierna (råttor och apa) är målorganet njuren, med reversibel skada.

Reproduktionstoxikologi och effekter på fertilitet: Reproduktionstoxikologiska studier (råttor, mus, kanin och apa) visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet. Hämmare av angiotensinkonverterande enzym har emellertid, som klass, visats inducera ogynnsamma effekter på sen fosterutveckling, resulterande i fosterdöd och medfödda effekter hos gnagare och kanin: njurlesioner och en ökning av peri- och postnatal mortalitet har observerats. Fertiliteten försämrades varken hos han- eller honrattor.

Karcinogenes, mutagenes: Ingen mutagenicitet har observerats i *in vitro*- eller *in vivo*-studier. Ingen karcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råttor och mus.

Amlodipin

Reproduktionstoxikologi: Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet: Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanrattor under 64 dagar och honrattor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på rattor, där hanrattor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos

baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon och testosteron i plasma, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

Karcinogenes, mutagenes: Inga tecken på karcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Kalciumkarbonat (E170)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Maltodextrin

Magnesiumstearat (E470b)

Tablettens filmdragering

Glycerol (E422)

Hypromellos (E464)

Makrogol 6000

Magnesiumstearat (E470b)

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Efter öppnande av behållaren av högdensitetspolyeten med 100 tabletter är tabletterna hållbara i 100 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

PP-behållare: Inga särskilda temperaturanvisningar.

HDPE-behållare (alla styrkor förutom 40/10/10 mg): Inga särskilda temperaturanvisningar

HDPE-behållare (styrkan 40/10/10 mg): Förvaras vid högst 30 °C.

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 filmdragerade tabletter i en tablettbehållare av polypropen som är försluten med en LDPE-propp (endast tillgänglig för styrkan 10/5/5 mg). Proppen innehåller torkmedel. Tablettbehållaren för styrkan 10/5/5 mg innehåller en flödesreducerare av LDPE.

28 filmdragerade tabletter i en tablettbehållare av polypropen som är försluten med en LDPE-propp. Proppen innehåller torkmedel. Tablettbehållaren för styrkan 10/5/5 mg innehåller en flödesreducerare av LDPE.

30 filmdragerade tabletter i en tablettbehållare av polypropen som är försluten med en LDPE-propp. Proppen innehåller torkmedel. Tablettbehållaren för styrkan 10/5/5 mg innehåller en flödesreducerare av LDPE.

100 filmdragerade tabletter i en tablettbehållare av högdensitetspolyeten med ett skruvlock av polypropen. Skruvlocket innehåller torkmedel. Tablettbehållaren innehåller torkmedelskapslar.

Kartong med 10, 28, 30, 84 (3 tablettbehållare innehållande 28 tabletter), 90 (3 tablettbehållare innehållande 30 tabletter) eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10mg/5mg/5mg: 32116
20mg/5mg/5mg: 32117
20mg/10mg/5mg: 32118
20mg/10mg/10mg: 32119
40mg/10mg/10mg: 32120

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 01.12.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.07.2022