

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, Stapressial 20/5/5 mg, 20/10/5 mg ja 20/10/10 mg: 54,92 mg ja Stapressial 40/10/10 mg: 109,84 mg)

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.

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.

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 valmisteeseen sisältämällä aineosilla erikseen.

Iäkkäät potilaat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Iäkkäät 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 -valmisteeseen käytössä pitää olla varovainen. Stapressial-valmisteeseen käyttö on vasta-aiheista aktiivista maksasairautta sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Stapressial -valmisteeseen 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.
- Valmisteeseen käyttö naisille raskauden ja imetyksen aikana tai jos nainen voi tulla raskaaksi eikä käytä asianmukaista ehkäisyä (ks. kohta 4.6).
- 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 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteeseen samanaikainen käyttö (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.

Maksavaikutukset:

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 mekanisme 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. Rabdomyolyyysi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiiniakinaasiarvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen yläraja suurempi), myoglobinemia ja myoglobinuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

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 yläraja suurempi), arvo mitataan uudestaan 5–7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi.

Ennen hoitoa:

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin määräämisessä potilaalle, jolla on rabdomyolyyksille 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
- kreatiiniinaasin määrityksen tarve iäkkäälle potilaalle (> 70 vuotta) on arvioitava sen mukaan, onko potilaalla muita rbdomyolyysille 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 kreatiiniinaasipitoisuus on lähtötilanteessa merkitsevästi 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 Stapressial-hoidon aikana, potilaan S-CK-arvo on mitattava. Jos arvo on merkitsevästi 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.
- Stapressial-hoito on lopetettava heti, jos S-CK-arvo suurenee kliinisesti merkitsevästi (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi) tai jos potilaalla todetaan tai epäillään olevan rbdomyolyysi.

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö:

Koska tämä lääkevalmiste sisältää atorvastatiinia, rbdomyolyysin riski suurenee, kun Stapressial-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 ja HIV-proteasasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrotsiilin ja muiden fibrinihappojohdannaisien, erytromysiinin, niasiinin, etsetimibin, telapreviirin tai tipranaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa. Jos mahdollista, näiden lääkitysten sijaan on harkittava sellaisten lääkeaineiden käyttöä, joilla ei ole yhteisvaikutuksia.

Immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM) on ilmoitettu hyvin harvoin statiinihoidon aikana tai sen jälkeen. IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiiniinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon lopettamisesta huolimatta. 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 vaikuttavista aineista 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 rbdomyolyysiä (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 diabeteksriskin, 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 lääkehoidon, 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, dialysistä, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajaus tai joilla on vaikea reniini-riippuvainen 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. kohdat 4.2 ja 4.8). Annos tulee säätää huolellisesti ja hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin myös, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverenkiertosairaus, 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 aihetta. Jos matala verenpaine muuttuu oireiseksi, Stapressial-annosta tulee alentaa tai hoito keskeyttää.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma:

Samoin kuin muidenkin ACE:n estäjää, 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 dialysissä.

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

Hemodialyysipotilaat:

Anafylaktisia 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). Muiden NEP:n estäjien (esim. rasekadotriilin) ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi myös lisätä angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.5). Hyödyt on näin ollen arvioitava tarkoin riskeihin nähden ennen kuin perindopriilihoitoa saaville potilaille aloitetaan hoito NEP:n estäjillä (esim. rasekadotriililla).

mTOR:in estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) samanaikainen käyttö:

mTOR:in estäjiä (esim. sirolimuusia, everolimuusia, temsirolimuusia) käytävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikkenemistä) riski (ks. kohta 4.5).

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. pistiäisen myrky) saaneilla potilailla on esiintynyt anafylaktoidisia reaktioita. Näillä samoilla potilailla vältyttiin yliherkkyysoireita, 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.

Leikkaushoito/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 estäjähoidon aikana, mukaan lukien perindopriilihoito. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, heikentyvä munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen dekompensointi, 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 käyttö (esim. hepariini), kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilaille. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Mikäli Stapressial-valmisteen ja edellä mainittujen valmisteen 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)

Reniini-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-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. 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.

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Eräät lääkeaineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa.

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.
	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 toisentyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.
	Sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmä	Perindopriilin samanaikainen käyttö sakubitriliin ja valsartaanin sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen estyminen voi lisätä angioedeeman riskiä. Hoidon sakubitriliin ja valsartaanin sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua viimeisestä perindopriiliannoksesta. Perindopriilihoitoon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriliin ja valsartaanin sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4):

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
Atorvastatiini	Voimakkaat CYP3A4:n estäjät	Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4 (CYP3A4)-entsyymillä ja on kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluunoton OATP1B1-kuljettajaproteiinin, substraatti. 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). Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien on osoitettu johtavan

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
		merkitsevästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuuksiin. Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja HIV-proteasasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, jne.) samanaikaista antoa Stappressial-valmisteen kanssa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos näiden lääkkeiden ja Stappressial-valmisteen samanaikaista antoa ei voida välttää, on harkittava pienemmän atorvastatiiniannoksen sisältävän Stappressial-valmisteen käyttöä ja potilaan asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan (ks. taulukko 1).
Perindopriili	Aliskireeni	Stappressial-valmisteen ja aliskireenin samanaikaista käyttöä ei suositella myöskään niille potilaille, joilla ei ole diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa.
	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 Stappressial-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 haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman, riski.
	Litium	ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu reversiibeliä seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Stappressial-valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin litiumtasoa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).
	Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)	Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti kotrimoksatsolia (trimetopriimiä/sulfametoksatsolia), voi olla suurentunut hyperkalemian riski (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). Stappressial-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 tihein väliajoin.
Amlodipiini	Dantroleeni (infusiona)	Eläimillä havaittiin verapamiilin ja laskimoon annetun dantroleenin annon jälkeen kuolemaan johtanutta kammiovärinää ja sydän- ja verisuoniperäistä kollapsia, joihin liittyi hyperkalemiaa. Hyperkalemiariskin vuoksi suositellaan, että kalsiumkanavan salpaajia sisältävien lääkkeiden, kuten Stappressial-valmisteen, samanaikaista käyttöä vältetään, jos potilaalla on alttiutta pahanlaatuisen

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
		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 lisääntynyttä myopatian riskiä. Yhteisvaikutustutkimuksia amiodaronin ja verapamiilin vaikutuksista atorvastatiiniin ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamiilin tiedetään estävän CYP3A4:n aktiivisuutta ja niiden samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa voi johtaa suurentuneeseen atorvastatiinialtistukseen. Siksi on harkittava pienemmän atorvastatiiniannoksen sisältävän Stapressial-valmisteen käyttöä, ja potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa. Asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan estäjähoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen.
	CYP3A4:n indusoijat	Sytokromi P450 3A:n indusoijien (esim. efavirentsi, rifampisiini, mäkikuisma) ja atorvastatiinin samanaikainen anto voi pienentää atorvastatiinipitoisuuksia plasmassa vaihtelevasti (ks. taulukko 1). Rifampisiinilla on kaksinainen yhteisvaikutusmekanismi (se toisaalta indusoi sytokromi P450 3A:ta, toisaalta estää hepatosyyttien OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiinia). Tästä syystä on suositeltavaa antaa Stapressial ja rifampisiini samanaikaisesti, sillä kun atorvastatiini on annettu viivästyneesti rifampisiinin jälkeen, plasman atorvastatiinipitoisuus on pienentynyt merkittävästi. Rifampisiinin vaikutusta atorvastatiinipitoisuuksiin hepatosyyteissä 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 rabdomyolyyysi. Siksi tällaisten tapahtumien riski voi suurentua, kun etsetimibiä ja Stapressial-valmistetta käytetään samanaikaisesti. Näille potilaille suositellaan asianmukaista kliinistä seurantaa.

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
	Fusidiinihappo	<p>Systeemisesti käytettävän fusidiinihapon ja statiinien samanaikainen käyttö saattaa lisätä myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyysin, riskiä. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia (farmakodynaaminen vai farmakokineettinen vai kumpikin) ei vielä tunneta. Tätä yhdistelmää käyttäneillä potilailla on raportoitu rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia).</p> <p>Jos hoito systeemisesti käytettävällä fusidiinihappolla on välttämätön, Stapressial-hoito pitää keskeyttää fusidiinihappohoidon koko keston ajaksi (ks. kohta 4.4).</p>
	Gemfibrotsiili/fibriinihappojohdannaiset	<p>Pelkkien fibraattien käyttöön on toisinaan liittynyt lihastapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyyysiä (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 Stapressial-valmistetta, jolla hoitotavoite voidaan saavuttaa ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4)</p>
	Kuljettajaproteiinien estäjät	<p>Kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini) voivat suurentaa systeemistä atorvastatiinialtistusta (ks. taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinien estämisen vaikutuksia atorvastatiinipitoisuuksiin heptosyyteissä ei tunneta. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, annoksen pienentämistä ja potilaan kliinistä seurantaan vaikutuksen havaitsemiseksi suositellaan.</p>
	Varfariini	<p>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 Stapressial-hoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuaikana, jotta voidaan varmistua ettei protrombiiniajassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on saavutettu, voidaan protrombiiniajan määrityksissä siirtyä samantyyppisiin määritysväleihin kuin kumariiniantikoagulanttilääkitystä saaville potilaille yleensä suositellaan. Jos Stapressial-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.</p>
Perindopriili	Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)	<p>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</p>

Vaikuttava aine	Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
		hoitokuukauden aikana.
	Baklofeeni	Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntyminen. Verenpainetta on tarkkailtava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.
	Non-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID) (mukaan lukien asetyylisalisyylihappo annoksella ≥ 3 g/päivä)	Kun ACE:n estäjiä käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden (kuten asetyylisalisyylihappo tulehdusta 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.
	Rasekadotriili	ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävä lääke).
	mTOR:in estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi)	mTOR:in estäjiä samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).
Amlodipiini	CYP3A4:n estäjät	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsolisienilääkkeet, 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 käyttävillä 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 etinyyliestradiolipitoisuuksia plasmassa (ks. taulukko 2)
Perindopriili	Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini)	Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on suurentunut angioedeeman riski, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.
	Sympatomimeetit	Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.
	Trisykliset masennuslääkkeet/antipsykootitiset lääkkeet/anestesia-aineet	Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten antidepressanttien ja antipsykoottien aineiden samanaikainen käyttö ACE:n 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 kliinisissä 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 Stapsessial-valmisteen 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-arvon muutos ^{&}	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-kertainen	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, atorvastatiiniannos ei saa ylittää 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seurantaa
Telapreviiri 750 mg, 8 tunnin välein, 10 vrk ajan	20 mg kerta- annos	↑ 7,9-kertainen	
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	↑ 8,7-kertainen	
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-kertainen	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 20 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	80 mg x 1/vrk, 8 vrk ajan	↑ 4,4-kertainen	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 40 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa
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-kertainen	
Darunaviiri 300 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	↑ 3,3-kertainen	
Itrakonatsoli 200 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	40 mg kerta- annos	↑ 3,3-kertainen	
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-kertainen	
Fosamprenaviiri 1400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	↑ 2,3-kertainen	
Nelfinaviiri 1250 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	↑ 1,7-kertainen [^]	
Greippimehu 240 ml x 1/vrk*	40 mg kerta- annos	↑ 37 %	Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos	AUC-arvon muutos ^{&}	Kliininen suositus [#]
Diltiatseemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	40 mg kerta-annos	↑ 51 % ^{^^}	Diltiatseemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa
Erytromysiini 500 mg x 4/vrk, 7 vrk ajan	10 mg kerta-annos	↑ 33 % ^{^^}	Näille potilaille suositellaan pienempää enimmäisannosta ja kliinistä seurantaa
Amlodipiini 10 mg, kerta-annos	80 mg kerta-annos	↑ 18 %	Ei erityistä suositusta
Simetidiini 300 mg x 4/vrk, 2 vkon ajan	10 mg x 1/vrk, 4 viikon ajan	↓ alle 1 % [^]	Ei erityistä suositusta
Kolestipoli 10 g 2x/vrk, 24 viikkoa	40 mg 1x/vrk 8 viikkoa	0,74 ^{**}	Ei erityistä suositusta
Magnesium- ja alumiinihydroksidia sisältävä antasidisuspensio, 30 ml x 4/vrk, 2 vkon ajan	10 mg x 1/vrk, 4 viikon ajan	↓ 35 % [^]	Ei erityistä suositusta
Efavirensi 600 mg x 1/vrk, 14 vrk ajan	10 mg 3 vrk ajan	↓ 41 %	Ei erityistä suositusta
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan (samanaikaisesti)	40 mg kerta-annos	↑ 30 %	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	↓ 80 %	
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	↑ 35 %	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa
Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	↑ 3 %	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa
Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	↑ 2,3-kertainen	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa. Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen bosepreviirihoidon kanssa.

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 aktiivisen atorvastatiinin ja aktiivisten metaboliittien AUC-arvoa.

[^] Atorvastatiiniekvivalentin kokonaisaktiivisuus

Taulukko 2. Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Atorvastatiini	Samanaikaisesti annettu lääke
----------------	-------------------------------

lääkeannos	Lääke/annos (mg)	AUC-arvon muutos^{&}	Kliininen suositus
80 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan	Digoksiini 0,25 mg x 1/vrk, 20 vrk ajan	↑ 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	↑ 28 % ↑ 19 %	Ei erityistä suositusta
80 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	Fenatsoni 600 mg kerta-annos	↑ 3 %	Ei erityistä suositusta
10 mg kerta-annos	Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	Ei muutosta	Ei erityistä suositusta
10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	Fosamprenaviiri 1400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	↓ 27 %	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	Ei muutosta	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 estäjä 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, lasiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkaleemiaa). (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 keskosena syntyneiden rintaruokintaa

Amlodipiini

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saamaksi osuudeksi äidin annoksesta on arvioitu 3–7 %:n kvarttiiliväli, 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, selkärkipu, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, suurentunut veren kreatiinihämölypitoisuus, uneliaisuus, heitehuimaus, sydämentykytys, kasvojen ja kaulan punoitus, vatsakipu, turvotus, uupumus, parestesiat, näkökyvyn heikentyminen, kahtena näkeminen, tinnitus, kiertoahuimaus (vertigo), hypotensio, yskä, hengenahdistus, oksentelu, makuuistin 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	-
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Yleinen	-	Hyvin harvinainen
	Anafylaksia	Hyvin harvinainen	-	-
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	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	-	-
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	Melko harvinainen	-	Melko harvinainen
	Mielialan muutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien)	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	-	Melko harvinainen	-
	Masennus	-	-	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
	Makuuistin häiriöt	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Synkopee	-	Melko harvinainen*	Melko harvinainen
	Hypestesia	Melko harvinainen	-	Melko harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Atorvastatiini	Perindopriili	Amlodipiini
	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
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
Verisuonisto	Hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset)	-	Yleinen	Melko harvinainen
	Vaskuliitti	-	Melko harvinainen*	Hyvin harvinainen
	Kasvojen ja kaulan punoitus	-	-	Yleinen
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

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Atorvastatiini	Perindopriili	Amlodipiini
MedDRA-elinjärjestelmä	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 kudokset	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
	Eksfoliatiivinen dermatiitti	-	-	Hyvin harvinainen
	Pemfigoidi	-	Melko harvinainen*	-
	Psoriaasin paheneminen	-	Harvinainen*	-
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Harvinainen	-	Hyvin harvinainen
	Valoyliherkkyysoireyhtymä	-	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
	Niskakipu	Melko harvinainen	-	-
	Lihasten väsymys	Melko harvinainen	-	-
	Myopatia	Harvinainen	-	-
	Myosiitti	Harvinainen	-	-
	Rabdomyolyyysi	Harvinainen	-	-
	Tendinopatia, johon liittyy toisinaan komplisoiva repeämä	Harvinainen	-	-
	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)	Tuntematon	-	-

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintyvyys		
		Atorvastatiini	Perindopriili	Amlodipiini
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaaishäiriöt	-	-	Melko harvinainen
	Nykturia	-	-	Melko harvinainen
	Pollakisuria	-	-	Melko harvinainen
	Munuaisten vajaatoiminta	-	Melko harvinainen	-
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	-	Hyvin 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 ylärajaja suuremmat) ilmeni 0,8 %:lla atorvastatiinipotilaista. Arvojen suureneminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaista ja korjaantuvaa.

Kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiiniinipitoisuus (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 kreatiiniinipitoisuus 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).

Muiden ACE:n estäjien käytössä on raportoitu antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriötä (SIADH). Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriön katsotaan olevan hyvin harvinainen, mutta mahdollinen ACE:n estäjähoitoon, myös perindopriilihoitoon, liittyvä haittavaikutus.

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 kreatiiniinikinaasiarvojaan. 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 -infuusiota 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 tietoja.

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.

Hoito:

Amlodipiinin yliannostuksesta aiheutuva kliinisesti merkityksellinen hypotensio vaatii aktiivisia verenkiertoelimistöä 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 muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjien muut 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 dihydropyridiiniyhymän 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 jälkikuormitusta.

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 (jälkikuormitusta), 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 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, erityislupakäyttöä 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 verenpainetautipotilailta, 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, proteinuria/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 additiivisyypin vaikutuksen. ACE:n estäjän ja tiatsidin käyttö yhdistelmänä vähentää myös diureettihoidon 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 perindopriiliarginiinia) ($n = 6110$) 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 verihutaleiden 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 revaskularisaatiota, 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 glyseryyliintrintraattitablettien 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 häirtäapahtuma	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 estäjää 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 estäjä, 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 keuhkoedeematapahtumien 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 lääketoimien 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 verenpaineapotilasta, 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 päätetapahtumasta) oli merkittävästi 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 merkittävä 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. Kalvopäälysteisen atorvastatiinitabletin biologinen hyötyosuus on 95–99 % oraaliliuokseen 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 beetaoksidaatioyhdisteiksi. Muista metaboliareiteistä riippumatta nämä yhdisteet metaboloituvat edelleen glukuronidoidumalla. 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.

Eryispotilasryhmät

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 hepatosyyteihin. 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, perindopriilaattina. Vaikuttavan perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on viisi muuta metaboliittia, jotka ovat vaikuttamattomia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten hyötyosuutta, perindopriiliarginiini tulisi ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena ennen ateriaa.

Lineaarisuus

Perindopriiliannoksen suuruuden on osoitettu olevan lineaarisessa suhteessa lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

Jakautuminen

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

Eliminaatio

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

Eriyispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat: Perindopriilaatin 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).

Perindopriilaatin puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

Kirroosipotilaat: Maksakirroosi muuttaa perindopriilin kinetiikkaa: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin 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 % metaboliitteina virtsaan.

Erityispopulasryhmät

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 pienenemään, 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 pieni, kun emo altistui suurille atorvastatiiniannoksille. Rotilla on todettu, että atorvastatiini läpäisee 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 adenoomia uroksille ja hepatosellulaarisia karsinomia naaraille.

Perindopriili

Krooninen toksisuus: Toistuvaisannosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (rotat ja apinat) 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 synnynäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaniineilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista 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)

Hydroksiopropyylluloosa (E 463)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)

Maltodekstriini

Magnesiumstearaatti (E 572)

Tabletin kalvopäällyste:

Glyseroli (E 422)

Hypromelloosi (E 464)

Makrogoli 6000

Magnesiumstearaatti (E 572)

Titaanidioksidi (E 171)

Rautaoksidi, keltainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Tablettien säilyvyys 10 tablettia sisältävän polypropeenipurkin avaamisen jälkeen on 10 vuorokautta (saatavissa vain 10/5/5 mg vahvuudelle).

Tablettien säilyvyys 28 tablettia sisältävän polypropeenipurkin avaamisen jälkeen on 30 vuorokautta.

Tablettien säilyvyys 30 tablettia sisältävän polypropeenipurkin avaamisen jälkeen on 30 vuorokautta.

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 pakkauskoko (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 pakkauskokoja 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

11.10.2018