

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alea Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Alea Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Alea Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Alea Comp 40 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Alea Comp 40 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Alea Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg olmesartaanimedoksomiilia, amlodipiinibesilaattia vastaten 5 mg amlodipiinia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Alea Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia, amlodipiinibesilaattia vastaten 10 mg amlodipiinia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Alea Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia, amlodipiinibesilaattia vastaten 10 mg amlodipiinia ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Alea Comp 40 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia, amlodipiinibesilaattia vastaten 5 mg amlodipiinia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Alea Comp 40 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg olmesartaanimedoksomiilia, amlodipiinibesilaattia vastaten 10 mg amlodipiinia ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Alea Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Vaaleanoranssi, pyöreä, kalvopäällysteinen halkaisijaltaan 8 mm:n tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu C51.

Alea Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Vaaleankeltainen, pyöreä, kalvopäällysteinen halkaisijaltaan 9,5 mm:n tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu C53.

Alea Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Harmahtavanpunainen, pyöreä, kalvopäällysteinen halkaisijaltaan 9,5 mm:n tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu C55.

Alea Comp 40 mg/5 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Vaaleankeltainen, soikea, kalvopäällysteinen kooltaan 15 x 7 mm:n tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu C54.

Alea Comp 40 mg/10 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit:
Harmahtavanpunainen, soikea, kalvopäällysteinen kooltaan 15 x 7 mm:n tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu C57.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Hoidon tehostaminen

Alea Comp on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan olmesartaanimedoksomiilia ja amlodipiinia sisältävällä yhdistelmävalmisteella.

Korvaushoito

Alea Comp on tarkoitettu korvaushoidoksi aikuispotilaille, joiden verenpaine on saatu riittävästi hallintaan olmesartaanimedoksomiilin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmällä kahta (olmesartaanimedoksomiilia ja amlodipiinia tai olmesartaanimedoksomiilia ja hydroklooritiatsidia) ja yhtä vaikuttavaa ainetta (hydroklooritiatsidia tai amlodipiinia) sisältävästä tablettista koostuvana yhdistelmähoitona.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Alea Comp -tablettien suositusannostus on yksi tabletti vuorokaudessa.

Hoidon tehostaminen

Alea Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg -tabletteja voidaan käyttää potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan 20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 5 mg amlodipiinia sisältävällä yhdistelmävalmisteella.

Alea Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg -tabletteja voidaan käyttää potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 5 mg amlodipiinia sisältävällä yhdistelmävalmisteella tai jos potilaan verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Alea Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg -tableteilla.

Alea Comp 40 mg/5 mg/25 mg -tabletteja voidaan käyttää potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Alea Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg -tableteilla.

Alea Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg -tabletteja voidaan käyttää potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 10 mg amlodipiinia sisältävällä yhdistelmävalmisteella tai Alea Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg -tableteilla.

Alea Comp 40 mg/10 mg/25 mg -tabletteja voidaan käyttää potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Alea Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg -tableteilla tai Alea Comp 40 mg/5 mg/25 mg -tableteilla.

Annostus suositellaan titraamaan portaittain vaikuttavilla aineosilla erikseen ennen siirtymistä kolmea vaikuttavaa ainetta sisältävän yhdistelmävalmisteen käyttöön. Siirtymistä kahta vaikuttavaa ainetta sisältävästä yhdistelmävalmisteesta suoraan kolmea vaikuttavaa ainetta sisältävän yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita, jos se on kliinisesti asianmukaista.

Korvaushoito

Jos potilaan tila on hallinnassa vakiintuneilla olmesartaanimedoksomiili-, amlodipiini- ja hydroklooritiatsidiannoksilla, jotka otetaan samanaikaisesti kahta (olmesartaanimedoksomiilia ja amlodipiinia tai olmesartaanimedoksomiilia ja hydroklooritiatsidia) ja yhtä vaikuttavaa ainetta (hydroklooritiatsidia tai amlodipiinia) sisältävästä tabletista koostuvana yhdistelmähoitona, hoidoksi voidaan vaihtaa samoja vaikuttavia aineita samoina annoksina sisältävä Alea Comp -valmiste.

Suosittelun Alea Comp -enimmäisannos on 40 mg/10 mg/25 mg päivässä.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden henkilöiden hoidossa suositellaan varovaisuutta, verenpaineen tavallista tiheämpi seuranta mukaan lukien, etenkin kun käytetään Alea Comp -enimmäisannosta 40 mg/10 mg/25 mg päivässä.

Iäkkäillä henkilöillä annosta tulee nostaa varoen (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Alea Comp -tablettien käytöstä vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoitoon on hyvin vähän tietoa saatavissa. Hoidossa suositellaan erityistä varovaisuutta sekä verenpaineen mittaamista tavanomaista tiheämmin.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min) Alea Comp -enimmäisannos on 20 mg/5 mg/12,5 mg, koska 40 mg:n olmesartaanimedoksomiiliannostuksesta tämän potilasryhmän hoitoon on vähän kokemusta. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien seuranta suositellaan.

Alea Comp -tablettien käyttö vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastavien hoitoon on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Alea Comp -tablettien käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden enimmäisannos ei saa ylittää Alea Comp -annosta 20 mg/5 mg/12,5 mg kerran päivässä. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden verenpainetta ja munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin.

Muiden kalsiumkanavan salpaajien tavoin amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla eikä annossuosituksia ole määritetty. Alea Comp -tablettien käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on siksi oltava varovainen. Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Amlodipiinihoito on aloitettava maksan vajaatoimintaa sairastaville potilailla pienimmällä annoksella, jota suurennetaan hitaasti.

Alea Comp -valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 5.2), kolestaasi tai sappitietukos (ks. kohta 4.3).

Pediatriiset potilaat

Alea Comp -tablettien käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

Antotapa:

Tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. lasillinen vettä) kanssa. Tabletteja ei saa pureskella ja ne on otettava joka päivä samaan aikaan.

Alea Comp -tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiinijohdoksille tai sulfonamidijohdoksille (koska hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Hoitoon vastaamaton hypokalemia, hyperkalsemia, hyponatremia ja oireinen hyperurikemia.

Vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi ja sappitietukos (ks. kohta 5.2).

Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Alea Comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Koska Alea Comp sisältää amlodipiinia, valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on:

- sokki (sydänperäinen sokki mukaan lukien)
- vaikea hypotensio
- estynyt vasemman kammion ulosvirtaus (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- hemodynaamisesti epästabili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla on hypovolemia tai natriumvaje:

Oireista hypotensiota voi ilmetä etenkin ensimmäisen annoksen jälkeen, jos potilaan veritilavuus on pienentynyt ja/tai hänellä on natriumvaje voimakkaan diureettihoidon, vähäsuolaisen ruokavalion, ripulin tai oksentelun seurauksena. Tällaiset tilat suositellaan korjaamaan ennen Alea Comp -tablettien käyttöä tai potilaan tilaa on seurattava tarkoin hoidon aloittamisen yhteydessä.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat:

Hoidettaessa potilaita joiden verisuonitonius ja munuaisten toiminta ovat pääasiallisesti riippuvaisia reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan muuhun lääkehoitoon on liittynyt akuuttia hypotensiota, atotemiaa, oliguriaa tai harvoin akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Renovaskulaarinen hypertensio:

Vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut hoidettaessa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavilla lääkkeillä potilaita, joilla on molemmipuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisensiirto:

Kun Alea Comp -tabletteja käytetään munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon, seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia suositellaan seuraamaan säännöllisesti.

Alea Comp -tablettien käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma $< 30 \text{ ml/min}$) sairastavien hoitoon ei suositella (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Tiatsididiureetteihin liittyvää atotemiaa voi esiintyä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos todetaan etenevä munuaisten vajaatoiminta, hoito on arvioitava huolellisesti uudelleen ja diureettihoidon keskeyttämistä on syytä harkita.

Alea Comp -tablettien käytöstä potilaille, joille on tehty äskettäin munuaissiirto tai jotka sairastavat

loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 12 ml/min), ei ole kokemusta.

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.

Maksan vajaatoiminta:

Maksan vajaatoimintaa sairastavien altistus amlodipiinille ja olmesartaanimedoksomiilille on suurentunut (ks. kohta 5.2).

Lisäksi neste- ja elektrolyyttitasapainon vähäiset muutokset tiatsidihoidon aikana voivat edistää maksakooman kehittymistä potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta tai etenevä maksasairaus. Alea Comp -tablettien käytössä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon on oltava varovainen.

Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, olmesartaanimedoksomiiliannos ei saa ylittää 20 mg:aa (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa, amlodipiinihoito on aloitettava annosvälin pienemmillä annoksilla, ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa. Alea Comp -valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, kolestaasi tai sappiteiden tukos (ks. kohta 4.3).

Aortta- ja mitraaliläppäestenoosi, hypertrofisen obstruktiivinen kardiomyopatia:

Kuten muidenkin verisuonia laajentavien lääkkeiden käytön yhteydessä, hoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta Alea Comp-tablettien sisältämän amlodipiinin vuoksi, kun hoidetaan aortta- tai hiippaläpän ahtaumaa tai obstruktiivista hypertrofista kardiomyopatiaa sairastavia potilaita.

Primaarinen aldosteronismi:

Primaarista aldosteronismia sairastavilla potilailla ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Sen vuoksi Alea Comp -tabletteja ei suositella tämän potilasryhmän hoitoon.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset:

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa. Diabeetikoiden insuliini- tai tablettilääkityksen annostuksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.5). Piilevä diabetes saattaa puhjeta tiatsidihoidon aikana diabetekseksi.

Tiatsididiureettihoitoon tiedetään liittyvän haittavaikutuksena veren kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuden suurenemista.

Joillakin potilailla voi esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt:

Kuten kaikilla diureettihoitoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttipitoisuus on määritettävä säännöllisesti asianmukaisin väliajoin.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä (kuten hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi). Neste- ja elektrolyyttitasapainon häiriöistä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasheikkous, hypotonia, oliguria, takykardia ja ruoansulatuselimistön häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi tai voimakas diureesi, tai jotka eivät ole saaneet suun kautta riittävästi elektrolyyttejä tai saavat samanaikaisesti kortikosteroidi- tai ACTH-hoitoa (ks. kohta 4.5).

Alea Comp -valmisteen sisältämän olmesartaanimedoksomiiikomponentin aiheuttaman angiotensiini II -reseptorien (AT₁) salpauksen takia voi toisaalta esiintyä hyperkalemiaa, varsinkin munuaisten vajaatoiminnan ja/tai sydämen vajaatoiminnan ja diabetes mellituksen yhteydessä. Riskipotilaiden seerumin kaliumpitoisuuden tiivistä seuranta suositellaan. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita ja muita lääkevalmisteita, jotka voivat suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini) on käytettävä varoen yhdessä Alea Comp -valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5) ja kaliumpitoisuutta on seurattava usein.

Ei ole osoitettu, että olmesartaanimedoksomii vähentäisi tai estäisi diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivaje on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

Tiatsidit voivat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja vähäistä seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemista, vaikka potilaalla ei tiedetä olevan kalsiumaineenvaihdunnan häiriöitä.

Hyperkalsemia saattaa olla merkki piilevästä lisäkilpirauhasen liikatoiminnasta. Tiatsidihoito tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidien on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä voi aiheuttaa hypomagnesemian.

Jos potilaalla on turvotusta, hänellä saattaa esiintyä lämpimällä säällä diluutiohyponatremiaa.

Litium:

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin Alea Comp -tablettien ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Sydämen vajaatoiminta:

Munuaisten toiminnan muutoksia voidaan odottaa ilmaantuvan niille alttiille potilaille reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estymisen vuoksi.

Jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja hänen munuaistensa toiminta saattaa olla riippuvainen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, hoitoon angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjillä ja angiotensiinireseptorien salpaajilla on liittynyt oliguriaa ja/tai etenevää atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema.

Potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminta, tulee hoitaa varoen. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääkeryhmässä (ks. kohta 5.1). Kalsiumkanavan salpaajia, kuten amlodipiinia tulee käyttää varoen sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat suurentaa myöhemmin ilmaantuvien sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Keliakiatyyppinen suolisairaus:

Olmესartaania käyttävillä potilailla on joitakin kuukausia tai vuosia kestäneen hoidon jälkeen raportoitu hyvin harvinaisina tapauksina vaikea-asteista kroonista ripulia, jonka syynä on mahdollisesti paikallinen viivästynyt yliherkkyysoire ja johon liittyy huomattavaa laihtumista. Potilaan suolesta otetussa koepalassa on usein todettu villusatrofia. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita omesartaanihoidon aikana ilman muuta ilmeistä syytä, olmesartaanahoito on lopetettava välittömästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Jos ripuli ei paranna viikon kuluessa hoidon lopettamisesta, on harkittava erikoislääkärin (esim. gastroenterologin) konsultointia.

Akuutti myopatia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi (sulfonamidi) voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa äkilliseen ohimenevään myopiaan ja äkilliseen ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita ovat äkillisesti alkava näöntarkkuuden heikkeneminen tai silmäkipu ja yleensä oireet ilmenevät tuntien tai viikkojen kuluessa lääkityksen aloittamisesta. Hoitamaton äkillinen ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on keskeyttää hydroklooritiatsidilääkitys mahdollisimman nopeasti. Nopeaa lääketieteellistä tai kirurgista hoitoa on mahdollisesti harkittava, jos intraokulaarista painetta ei saada hallintaan. Penisilliini- tai sulfonamidiallergia voivat olla akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymisen riskitekijöitä (ks. kohta 4.8).

Raskaus:

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorien salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Pediatriset potilaat:

Alea Comp ei ole tarkoitettu lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

Iäkkäät:

Iäkkäille potilaille annosta tulee nostaa varoen (ks. kohta 5.2).

Valoyliherkkyys:

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on raportoitu valoyliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8). Jos Alea Comp -hoidon aikana ilmaantuu valoyliherkkyysreaktioita, hoito suositellaan lopettamaan. Jos diureettien käytön aloittaminen uudelleen katsotaan tarpeelliseksi, auringolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Muuta:

Kuten muidenkin verenpainelääkkeiden yhteydessä, iskeemistä sydäntautia tai iskeemistä aivoverisuonisairautta sairastavien potilaiden verenpaineen voimakas aleneminen voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen.

Yliherkkyysreaktioita hydroklooritiatsidille saattaa esiintyä riippumatta siitä, onko potilaan anamneesissa allergiaa tai keuhkoastmaa. Niiden todennäköisyys on suurempi, jos potilaalla on todettu allergiaa tai astma.

SLE-taudin (systeemisen lupus erythematosuksen) pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien käytön yhteydessä.

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin olmesartaanin verenpainetta alentava vaikutus on

hieman heikompi mustaihoisilla kuin muilla potilailla. Tällaista vaikutusta ei kuitenkaan havaittu yhdessä kolmesta Alea Comp -valmisteella tehdystä kliinisestä tutkimuksesta, jossa oli mukana (30 %) mustaihoisia potilaita, ks. myös kohta 5.1.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alea Comp -yhdistelmävalmisteeseen liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium:

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä harvinaisina tapauksina angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja litiumin, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuutta. Tiatsidit vähentävät lisäksi litiumin munuaispuhdistumaa, minkä vuoksi litiumin toksisuusriski voi suurentua. Alea Comp -tablettien ja litiumin käyttöä yhdistelmänä ei siksi suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhdistelmäkäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin.

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Baklofeeni:

Verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua.

Tulehduskipuläkkeet (NSAID):

Tulehduskipuläkkeet (ts. asetyylisalisyylihappo [> 3 g/vrk], COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipuläkkeet) saattavat heikentää tiatsididiureettien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on elimistön kuivumistila, tai iäkkäät henkilöt, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja syklo-oksigenaasia estävien lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen entisestään, myös mahdolliseen akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan, joka on yleensä korjautuva. Sen vuoksi tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäillä potilailla. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Samanaikainen käyttö on otettava huomioon

Amifostiini:

Verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua.

Muut verenpaineläkkeet:

Alea Comp -tablettien verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainetta alentavia lääkevalmisteita.

Alkoholi, barbituraatit, huumaavat aineet ja masennuslääkkeet:

Ortostaattinen hypotensio saattaa voimistua.

Olmesartaanimeksoomiiliin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Samanaikaista käyttöä ei suositella

ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat tai aliskireeni:

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).

Kaliumpitoisuuden vaikuttavat lääkevalmisteet:

Kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien lääkevalmisteiden (esim. hepariinin, ACE:n estäjien) käyttö voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen (ks. kohta 4.4). Jos kaliumpitoisuuteen vaikuttavia lääkevalmisteita joudutaan määräämään Alea Comp -tablettien käytön yhteydessä, seerumin kaliumpitoisuutta suositellaan seuraamaan.

Lisätietoja

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

Sappihappoja sitovan kolesevelaamihydrokloridin samanaikainen anto pienentää olmesartaanin systeemistä altistusta ja huippupitoisuutta plasmassa sekä lyhentää puoliintumisaikaa ($t_{1/2}$).

Olmestasartaanimedoksomiilin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridin antoa vähentää lääkeaineiden yhteisvaikutuksia. Olmestasartaanimedoksomiilin antoa vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia on harkittava (ks. kohta 5.2).

Kun potilaalle on annettu antasidija (alumiinimagnesiumhydroksidia), olmestasartaanin hyötyosuus pienenee hieman.

Olmestasartaanimedoksomiililla ei ollut merkittävää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Olmestasartaanimedoksomiilin ja pravastatiinin samanaikainen käyttö terveille koehenkilöille ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia kummankaan aineen farmakokinetiikkaan.

In vitro olmestasartaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää estävää vaikutusta ihmisen sytokromi P450 -entsyymeihin 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4. Se ei vaikuttanut lainkaan tai vaikutti vain vähän rotan sytokromi P450 -järjestelmän toimintaan. Olmestasartaanin ja muiden tämän sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden välillä ei odoteta esiintyvän kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia.

Amlodipiiniin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

CYP3A4-estäjät:

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinipitoisuuden suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä potilailla. Hypotension riski on suurentunut. Näin ollen potilaan tiivistä seuranta suositellaan, ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

CYP3A4-induktorit:

Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin

voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Amlodipiinin antoa samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, sillä joillakin potilailla amlodipiinin biologinen hyötyosuus voi kasvaa, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Dantroleeni (infuusio): Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammiovärinöitä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle tai joilla on maligni hypertermia.

Amlodipiinin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus lisää muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Amlodipiini ei vaikuttanut kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa atorvastatiinin, digoksiinin tai varfariinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Simvastatiini: Useiden 10 mg:n amlodipiiniannosten antaminen samanaikaisesti 80 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa suurensi altistusta simvastatiinille 77 % verrattuna simvastatiinin käyttöön yksinään. Jos potilas käyttää amlodipiinia, simvastatiiniannos on rajoitettava 20 mg:aan vuorokaudessa.

Takrolimuusi: On olemassa riski, että takrolimuusin pitoisuus veressä suurenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti amlodipiinin kanssa. Takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi, veren takrolimuusipitoisuuksia on seurattava ja takrolimuusin annosta tarvittaessa muutettava, jos amlodipiinia annetaan potilaalle, joka saa takrolimuusihoitoa.

Siklosporiini: Munuaissirteiden saaneilla potilailla tehdyssä prospektiivisessä tutkimuksessa havaittiin, että siklosporiinin pitoisuudet veressä suurensivat noin 40 %, kun sitä käytettiin yhdessä amlodipiinin kanssa. Alea-valmisteen käyttö samanaikaisesti siklosporiinin kanssa saattaa suurentaa siklosporiinialtistusta. Yhteiskäytön aikana on seurattava siklosporiinin pitoisuuksia veressä ja tarvittaessa pienennettävä siklosporiinin annosta.

Hydroklooritiatsidiin liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumpitoisuuteen vaikuttavat lääkevalmisteet:

Muut samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet, jotka voivat aiheuttaa kaliumvajetta ja hypokalemiaa (esim. muut kaliureettiset diureetit, laksatiivit, kortikosteroidit, ACTH, amfoterisiini, karbenoksoloni, G-penisilliinatrium tai salisyylihappojohdokset) voivat voimistaa hydroklooritiatsidin kaliumvajetta aiheuttavaa vaikutusta (ks. kohta 4.4). Näiden samanaikaista käyttöä ei siksi suositella.

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Kalsiumsuolat:

Tiatsididiureetit saattavat suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta, koska kalsiumin erittyminen vähenee. Jos kalsiumlisen määrääminen potilaalle on välttämätöntä, seerumin kalsiumpitoisuutta on seurattava ja kalsiumannosta on muutettava sen mukaan.

Resiinit kolestyramiini ja kolestipoli:

Anioninvaihtoresiinit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Digitalisglykosidit:

Tiatsideista aiheutuva hypokalemia tai hypomagnesemia saattaa edistää digitaliksesta aiheutuvien sydämen rytmihäiriöiden ilmaantumista.

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat:

Seerumin kaliumpitoisuuden ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan, kun Alea Comp -valmistetta annetaan lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet), sekä seuraavien torsades de pointes-takykardiaa (kääntyvien kärkien kammiotakykardia) aiheuttavien lääkevalmisteiden (myös joidenkin rytmihäiriölääkkeiden) kanssa, jolloin hypokalemia on torsades de pointes -takykardialle altistava tekijä:

- luokan IA rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- tietyt antipsykootit (esim. tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini), syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut (esim. bepridiili, sisapridi, difemanili, laskimoon annettava erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, laskimoon annettava vinkamiini).

Ei-depolarisoivat luustolihasrelaksantit (esim. tubokurariini):

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperideeni):

Tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuus suurenee, koska ruoansulatuselimistön motiliteetti vähenee ja mahan tyhjenemisnopeus hidastuu.

Diabeteslääkkeet (tablettimuotoiset ja insuliinit):

Tiatsidihoito saattaa vaikuttaa glukoosin sietoon. Diabeteslääkkeen annostuksen muuttaminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Metformiini:

Metformiinia on käytettävä varoen, koska hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen munuaisten toimintahäiriö aiheuttaa maitohappoasidoosin vaaran.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi:

Tiatsidit voivat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidien hyperglykeemistä vaikutusta.

Pressoriamiinit (esim. noradrenaliini):

Pressoriamiinien vaikutus saattaa heikentyä.

Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (esim. probenesidi, sulfipyratsoni ja allopurinoli):

Urikosuuristen lääkevalmisteiden annostusta saattaa olla tarpeen muuttaa, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin tai sulfipyratsonin annostuksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidien samanaikainen käyttö saattaa lisätä allopurinolista aiheutuvien yliherkkyysoireiden esiintyvyyttä.

Amantadiini:

Tiatsidit saattavat lisätä amantadiinin haittavaikutusten riskiä.

Solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti):

Tiatsidit saattavat vähentää solunsalpaajien erittymistä munuaisten kautta ja voimistaa niiden myelosuppressiivisiä vaikutuksia.

Salisylaattit:

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa suuria salisylaattiannoksia käytettäessä salisylaattien toksisia vaikutuksia keskushermostoon.

Metyylidopa:

Hemolyyttistä anemiamia on raportoitu yksittäisinä tapauksina, kun hydroklooritiatsidia ja metyyliidopaa on käytetty samanaikaisesti.

Siklosporiini:

Samanaikainen siklosporiinihoito saattaa suurentaa hyperurikemian ja kihtityyppisten komplikaatioiden vaaraa.

Tetrasykliinit:

Tetrasykliinien ja tiatsididiureettien samanaikainen käyttö suurentaa tetrasykliinien aiheuttamaa ureapitoisuuden suurenemisriskiä. Tämä yhteisvaikutus ei todennäköisesti koske doksisykliiniä.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Alea Comp -valmisteen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Tämän yhdistelmävalmisteen yksittäisten aineosien perusteella Alea Comp -valmisteen käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4).

Olmesartaanimedoksomiili

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. myös kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4).

Hydroklooritiatsidi

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeita ei ole tehty riittävästi.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää turvotusten tai kohonneen verenpaineen hoitoon raskauden aikana tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Amlodipiini

Pienestä määrästä amlodipiinille altistuneista raskauksista saadut tiedot viittaavat siihen, ettei amlodipiinillä tai muilla kalsiumreseptorien salpaajilla ole haitallisia vaikutuksia sikiön terveyteen. Synnytyksen pitkittymisen riski saattaa kuitenkin olla olemassa.

Imetys

Alea Comp -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Olmesartaani erittyy imettävien rottien maitoon. Ei kuitenkaan tiedetä, erittykö olmesartaani ihmisen rintamaitoon. Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta.

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää estää maidon tuotantoa. Alea Comp -tablettien käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos Alea Comp -valmistetta käytetään imetysaikana, niin annosten on oltava mahdollisimman pieniä.

Hedelmällisyys

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutuksia ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

On kuitenkin muistettava, että verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa toisinaan esiintyä huimausta, päänsärkyä, pahoinvointia tai väsymystä ja että nämä oireet saattavat heikentää reaktiokykyä. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Alea Comp -valmisteen turvallisuutta tutkittiin kliinisissä tutkimuksissa 7826 potilaalla, jotka saivat olmesartaanimedoksoomia yhdistelmänä amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin kanssa.

Alea Compilla sekä sen aineosilla (olmesartaanimedoksoomiilla, amlodipiinilla ja hydroklooritiatsidilla) erikseen käytettynä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyissä turvallisuustutkimuksissa sekä spontaaniraportoinnissa raportoitujen haittavaikutusten yhteenveto esitetään taulukossa 1. Yhteenveto perustuu kunkin aineosan tunnettuun turvallisuusprofiiliin.

Alea Comp -hoidossa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat perifeerinen edeema, päänsärky ja heitehuimaus.

Haittavaikutusten esiintyvyyden luokittelussa on käytetty seuraavaa terminologiaa:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Yhteenveto Alea Compin ja sen aineosien haittavaikutuksista

MedDRA-	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
---------	----------------	------------------

elinjärjestelmä		ALEA COMP	Olmesartaani	Amlodipiini	Hydrokloori- tiatsidi
Infektiot	Ylähengitystieinfektio	Yleinen			
	Nasofaryngiitti	Yleinen			
	Virtsatieinfektio	Yleinen	Yleinen		
	Sylkirauhastulehdus				Harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)				Tuntematon
Veri ja imukudos	Leukopenia			Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Trombosytopenia		Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Luuydinlama				Harvinainen
	Neutropenia/ Agranulosytoosi				Harvinainen
	Hemolyyttinen anemia				Harvinainen
	Aplastinen anemia				Harvinainen
Immuuni- järjestelmä	Anafylaktinen reaktio		Melko harvinainen		
	Lääkeyliherkkyys			Hyvin harvinainen	
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyperkalemia	Melko harvinainen	Harvinainen		
	Hypokalemia	Melko harvinainen			Yleinen
	Ruokahaluttomuus				Melko harvinainen
	Glukosuria				Yleinen
	Hyperkalsemia				Yleinen
	Hyperglykemia			Hyvin harvinainen	Yleinen
	Hypomagnesemia				Yleinen
	Hyponatremia				Yleinen
	Hypokloremia				Yleinen
	Hypertriglyseridemia		Yleinen		Hyvin yleinen
	Hyperkolesterolemia				Hyvin yleinen
	Hyperurikemia		Yleinen		Hyvin yleinen
	Hypokloreeminen alkaloosi				Hyvin harvinainen
	Hyperamylasemia				Yleinen
Psyykkiset häiriöt	Sekavuustila			Harvinainen	Yleinen
	Masennus			Melko harvinainen	Harvinainen
	Apatia				Harvinainen

	Artyisyys			Melko harvinainen	
	Levottomuus				Harvinainen
	Mielialan muutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien)			Melko harvinainen	
	Unihäiriöt (unettomuus mukaan lukien)			Melko harvinainen	Harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Harvinainen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen			
	Presynkopee	Melko harvinainen			
	Makuaistin häiriö			Melko harvinainen	
	Hypertonia			Hyvin harvinainen	
	Hypestesia			Melko harvinainen	
	Parestesiat			Melko harvinainen	Harvinainen
	Perifeerinen neuropatia			Hyvin harvinainen	
	Uneliaisuus			Yleinen	
	Synkopee			Melko harvinainen	
	Kouristukset				Harvinainen
	Ruokahaluttomuus				Melko harvinainen
	Vapina			Melko harvinainen	
Ekstrapyramidaaliset oireet			Tuntematon		
Silmät	Näköhäiriöt (diplopia ja näön sumeneminen mukaan lukien)			Yleinen	Harvinainen
	Vähentynyt kyynelnesteen erity				Harvinainen
	Myopian pieneneminen				Melko harvinainen
	Ksantopsia				Harvinainen
	Akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma (ks. kohta 4.4)				Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus (vertigo)	Melko harvinainen	Melko harvinainen		Harvinainen
	Tinnitus			Melko harvinainen	
Sydän	Sydämentykyty	Yleinen		Yleinen	
	Takykardia	Melko harvinainen			
	Sydäninfarkti			Hyvin harvinainen	

	Sydämen rytmihäiriöt (bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä mukaan lukien)			Melko harvinainen	Harvinainen
	Angina pectoris		Melko harvinainen	Melko harvinainen (angina pectoriksen paheneminen mukaan lukien)	
Verisuonisto	Hypotensio	Yleinen	Harvinainen	Melko harvinainen	
	Punastelu	Melko harvinainen		Yleinen	
	Ortostaattinen hypotensio				Melko harvinainen
	Vaskuliitti (nekrotisoiva angiitti mukaan lukien)			Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Tromboosi				Harvinainen
	Embolia				Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen	
	Keuhkoputkitulehdus		Yleinen		
	Hengenahdistus			Yleinen	Harvinainen
	Nielutulehdus		Yleinen		
	Nuha		Yleinen	Melko harvinainen	
	Akuutti interstiaalinen keuhkokuume				Harvinainen
	Hengitysvaikeus				Melko harvinainen
	Keuhkoedeema				Harvinainen
Ruoansulatus-elimistö	Ripuli	Yleinen	Yleinen		Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Ummetus	Yleinen			Yleinen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen		Melko harvinainen	
	Vatsakipu		Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Muutokset suolen toiminnassa (ripuli ja ummetus mukaan lukien)			Yleinen	
	Ilmavaivat				Yleinen
	Dyspepsia		Yleinen	Yleinen	
	Gastriitti			Hyvin harvinainen	
	Mahalaukun ärsytys				Yleinen
	Gastroenteriitti		Yleinen		
	Ienhyperplasia			Hyvin harvinainen	
	Paralyttinen ileus				Hyvin

					harvinainen
	Haimatulehdus			Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Oksentelu		Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Keliakiatyypinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)		Hyvin harvinainen		
Maksa ja sappi	Hepatiitti			Hyvin harvinainen	
	Ikterus (intrahepaattinen kolestaattinen ikterus)			Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Akuutti kolekystiitti				Harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Alopesia			Melko harvinainen	
	Angioedeema		Harvinainen	Hyvin harvinainen	
	Allerginen dermatiitti		Melko harvinainen		
	Erythema multiforme			Hyvin harvinainen	
	Ihon punoitus				Melko harvinainen
	Ihon lupus erythematosuksen kaltaiset reaktiot				Harvinainen
	Eksanteema		Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Eksfoliatiivinen dermatiitti			Hyvin harvinainen	
	Liikahikoilu			Melko harvinainen	
	Valoyliherkkyysreaktiot			Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Kutina		Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Purppura			Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Quincken edeema			Hyvin harvinainen	
	Ihottuma		Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ihon lupus erythematosuksen aktivoituminen uudelleen				Harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			Tuntematon	Harvinainen
	Ihon värimuutos			Melko harvinainen	
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä			Hyvin harvinainen	
	Urtikaria		Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset	Yleinen	Harvinainen	Yleinen	
	Nivelten turpoaminen	Yleinen			

	Lihasjeikkous	Melko harvinainen			Harvinainen
	Nilkkojen turpoaminen			Yleinen	
	Nivelkipu			Melko harvinainen	
	Niveltulehdus		Yleinen		
	Selkäkipu		Yleinen	Melko harvinainen	
	Pareesi				Harvinainen
	Lihaskipu		Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Luustokipu		Yleinen		
Munuaiset ja virtsatiet	Tiheävirtsaus	Yleinen			
	Lisääntynyt virtsaamistarve			Melko harvinainen	
	Akuutti munuaisten toimintahäiriö		Harvinainen		
	Verivirtsaus		Yleinen		
	Virtsaamishäiriöt			Melko harvinainen	
	Tihentynyt virtsaamistarve yöllä			Melko harvinainen	
	Interstitiaalinen nefriitti				Harvinainen
	Munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen		Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriö	Melko harvinainen		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Gynekomastia			Melko harvinainen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Yleinen	Melko harvinainen	Yleinen	
	Raajojen turvotus	Yleinen	Yleinen		
	Väsytys	Yleinen	Yleinen	Yleinen	
	Rintakipu		Yleinen	Melko harvinainen	
	Kuume				Harvinainen
	Influenssan kaltaiset oireet		Yleinen		
	Letargia		Harvinainen		
	Huonovointisuus		Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Turvotus			Hyvin yleinen	
	Kipu		Yleinen	Melko harvinainen	
	Kasvojen turvotus		Melko harvinainen		
Tutkimukset	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	Yleinen	Harvinainen		Yleinen
	Suurentunut veren ureapitoisuus	Yleinen	Yleinen		Yleinen
	Suurentunut veren virtsahappopitoisuus	Yleinen			

	Pienentynyt veren kaliumpitoisuus	Melko harvinainen			
	Suurentunut gammaglutamyyli-transferaasipitoisuus	Melko harvinainen			
	Suurentunut alaniiniamiinotransferaasipitoisuus	Melko harvinainen			
	Suurentunut aspartaattiamiinotransferaasipitoisuus	Melko harvinainen			
	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus		Yleinen	Hyvin harvinainen (sopii useimmiten kolesteaasiin)	
	Suurentunut kreatiiniinipitoisuus		Yleinen		
	Painon lasku			Melko harvinainen	
	Painon nousu			Melko harvinainen	

Rabdomyolyyssia on raportoitu yksittäisinä tapauksina ajallisesti yhteydessä angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön. Yksittäisinä tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää potilailla, joita on hoidettu amlodipiinilla.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoilletulon jälkeen olmesartaanimedoksomiilia ja amlodipiinia sisältävän yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä lisäksi raportoidut haittavaikutukset, joita ei ole vielä havaittu Alea Comp -valmisteen, olmesartaanimedoksomiilimonoterapian tai amlodipiinimonoterapian käytön yhteydessä tai joita on raportoitu yleisemmin kahta vaikuttavaa ainetta sisältävän yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä (taulukko 2)

Taulukko 2. Olmesartaanimedoksomiilia ja amlodipiinia sisältävä yhdistelmävalmiste		
Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	Lääkeaineyleherkkyys
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinaiset	Ylävatsakipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Sukupuolivietin heikkeneminen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Kuoppaturvotus
	Melko harvinaiset	Letargia
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Raajakipu

Kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoilletulon jälkeen olmesartaanimedoksomiilia ja hydroklooritiatsidia sisältävän yhdistelmävalmisteen käytön yhteydessä lisäksi raportoidut

haittavaikutukset, joita ei ole vielä raportoitu Alea Comp -valmisteeseen, olmesartaanimedoksoamiilimonoterapian tai hydroklooritiatsidimonoterapian käytön yhteydessä yhteydessä tai joita on raportoitu yleisemmin kahta vaikuttavaa ainetta sisältävän yhdistelmävalmisteeseen käytön yhteydessä (taulukko 3):

Taulukko 3. Olmesartaanimedoksoamiilia ja hydroklooritiatsidia sisältävä yhdistelmävalmiste		
Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Hermosto	Harvinaiset	Tajunnan häiriöt (kuten tajuttomuus)
Iho ja ihonalainen kudος	Melko harvinaiset	Ekseema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinaiset	Raajakipu
Tutkimukset	Harvinaiset	Hieman pienentyneet keskimääräiset hemoglobiini- ja hematokriittiarvot

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden 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

Oireet:

Alea Comp -enimmäisannos on 40 mg/10 mg/25 mg kerran päivässä. Alea Comp -yliannoksesta ihmisellä ei ole tietoa. Alea Comp -yliannostuksen todennäköisin vaikutus on hypotensio.

Olmesartaanimedoksoamiiliyliannostuksen todennäköisimpiä vaikutuksia ovat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa voi ilmaantua, jos potilaalla esiintyy parasympaattista (vagaalista) stimulaatiota.

Amlodipiinin yliannostuksen voidaan odottaa johtavan ääreissuonten liialliseen laajenemiseen, jonka seurauksena ilmaantuu huomattavaa hypotensiota ja mahdollisesti refleksitakykardia. Huomattavaa ja mahdollisesti pitkittävää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Hydroklooritiatsidin yliannostukseen liittyy elektrolyyttivaje (hypokalemia, hypokloremia) ja elimistön kuivuminen voimakkaan diureesin seurauksena.

Yliannostuksen yleisimmät oireet ja löydökset ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia voi aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai pahenevia sydämen rytmihäiriöitä samanaikaisen digitaalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käytön yhteydessä.

Hoito:

Alea Comp -yliannoksen tapahtuessa hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu lääkkeen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vaikeusasteesta.

Jos lääke on nielty äskettäin, mahahuuhtelua voidaan harkita. Terveille vapaaehtoisille heti tai enintään kahden tunnin kuluttua amlodipiinin ottamisesta annetun lääkehiilen on osoitettu vähentäneen amlodipiinin imeytymistä huomattavasti.

Alea Comp -yliannoksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio edellyttää sydän- ja verisuonijärjestelmän tukemista aktiivisesti, myös sydämen ja keuhkojen toiminnan tarkkaa seuranta, raajojen nostamisen koholle sekä verenkierron nestetilavuuden ja virtsan muodostumisen seuraamista. Verisuonia supistava hoito saattaa auttaa verisuonitonuksen ja verenpaineen korjaamisessa, edellyttäen ettei sen käytölle ole vasta-aiheita. Laskimoon annettavasta kalsiumglukonaatista saattaa olla hyötyä kalsiumkanavaa salpaavan vaikutuksen kumoamisessa. Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tiheästi. Jos ilmaantuu hypotoniaa, potilas tulee asettaa makuuasentoon ja antaa nopeasti suola- ja nestekorvaushoitoa.

Koska amlodipiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä. Ei tiedetä, poistuuko olmesartaani tai hydroklooritiatsidi elimistöstä dialyysin avulla.

Toistaiseksi ei ole selvitetty, missä määrin olmesartaani ja hydroklooritiatsidi poistuvat elimistöstä hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -antagonistit, kalsiuminestäjät ja diureetit.
ATC-koodi: C09DX03.

Alea Comp on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa olmesartaanimedoksomiilia, kalsiuminestäjää amlodipiinibesilaattia ja tiatsididiureettia hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin mikään aineosista yksinään.

Olmesartaanimedoksomiili on suun kautta otettuna aktiivinen, selektiivinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) salpaaja. Angiotensiini II on primaarinen vasoaktiivinen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän hormoni, jolla on tärkeä merkitys hypertension patofysiologiassa. Angiotensiini II:n vaikutuksia ovat verisuonten supistuminen, aldosteronin synteesin ja vapautumisen stimulointi, sydämen stimulointi ja natriumin takaisin imeytyminen munuaisissa. Olmesartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksen verisuonten supistumiseen ja aldosteronieritykseen estämällä sen sitoutumisen AT₁-reseptoreihin kudoksissa, kuten verisuonten sileissä lihaksissa ja lisämunuaisissa. Olmesartaanin vaikutus on riippumaton angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä. Olmesartaanin selektiivinen angiotensiini II (AT₁) -reseptoreiden salpaus suurentaa plasman reniinipitoisuutta ja angiotensiini I- ja angiotensiini II -pitoisuuksia sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

Verenpainetaudin yhteydessä olmesartaanimedoksomiili aiheuttaa annoksesta riippuvaisen, pitkäkestoisen valtimoverenpaineen alenemisen. Ensimmäiseen annokseen liittyvästä hypotensiosta, pitkäkestoisen hoidon aiheuttamasta takyfylassiasta tai hoidon lopettamisen jälkeisestä verenpaineen äkillisestä noususta ei ole näyttöä.

Yksi vuorokausiannos olmesartaanimedoksomiilia alentaa verenpainetta tehokkaasti ja tasaisesti

annosten välisen 24 tunnin ajan. Yksi annos vuorokaudessa alensi verenpainetta yhtä paljon kuin kaksi annosta vuorokaudessa, kun vuorokauden kokonaisannos oli yhtä suuri.

Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan jatkuvassa hoidossa 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, mutta verenpainetta alentava vaikutus on havaittavissa jo kahden viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

Olmesartaanimedoksoomiilin vaikutusta kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ei vielä tunneta.

Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) -tutkimuksessa selvitettiin, voiko olmesartaanihoito viivästyttää mikroalbuminurian alkamista. Tutkimukseen osallistui 4 447 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli normoalbuminuria ja vähintään yksi muu kardiovaskulaarisairauden riskitekijä. Seuranta-aika oli 3,2 vuotta (mediaani), jona aikana potilaat saivat joko olmesartaania tai lumelääkettä sekä jotakin muuta verenpainelääkettä, pois lukien ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat.

Ensisijaisen päätetapahtuman osalta tutkimus osoitti olmesartaanin pienentävän merkittävästi mikroalbuminurian alkamiseen kuluneen ajan riskiä lumelääkkeeseen verrattuna. Verenpaine-eroihin suhteuttamisen jälkeen riskin pienentäminen ei ollut enää tilastollisesti merkittävä. Mikroalbuminuria kehittyi olmesartaaniryhmässä 8,2 %:lle potilaista (178 potilasta 2 160 potilaasta) ja lumeryhmässä 9,8 %:lle potilaista (210 potilasta 2 139 potilaasta).

Toissijaisten päätetapahtumien osalta kardiovaskulaaritahtumia ilmeni olmesartaaniryhmässä 96 potilaalla (4,3 %) ja lumeryhmässä 94 potilaalla (4,2 %). Kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolleisuus oli olmesartaaniryhmässä suurempi kuin lumeryhmässä (15 potilasta (0,7 %) vs. 3 potilasta (0,1 %)), vaikka ei-fataalien aivohalvausten (14 potilasta (0,6 %) vs. 8 potilasta (0,4 %)) ja ei-fataalien sydäninfarktien ilmaantuvuus (17 potilasta (0,8 %) vs. 26 potilasta (1,2 %)) sekä muista kuin kardiovaskulaarisista syistä johtuva kuolleisuus (11 potilasta (0,5 %) vs. 12 potilasta (0,5 %)) olivat samaa luokkaa. Kokonaiskuolleisuus oli olmesartaaniryhmässä numeerisesti suurempi (26 potilasta (1,2 %) vs. 15 potilasta (0,7 %)), mihin vaikutti pääasiassa fataalien kardiovaskulaaritahtumien suurempi määrä.

Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) -tutkimuksessa selvitettiin olmesartaanin vaikutusta munuais- ja kardiovaskulaarisairauden hoitotuloksiin. Tutkimukseen osallistui 577 satunnaistettua japanilaista ja kiinalaista tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli selvä nefropatia. Seuranta-aika oli 3,1 vuotta (mediaani), jona aikana potilaat saivat joko olmesartaania tai lumelääkettä sekä muita verenpainelääkkeitä, myös ACE:n estäjiä.

Ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (ensimmäiseen seerumin kreatiniinitason kaksinkertaistumiseen, loppuvaiheen munuaissairauden kehittymiseen, mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kulunut aika) ilmeni olmesartaaniryhmässä 116 potilaalla (41,1 %) ja lumeryhmässä 129 potilaalla (45,4 %) (riskisuhde 0,97, 95 %:n luottamusväli 0,75–1,24, $p = 0,791$). Yhdistetty toissijainen kardiovaskulaarinen päätetapahtuma ilmeni olmesartaaniryhmässä 40 potilaalla (14,2 %) ja lumeryhmässä 53 potilaalla (18,7 %). Yhdistettyyn kardiovaskulaariseen päätetapahtumaan kuului kardiovaskulaarisista syistä johtunut kuolema (olmesartaaniryhmässä 10 potilasta (3,5 %) ja lumeryhmässä 3 potilasta (1,1 %)), kokonaiskuolleisuus (19 potilasta (6,7 %) vs. 20 potilasta (7,0 %)), ei-fataali aivohalvaus (8 potilasta (2,8 %) vs. 11 potilasta (3,9 %)) ja ei-fataali sydäninfarkti (3 potilasta (1,1 %) vs. 7 potilasta (2,5 %)).

Alea Comp -tablettien amlodipiiniaineosa on kalsiuminestäjä, joka estää kalsiumionin solukalvojen läpi tapahtuvaa sisäänvirtausta jännitteestä riippuvaisten L-tyypin kanavien kautta sydämeen ja sileään lihakseen. Tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä dihydropyridiinisitoutumiskohtiin sekä muihin kuin dihydropyridiinisitoutumiskohtiin. Amlodipiini on suhteellisen verisuoniselektiivinen, ja vaikutus verisuonten sileän lihaksen soluihin on voimakkaampi kuin sydänlihassoluihin. Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus johtuu sen suorasta valtimon sileää lihasta relaksoivasta vaikutuksesta, joka johtaa ääreisvastuksen vähenemiseen ja siten

verenpaineen alenemiseen.

Verenpainetaudin yhteydessä amlodipiini aiheuttaa annoksesta riippuvaisen, pitkäkestoisen valtimoverenpaineen alenemisen. Ensimmäiseen annokseen liittyvästä hypotensiosta, pitkäkestoisen hoidon aiheuttamasta takyfylaksiasta tai hoidon lopettamisen jälkeisestä verenpaineen äkillisestä noususta ei ole näyttöä.

Kun amlodipiinia annetaan verenpainetautia sairastaville potilaille hoitoannoksina, se saa aikaan verenpaineen tehokkaan alenemisen makuu-, istuma- ja seisoma-asennossa. Amlodipiinin pitkäaikaiskäyttöön ei liity merkitseviä sydämen syketaajuuden tai plasman katekoliamiinipitoisuuden muutoksia. Kun verenpainetautia sairastaville, joiden munuaisten toiminta on normaali, annetaan amlodipiinia hoitoannoksina, munuaisten verisuoniresistenssi vähenee ja glomerulussuodatus ja efektiivinen munuaisten plasmavirtaus tehostuvat, mutta filtraatiofraktio tai proteinuria eivät muutu.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tehty hemodynaamisia vaikutuksia selvittävä tutkimus sekä NYHA-luokan II-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla tehty rasituksen sietokykyä selvittävä kliininen tutkimus osoittivat, ettei amlodipiini johda rasituksen sietokyvyllä, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattuun kliinisen tilan pahenemiseen.

Digitalis-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini aiheuttanut kuolleisuusriskin suurenemista eikä sydämen vajaatoimintaan sairastumisriskin suurenemista.

Amlodipiinilla tehdyssä pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA-luokkien III ja IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei esiintynyt kliinisiä oireita tai taustalla olevaan iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia objektiivisia löydöksiä, ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kuolleisuuteen eikä kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käytön yhteydessä raportoitiin tässä samassa potilasjoukossa enemmän keuhkoedeemaa huolimatta siitä, että sydämen vajaatoiminnan pahenemisen esiintyvyydessä ei ollut merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna.

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuus-kuolleisuustutkimus ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine. Tutkimuksessa vertailtiin uudempia lääkkeitä: amlodipiini 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensilinjan hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk. Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta, joita seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli lisäksi vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin riskiä lisäävä tekijä, kuten aiempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kk ennen tutkimukseen osallistumista) tai viitteet jostakin muusta ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 0,90 mmol/l (< 35 mg/dl) (11,6 %), EKG:llä tai kaikukardiografialla diagnosoitu sydämen vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai edelleen jatkuva tupakointi (21,9 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolemaan johtaneen sepelvaltimotaudin ja ei-kuolemaan johtaneen sydäninfarktin yhdistelmä. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta merkitsevää eroa ei havaittu amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (95 % luottamusväli [0,90–1,07], $p = 0,65$). Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan esiintyvyyttä (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52] $p < 0,001$)). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02] $p = 0,20$).

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei tunneta täysin. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien takaisinimeytymiseen munuaistubuluksissa ja

lisäävät suoranaisesti natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettinen vaikutus pienentää plasmatilavuutta, voimistaa plasman reniiniaktiivisuutta ja lisää aldosteronin erittymistä, minkä seurauksena kaliumin ja bikarbonaatin poistuminen elimistöstä virtsan mukana lisääntyy ja seerumin kaliumarvot pienenevät. Reniini-aldosteronijärjestelmä on angiotensiini II -välitteinen, joten angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikainen antaminen pyrkii kumoamaan tiatsididiureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä diureesi alkaa noin 2 tunnin kuluttua ja huippuvaikutus saavutetaan noin 4 tunnin kuluttua annoksen jälkeen. Vaikutus kestää noin 6–12 tuntia.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että pitkäkestoinen hydroklooritiatsidimonoterapia pienentää sydän- ja verisuoniperäistä kuolleisuutta ja sairastuvuutta.

Kliinisten tutkimusten tulokset

12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä 2492 potilaalla (valkoihoisia potilaita 67 %) tehdyssä tutkimuksessa Alea Comp 40 mg/10 mg/25 mg -hoito alensi diastolista ja systolista verenpainetta merkittävästi enemmän kuin mikään kahta vastaavaa vaikuttavaa ainetta (40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 10 mg amlodipiinia, 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 25 mg hydroklooritiatsidia tai 10 mg amlodipiinia ja 25 mg hydroklooritiatsidia) sisältävistä yhdistelmävalmisteista.

Verenpaine aleni Alea Comp 40 mg/10 mg/25 mg -hoidon yhteydessä vastaaviin kahta vaikuttavaa ainetta sisältäviin yhdistelmävalmisteisiin nähden -3,8 – -6,7 mmHg enemmän istuen mitatun diastolisen verenpaineen osalta ja -7,1 – -9,6 mmHg enemmän istuen mitatun systolisen verenpaineen osalta, mikä oli havaittavissa kahden ensimmäisen hoitoviikon kuluessa.

Verenpaineen tavoitearvot (ei-diabeetikoilla < 140/90 mmHg ja diabeetikoilla < 130/80 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli 12 viikon hoidon jälkeen 34,9–46,6 % ryhmässä, joka sai kahta vaikuttavaa ainetta sisältävää yhdistelmävalmistetta verrattuna 64,3 %:iin Alea Comp 40 mg/10 mg/25 mg -hoitoon.

Toisessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä 2690 potilaalla (99,9 % potilaista oli valkoihoisia) tehdyssä tutkimuksessa Alea Comp -hoito (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) alensi diastolista ja systolista verenpainetta huomattavasti enemmän 10 viikon hoidon jälkeen verrattuna vastaaviin kahta vaikuttavaa ainetta (20 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 5 mg amlodipiinia, 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 5 mg amlodipiinia sekä 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 10 mg amlodipiinia) sisältäviin yhdistelmävalmisteisiin.

Alea Comp alensi istuen mitattua diastolista verenpainetta -1,3 – -1,9 mmHg ja istuen mitattua systolista verenpainetta -2,7 – -4,9 mmHg enemmän verrattuna vastaaviin kahta vaikuttavaa ainetta sisältäviin yhdistelmävalmisteisiin.

Tavoiteverenpaineen (< 140/90 mmHg, jos potilas ei sairastanut diabetesta, ja < 130/80 mmHg, jos potilas sairasti diabetesta) saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 10 oli kahta vaikuttavaa ainetta sisältävän yhdistelmävalmisteen käytössä 42,7–49,6 % ja Alea Comp -tablettien käytössä 52,4–58,8 %.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa hoidon tehostamistutkimuksessa 808 potilaalla (99,9 % valkoihoisia potilaita), joiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa 8 viikkoa kestäneen 40 mg:n olmesartaanimedoksomiiliannoksista ja 10 mg:n amlodipiiniannoksista koostuneen kaksoisyhdistelmähoidon jälkeen, Alea Comp alensi istuen mitattua verenpainetta numeerisesti enemmän (-1,8/-1,0 mmHg) Alea Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg -hoidon yhteydessä ja istuen mitattua verenpainetta tilastollisesti merkitsevästi enemmän (-3,6/-2,8 mmHg) Alea Comp 40 mg/10 mg/25 mg -hoidon yhteydessä verrattuna 40 mg:n olmesartaanimedoksomiiliannoksista ja 10 mg:n amlodipiiniannoksista koostuneeseen kaksoisyhdistelmähoitoon.

Hoito Alea Comp 40 mg/10 mg/25 mg -kolmoisyhdistelmävalmisteella lisäsi tilastollisesti merkitsevästi enemmän niiden potilaiden prosenttiosuutta, jotka saavuttivat tavoiteverenpaineensa,

verrattuna hoitoon 40 mg olmesartaanimedoksoomia ja 10 mg amlodipiinia sisältävällä kaksoisyhdistelmällä (41,3 % vs. 24,2 %). Hoito Alea Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg -kolmoisyhdistelmämuotoon puolestaan lisäsi numeerisesti enemmän niiden potilaiden prosentiosuutta, jotka saavuttivat tavoiteverenpaineensa, verrattuna hoitoon 40 mg olmesartaanimedoksoomia ja 10 mg amlodipiinia sisältävällä kaksoisyhdistelmällä (29,5 % vs. 24,2 %), kun potilaiden verenpaine ei ollut riittävästi hallinnassa kaksoisyhdistelmähoidon avulla.

Alea Comp -valmisteen verenpainetta alentava teho oli samanlainen iästä ja sukupuolesta riippumatta sekä riippumatta siitä, sairastiko potilas diabetesta.

Muuta:

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 estäjiä 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.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokineetiikka

Olmesartaanimedoksoomiin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin samanaikaisesta käytöstä ei aiheutunut terveille koehenkilöille kliinisesti merkittäviä vaikutuksia minkään näiden aineiden farmakokineetiikkaan.

Kun Alea Comp -valmistetta annettiin suun kautta terveille aikuisille, olmesartaanin huippupitoisuus

plasmassa saavutettiin noin 1,5–3 tunnin kuluessa, amlodipiinin huippupitoisuus noin 6–8 tunnin kuluessa ja hydroklooritiatsidin huippupitoisuus noin 1,5–2 tunnin kuluessa.

Olmesartaanimedoksomiilin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin imeytymisnopeus ja -määrä Alea Comp -tableteista on sama kuin käytettäessä olmesartaanimedoksomiilia ja amlodipiinia sisältävää yhdistelmävalmistetta yhdessä hydroklooritiatsiditablettien kanssa tai käytettäessä olmesartaanimedoksomiilia ja hydroklooritiatsidia sisältävää yhdistelmävalmistetta yhdessä amlodipiinitablettien kanssa samoina annostuksina. Ruoka ei vaikuta Alea Comp -tablettien biologiseen hyötyosuuteen.

Olmesartaanimedoksomiili:

Imeytyminen ja jakaantuminen:

Olmesartaanimedoksomiili on aihiolääke. Se muuntuu nopeasti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, olmesartaaniksi, suoliston limakalvon ja porttilaskimoveren esteraasien vaikutuksesta imeytyessään maha-suolikanavasta. Plasmasta tai eritteistä ei ole löydetty muuttumatonta olmesartaanimedoksomiilia eikä muuttumattomia medoksomiilin sivuketjujen osia. Olmesartaanin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus tabletteina otettuna oli 25,6 %.

Olmesartaanin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan noin 2 tunnissa olmesartaanimedoksomiilin oraalista annosta, ja olmesartaanin pitoisuus plasmassa suurenee suurin piirtein lineaarisesti, kun yksittäistä annosta suurennetaan noin 80 mg:aan asti.

Ruudalla oli vain vähäinen vaikutus olmesartaanin biologiseen hyötyosuuteen ja siksi olmesartaanimedoksomiili voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Olmesartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä eroja sukupuolten välillä.

Olmesartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (99,7 %), mutta kliinisesti merkitsevien, proteiinista syrjäyttävien yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni olmesartaanin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen proteiineihin voimakkaasti sitoutuvien lääkeaineiden välillä (koska olmesartaanimedoksomiilin ja varfariinin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia). Olmesartaanin sitoutuminen verisoluihin on hyvin vähäistä. Keskimääräinen jakaantumistilavuus laskimoon tapahtuneen annon jälkeen on pieni (16–29 l).

Biotransformaatio ja eliminaatio:

Olmesartaanin kokonaispuhdistuma plasmasta oli yleensä 1,3 l/h (vaihtelukerroin 19 %), mikä oli suhteellisen hidas verrattuna maksan verenvirtaukseen (noin 90 l/h). Oraalisen kerta-annoksen jälkeen ¹⁴C-merkityn olmesartaanimedoksomiilin radioaktiivisuudesta 10–16 % erittyi virtsaan (suurin osa 24 tunnin kuluessa annosta) ja loput ulosteeseen. Systemisen hyötyosuuden (25,6 %) perusteella voidaan laskea, että imeytynyt olmesartaani poistuu sekä munuais erityksen kautta (noin 40 %) että erittymällä maksan ja sapen kautta (noin 60 %). Kaikki todettu radioaktiivisuus tunnistettiin olmesartaaniksi. Muita merkittäviä metaboliitteja ei havaittu. Olmesartaanin enterohepaattinen kierto on erittäin vähäistä. Koska suuri osa olmesartaanista erittyy sapen kautta, olmesartaanin käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on sappitietukos (ks. kohta 4.3).

Olmesartaanin eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on 10–15 tuntia usean oraalisen annoksen jälkeen. Vakaa tila saavutettiin 2–5 päivän kuluttua lääkkeen otosta eikä kumuloitumista ollut havaittavissa enää 14 päivän toistuvan annon jälkeen. Munuaispuhdistuma oli noin 0,5–0,7 l/h annoksesta riippumatta.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

Kun terveille tutkittaville annettiin samanaikaisesti 40 mg olmesartaanimedoksomiilia ja 3750 mg kolesevelaamihydrokloridia, olmesartaanin huippupitoisuus (C_{max}) pieneni 28 % ja kokonaisaltistus (AUC) 39 %. Huippupitoisuus ja kokonaisaltistus pienenivät vähemmän (C_{max} pieneni 4 % ja AUC

15 %), kun olmesartaanimedoksoomiilia annettiin 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia. Olmesartaanin eliminaation puoliintumisaika lyheni 50–52 % huolimatta siitä, annettiinko olmesartaania samanaikaisesti kolesevelaamihydrokloridin kanssa vai 4 tuntia sitä ennen (ks. kohta 4.5).

Amlodipiini:

Imeytyminen ja jakaantuminen:

Suun kautta annettuina hoitoannoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuus saavutetaan 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on arviolta 64–80 %. Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Samanaikainen ruokailu ei vaikuta amlodipiinin imeytymiseen.

Biotransformaatio ja eliminaatio:

Amlodipiinin plasmasta mitattu terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 35–50 tuntia, mikä mahdollistaa kerran päivässä tapahtuvan annostelun. Amlodipiini metaboloituu suurelta osin maksassa inaktiiviseksi metaboliiteikseen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Hydroklooritiatsidi:

Imeytyminen ja jakaantuminen:

Suun kautta tapahtuneen olmesartaanimedoksoomiilin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmän annon jälkeen ajan mediaani hydroklooritiatsidin huippupitoisuuden saavuttamiseen oli 1,5–2 tuntia annon jälkeen. Hydroklooritiatsidista plasman proteiineihin sitoutuu 68 %, ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

Biotransformaatio ja eliminaatio:

Hydroklooritiatsidi ei metaboloidu ihmisen elimistössä, vaan se erittyy lähes yksinomaan muuttumattomana vaikuttavana aineena virtsaan. Noin 60 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu muuttumattomana vaikuttavana aineena 48 tunnin kuluessa. Munuaispuhdistuma on noin 250–300 ml/min. Hydroklooritiatsidin terminaalisen eliminaation puoliintumisaika on 10–15 tuntia.

Farmakokineetiikka erityisryhmillä

Pediatriset potilaat:

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Alea Comp -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien essentiaalisen hypertension hoidossa.

Iäkkäät:

Olmestaanin vakaan tilan AUC-arvo suureni iäkkäillä (65–75-vuotiailla) hypertensiopotilailla noin 35 % ja hyvin iäkkäillä (vähintään 75-vuotiailla) noin 44 % nuorempiin ikäryhmiin verrattuna (ks. kohta 4.2).

Tämä voi liittyä ainakin osittain tämän ikäryhmän potilaiden keskimäärin heikentyneeseen munuaisten toimintaan. Suositusannokset ovat iäkkäille henkilöille kuitenkin samat, mutta heidän annoksiaan on suurennettava varoen.

Aika amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa oli samankaltainen iäkkäillä ja nuoremmilla tutkimuspotilailla. Iäkkäillä henkilöillä amlodipiinin puhdistuma yleensä vähenee, mistä seuraa AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen oli odotettavissa tähän tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ikäryhmän mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Vähäiset tiedot viittaavat siihen, että hydroklooritiatsidin systeeminen puhdistuma on vähentynyt sekä terveillä että verenpainetautiä sairastavilla iäkkäillä henkilöillä nuoriin terveisiin vapaaehtoisiiin

verrattuna.

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt, olmesartaanin vakaan tilan AUC-arvot suurensivat terveisiin verrokkeihin verrattuna lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 62 %, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 82 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 179 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Olmesartaanimedoksoomiin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu hemodialyysihoitoa saavilla potilailla.

Amlodipiini metaboloituu laajasti inaktiivisiksi metaboliiteiksi. 10 % aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Plasman amlodipiinipitoisuuden muutokset eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Tälle potilasryhmälle voi antaa normaaleja amlodipiiniannoksia. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin avulla.

Hydroklooritiatsidin puoliintumisaika on pidentynyt munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta:

Oraalisen kerta-annoksen jälkeen olmesartaanin AUC-arvot olivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla 6 % suuremmat ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 65 % suuremmat verrattuna vastaavien terveiden verrokkien arvoihin. Olmesartaanin sitoutumaton fraktio kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta oli 0,26 % terveillä vapaaehtoisilla, 0,34 % lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 0,41 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla. Kun annoksia annettiin toistuvasti keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville, olmesartaanin keskimääräinen AUC-arvo oli noin 65 % suurempi kuin vastaavilla terveillä verrokeilla. Olmesartaanin keskimääräiset C_{max} -arvot ovat samankaltaisia maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä koehenkilöillä. Olmesartaanimedoksoomiilia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Jos potilaalla on maksan vajaatoiminta, amlodipiinin puhdistuma vähenee ja puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa AUC-arvon suurenemiseen noin 40–60 % (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi hydroklooritiatsidin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Olmesartaanimedoksoomiin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin yhdistelmä

Rotilla tehdyissä toistettujen annosten toksisuutta selvittäneissä toksisuustutkimuksissa osoitettiin, että olmesartaanimedoksoomiin, amlodipiinin ja hydroklooritiatsidin antaminen yhdistelmänä ei lisännyt millään näillä aineilla aiemmin raportoitua eikä tällä hetkellä esiintyvää toksisuutta eikä aiheuttanut uudenlaista toksisuutta. Myöskään toksikologisesti synergistisiä vaikutuksia ei havaittu. Alea Comp -valmisteella ei ole tehty muita mutageenisuus-, karsinogeenisuus- eikä reproduktiotoksisuustutkimuksia, koska kunkin näiden vaikuttavien aineiden turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin.

Olmesartaanimedoksoomiili

Rotilla ja koirilla tehdyissä kroonista toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa olmesartaanimedoksoomiililla oli samankaltaisia vaikutuksia muihin AT_1 -reseptorin salpaajiin ja ACE:n estäjiin: kohonnut veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuus, sydämen painon aleneminen, pienentyneet punasoluparametrit (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), munuaisvaurioon viittaavat histologiset tekijät (munuaisepiteelin rappeutumismuutokset, tyvilevyn paksuuntuminen, tubulusten laajentuminen). Näistä olmesartaanimedoksoomiin farmakologisista vaikutuksista aiheutuvia haittavaikutuksia on esiintynyt myös muilla AT_1 -reseptorin salpaajilla ja ACE:n estäjillä tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa, ja niitä voidaan vähentää ottamalla suun kautta samanaikaisesti natriumkloridia.

Muiden AT₁-reseptorin salpaajien tavoin olmesartaanimedoksomiiilin havaittiin lisäävän kromosomikatkokosten esiintyvyyttä soluviljelemissä *in vitro*, mutta ei *in vivo*. Kattavista geenitoksisuuskoehjelmista saadut kokonaistiedot viittaavat siihen, että olmesartaanista aiheutuvat geenitoksiset vaikutukset ovat hyvin epätodennäköisiä kliiniseen käyttöön liittyvissä olosuhteissa. Olmesartaanimedoksomiiili ei ollut karsinogeeninen rotilla eikä siirtogeenisillä hiirillä.

Rotilla tehdyissä reproduktiotutkimuksissa olmesartaanimedoksomiiili ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä esiin tullut näyttöä teratogeenisista vaikutuksista. Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin jälkeläisten eloonjäänti heikentyi ja havaittiin hydronefroosia, kun emo altistettiin tiineyden loppuvaiheen ja laktaation aikana. Kaniineilla ei havaittu viitteitä sikiötoksisista vaikutuksista.

Amlodipiini

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjääntiin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8^{*} kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen elimistön pinta-alaan (mg/m²) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostasoa, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen^{*} suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

*Perustuu potilaan painoon 50 kg.

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsiditutkimuksista on saatu joissakin koemalleissa epämääräisiä viitteitä geenitoksisista tai karsinogeenisista vaikutuksista. Laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisellä ei kuitenkaan ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

- Maissitärkkelys, esigelatinoitu
- Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteinen selluloosa ja vedetön kolloidinen piidioksidi)
- Kroskarmelloosinatrium
- Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

- Polyvinyylialkoholi
- Makrogoli 3350
- Talkki
- Titaanidioksidi (E 171)
- Keltainen rautaoksidi (III) (E 172)
- Punainen rautaoksidi (III) (E 172) (vain 20 mg/5 mg/12,5 mg:n, 40 mg/10 mg/12,5 mg:n, 40 mg/10 mg/25 mg:n kalvopäällysteisissä tableteissa)
- Musta rautaoksidi (II, III) (E 172) (vain 20 mg/5 mg/12,5 mg:n kalvopäällysteisissä tableteissa)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Laminoitu polyamidi-/alumiini-/polyvinyylidikloridi-/alumiiniläpipainopakkaus

14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10 x 28 ja 10 x 30 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus.

Perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus, jossa 10, 50 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

30 kuutiosenttimetrin HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen polypropeenisoljuri, jonka sisäpuolella on sinetti. Purkki sisältää silikageelikuivausainetta.

7 ja 30 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset.

60 kuutiosenttimetrin HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen polypropeenisoljuri, jonka sisäpuolella on sinetti. Purkki sisältää silikageelikuivausainetta.

90 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luxemburg

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Alea Comp 20 mg/5 mg/12,5 mg: 28350

Alea Comp 40 mg/5 mg/12,5 mg: 28351

Alea Comp 40 mg/10 mg/12,5 mg: 28352

Alea Comp 40 mg/5 mg/25 mg: 28353
Alea Comp 40 mg/10 mg/25 mg: 28354

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.09.2011
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 4.11.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.11.2018