

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alea 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alea 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Alea 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Alea 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi Alea- kalvopäällysteinen tabletti sisältää olmesartaanimedoksomiilia 20 mg ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

Alea 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi Alea- kalvopäällysteinen tabletti sisältää olmesartaanimedoksomiilia 40 mg ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.

Alea 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Yksi Alea- kalvopäällysteinen tabletti sisältää olmesartaanimedoksomiilia 40 mg ja amlodipiinibesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg amlodipiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Alea 20 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 6 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu C73.

Alea 40 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Kermanvärinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu C75.

Alea 40 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Ruskehtavanpunainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu C77.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Alea on tarkoitettu aikuispotilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan olmesartaanimedoksomiilia tai amlodipiinia yksinään käytettynä (ks. kohta 4.2 ja kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Alea-tablettien suositeltu annostus on yksi tabletti vuorokaudessa.

Alea 20 mg/5 mg -tabletit on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan 20 mg:n olmesartaanimedoksomiiliannoksella tai 5 mg:n amlodipiiniannoksella yksinään käytettynä.

Alea 40 mg/5 mg -tabletit on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Alea 20 mg/5 mg -tableteilla.

Alea 40 mg/10 mg -tabletit on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Alea 40 mg/5 mg -tableteilla.

Annostuksen titraamista valmisteen sisältämällä aineosilla erikseen suositellaan ennen siirtymistä kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen käyttöön. Siirtymistä monoterapiasta suoraan kiinteäannoksisen yhdistelmävalmisteen käyttöön voidaan harkita, jos se on kliinisesti asianmukaista.

Jos potilas käyttää olmesartaanimedoksomiilia ja amlodipiinia erillisinä tabletteina, siirtyminen samoja aineosia sisältävien Alea-tablettien käyttöön voi helpottaa hoidon toteuttamista.

Alea-tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Suositusannostusta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäiden potilaiden hoidossa, mutta varovaisuutta on noudatettava annostusta suurennettaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos vuorokausiannos on titrattava enimmäisannokseen 40 mg olmesartaanimedoksomiilia, potilaan verenpainetta on seurattava tarkoin.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville (kreatiniinipuhdistuma 20–60 ml/min) olmesartaanimedoksomiilin enimmäisannos on 20 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran vuorokaudessa, koska suurempien annosten käytöstä tämän potilasryhmän hoitoon on vähän kokemusta. Alea-tablettien käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min) sairastavien hoitoon ei suositella (ks. kohdat 4.4, 5.2).

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kalium- ja kreatiniiniarvojen seuranta suositellaan.

Maksan vajaatoiminta

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

Jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, aloitusannokseksi suositellaan 10 mg olmesartaanimedoksomiilia kerran vuorokaudessa eikä enimmäisannos saa ylittää annosta 20 mg kerran vuorokaudessa. Jos maksan vajaatoimintaa sairastava potilas saa jo ennestään hoitoa diureeteilla ja/tai muilla verenpainelääkkeillä, hänen verenpainettaan ja munuaistensa toimintaa suositellaan seuraamaan tarkoin. Olmesartaanimedoksomiilin käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon ei ole kokemusta.

Muiden kalsiumsalpaajien tavoin amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla eikä annossuosituksia ole määritelty. Alea-tablettien käytössä tämän potilasryhmän hoitoon on siksi oltava varovainen. Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Amlodipiinihoito on aloitettava maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille pienimmällä annoksella, jota suurennetaan hitaasti. Alea-tablettien käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Pediatriset potilaat

Alea-tablettien turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Alea -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Amlodipiinin vuoksi Alea-tabletteja ei saa käyttää, jos potilaalla on

- vaikea hypotensio
- sokki (kardiogeeninen sokki mukaan lukien)
- vasemman kammion ulosvirtauksen tukkeutuminen (esim. korkean vaikeusasteen 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 on korjattava ennen Alea-tablettien antamista tai potilaan tilaa on seurattava tarkoin hoidon aloittamisen yhteydessä.

Muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmää stimuloivat tilat:

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta riippuvat pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen

vajaatoiminta, taustalla oleva munuaissairaus, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien), tähän järjestelmään vaikuttavaan muuhun lääkahoitoon, kuten angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, on liittynyt akuuttia hypotensiota, atsetemiaa, oliguriaa tai harvinaisissa tapauksissa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Renovaskulaarinen hypertensio:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat suurentaa vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä, jos potilaalla on molemminpuolinen munuaisvaltimon ahtauma tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten siirto:

Kun Alea-tabletteja käytetään munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoitoon, seerumin kalium- ja kreatiniiniarvoja suositellaan seuraamaan säännöllisesti. Alea-tablettien käyttöä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min) sairastavien hoitoon ei suositella (ks. kohdat 4.2, 5.2). Alea-tablettien käytöstä äskettäin munuaissiirteen saaneiden tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 12 ml/min) sairastavien hoitoon 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). Alea-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 sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta. Alea-tablettien käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hyperkalemia:

Muiden angiotensiini II -salpaajien ja ACE:n estäjien tavoin hoidon aikana voi ilmaantua hyperkalemiaa, etenkin jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta ja/tai sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.5).

Riskiryhmään kuuluvien potilaiden seerumin kaliumarvoja suositellaan seuraamaan tarkoin.

Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuutta mahdollisesti suurentavien lääkeaineiden (esim. hepariinin) samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen ja kaliumarvoja on seurattava tiiviisti.

Litium:

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

Aortta- ja hiippaläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

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

Primaarinen aldosteronismi:

Potilaat, joilla on primaarinen aldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta reniini-angiotensiinijärjestelmää estäviin verenpainelääkkeisiin. Sen vuoksi Alea-tabletteja ei suositella tämän potilasryhmän hoitoon.

Sydämen vajaatoiminta:

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estymisestä voi tulla munuaisten toiminnan muutoksia siihen taipuvaisille potilaille. Jos potilaalla on vaikea sydämen vajaatoiminta, hänen munuaistensa toiminta saattaa olla riippuvainen reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta. Tuolloin hoitoon angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjillä ja angiotensiinireseptorien salpaajilla on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atotemiaa ja (harvinaisissa tapauksissa) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa pitää olla varovainen. 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, pitää käyttää varoen kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat suurentaa myöhemmin ilmaantuvien sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Keliakiatyyppinen suolisairaus:

Olmestasartaania 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 olmesartaanin hoidon aikana ilman muuta ilmeistä syytä, olmesartaanin hoito on lopetettava välittömästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Jos ripuli ei paranna viikon kuluessa hoidon lopettamisesta, on harkittava erikoislääkärin (esim. gastroenterologin) konsultointia.

Etnisten ryhmien erot:

Muiden angiotensiini II -reseptorin estäjien tavoin Alea-tablettien verenpainetta alentava vaikutus saattaa olla jonkin verran heikompi mustaihoisilla kuin muilla potilailla siksi, että alhaisen reniiniipitoisuuden esiintyvyys on suurempaa mustaihoisella verenpainetautiin sairastavalla väestöllä.

Iäkkäät:

Iäkkäillä annosta tulee nostaa varoen (ks. kohta 5.2).

Raskaus:

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

Muut:

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

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-yhdistelmävalmisteeseen liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Seuraavat on huomioitava samanaikaisen käytön aikana.

Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet:

Alea-tablettien verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua, jos samanaikaisesti käytetään muita verenpainetta alentavia lääkevalmisteita (esim. alfasalpaajia, diureetteja).

Alea-tablettien olmesartaanimedoksomiiliaineosaan liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Seuraavien 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).

Kaliumarvoihin vaikuttavat lääkevalmisteet:

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

Litium:

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien (ACE:n estäjien) ja litiumin, sekä harvinaisina tapauksina angiotensiini II -reseptorin salpaajien, samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuutta. Alea-tablettien ja litiumin samanaikaista käyttöä ei siksi suositella (ks. kohta 4.4). Jos Alea-tablettien ja litiumin samanaikainen käyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuuden tarkkaa seuranta suositellaan.

Samanaikainen käyttö edellyttää varovaisuutta

Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit), COX-2:n estäjät ja asetyylisalisyylihappo (yli 3 g/vrk) mukaan lukien, sekä epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet:

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisäksi suurentaa munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä ja johtaa suurentuneisiin seerumin kaliumarvoihin. Sen vuoksi munuaisten toiminnan seuranta suositellaan tällaisen samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä, samoin kuin potilaan riittävästä nesteytyksestä huolehtimista.

Kolesevelaami, sappihappoja sitova lääke:

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

Olmესartaanimedoksomiilin anto vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridin antoa vähentää

lääkeaineiden yhteisvaikutuksia. Olmesartaanimedoksoomiilin antoa vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamihydrokloridia on harkittava (ks. kohta 5.2).

Lisätietoja

Kun potilaalle on annettu antasideja (alumiinimagnesiumhydroksidia), olmesartaanin hyötyosuuden on havaittu hieman pienentyneen.

Olmესartaanimedoksoomiililla ei ollut merkitsevää vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan eikä digoksiinin farmakokinetiikkaan. Olmesartaanimedoksoomiilin samanaikaisesta antamisesta pravastatiinin kanssa ei aiheutunut terveille koehenkilöille kliinisesti merkitseviä vaikutuksia kummankaan aineen farmakokinetiikkaan.

Olmесartaanilla ei ollut kliinisesti merkitsevää estävää vaikutusta *in vitro* 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. Olmesartaanin ja muiden edellä mainitun sytokromi P450 -entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien valmisteiden välillä ei odoteta esiintyvän kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia.

Alea-tablettien amlodipiiniaineosaan liittyvät mahdolliset yhteisvaikutukset:

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus amlodipiiniin

CYP3A4-estäjät:

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi iäkkäillä. 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, ja malignin hypertermian hoitoon.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutus voimistaa muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Amlodipiini ei vaikuttanut kliinissä yhteisvaikutustutkimuksissa atorvastatiinin, digoksiinin, tai varfariinin farmakokinetiikkaan.

Simvastatiini: Toistuva 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 suurenevät 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.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus (ks. kohta 4.3)

Alea-tablettien käytöstä raskauden aikana ei ole tietoa. Alea-valmisteella ei ole tehty reproduktiotutkimuksia eläimillä.

Olmesartaanimedoksomiiili (Alea-tablettien vaikuttava aine)

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 epämuodostumariskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Vaikka angiotensiini II -reseptorin salpaajista ei ole kontrolloitua epidemiologista tietoa, muilla tähän lääkeryhmään kuuluvilla lääkkeillä saattaa olla samankaltaisia riskejä. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

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

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistunut Alea-valmisteelle, sikiön munuaisten toiminta ja kallo on suositeltavaa tarkastaa ultraäänitutkimuksella. Angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttäneiden äitien vastasyntyneiden vauvojen tilaa tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Amlodipiini (Alea-tablettien vaikuttava aine)

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

Alea-valmisteen käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei siksi suositella ja sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Olmesartaani erittyy imettävien rottien maitoon. Ei kuitenkaan tiedetä, erittyykö olmesartaani ihmisen rintamaitoon. Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvarttiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. Alea-tablettien käyttöä imetysaikana ei suositella, vaan käytettäväksi suositellaan muita hoitoja, joiden turvallisuus imetyksen aikana tunnetaan paremmin. Tämä koskee etenkin vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden vauvojen imetystä.

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

Alea-tableteilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Verenpainelääkkeitä käyttävillä potilailla saattaa toisinaan esiintyä huimausta, päänsärkyä, pahoinvointia tai väsymystä, mikä saattaa heikentää reaktiokykyä. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Alea-hoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat perifeerinen edeema (11,3 %), päänsärky (5,3 %) ja huimaus (4,5 %).

Alea-valmisteen käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa, myyntiluvan saamisen jälkeisissä turvallisuustutkimuksissa ja spontaaniraportoinnissa esiin tulleet haittavaikutukset on esitetty yhteenvetona seuraavassa taulukossa, kuten myös yksittäisten aineosien olmesartaanimedoksomiiliin ja amlodipiinin haittavaikutukset perustuen näiden lääkeaineiden tunnettuun turvallisuusprofiiliin.

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).

MedDRA- elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys		
		Olmesartaani/ Amlodipiini yhdistelmä	Olmesartaani	Amlodipiini
Veri ja imukudos	Leukosytopenia			Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia		Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	Allerginen reaktio/ Lääkeaine-	Harvinainen		Hyvin harvinainen

	yliherkkyys			
	Anafylaktinen reaktio		Melko harvinainen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperglykemia			Hyvin harvinainen
	Hyperkalemia	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Hypertriglyseridemia		Yleinen	
	Hyperurikemia		Yleinen	
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus			Harvinainen
	Masennus			Melko harvinainen
	Unettomuus			Melko harvinainen
	Ärtynisyys			Melko harvinainen
	Sukupuolivietin heikkeneminen	Melko harvinainen		
	Mielialan vaihtelut (ahdistuneisuus mukaan lukien)			Melko harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Makuhäiriö			Melko harvinainen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Yleinen (erityisesti hoidon alussa)
	Hypertonia			Hyvin harvinainen
	Hypestesia	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Letargia	Melko harvinainen		
	Parestesiat	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Perifeerinen neuropatia			Hyvin harvinainen
	Asentohuimaus	Melko harvinainen		
	Unihäiriö			Melko harvinainen
	Uneliaisuus			Yleinen
	Pyörtäminen	Harvinainen		Melko harvinainen
	Vapina			Melko harvinainen
	Ekstrapyramidaaliset oireet			Tuntematon
Silmät	Näköhäiriöt (kaksoiskuvat			Yleinen

	mukaan lukien)			
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus			Melko harvinainen
	Kiertohuimaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
Sydän	Angina pectoris		Melko harvinainen	Melko harvinainen (angina pectoriksen paheneminen mukaan lukien)
	Rytmihäiriöt (bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä mukaan lukien)			Melko harvinainen
	Sydäninfarkti			Hyvin harvinainen
	Sydämentykytys	Melko harvinainen		Yleinen
	Takykardia	Melko harvinainen		
Verisuonisto	Hypotensio	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
	Ortostaattinen hypotensio	Melko harvinainen		
	Punastelu	Harvinainen		Yleinen
	Vaskuliitti			Hyvin harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Bronkiitti		Yleinen	
	Yskä	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	Melko harvinainen		Yleinen
	Faryngiitti		Yleinen	
	Riniitti		Yleinen	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu		Yleinen	Yleinen
	Ruoansulatushäiriöt (ripuli ja ummetus mukaan lukien)			Yleinen
	Ummetus	Melko harvinainen		
	Ripuli	Melko harvinainen	Yleinen	
	Suun kuivuminen	Melko		Melko

		harvinainen		harvinainen
	Dyspepsia	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Gastriitti			Hyvin harvinainen
	Gastroenteriitti		Yleinen	
	Ienhyperplasia			Hyvin harvinainen
	Pahoinvointi	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
	Haimatulehdus			Hyvin harvinainen
	Ylävatsakipu	Melko harvinainen		
	Oksentelu	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Keliakiatyypinen suolisairaus (ks. kohta 4.4)		Hyvin harvinainen	
Maksa ja sappi	Kohonnut maksaentsyymi-pitoisuus		Yleinen	Hyvin harvinainen (pääasiassa kolestaasin yhteydessä)
	Hepatiitti			Hyvin harvinainen
	Ikterus			Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Hiustenlähtö			Melko harvinainen
	Angioneuroottinen edeema		Harvinainen	Hyvin harvinainen
	Allerginen dermatiitti		Melko harvinainen	
	Erythema multiforme			Hyvin harvinainen
	Eksanteema		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Hilseilevä ihottuma			Hyvin harvinainen
	Lisääntynyt hikoilu			Melko harvinainen
	Valoyliherkkyys			Hyvin harvinainen
	Kutina		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Puppura			Melko harvinainen
	Quincken edeema			Hyvin harvinainen
	Ihottuma	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen

	Ihon värimuutos			Melko harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä			Hyvin harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi			Tuntematon
	Nokkosihottuma	Harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nilkkojen turpoaminen			Yleinen
	Nivelsärky			Melko harvinainen
	Niveltulehdus		Yleinen	
	Selkäkipu	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Harvinainen	Yleinen
	Lihassärky		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Raajakipu	Melko harvinainen		
	Luustokipu		Yleinen	
Munuaiset ja virtsatiet	Akuutti munuaisten toimintahäiriö		Harvinainen	
	Verivirtsaisuus		Yleinen	
	Lisääntynyt virtsaamistarve			Melko harvinainen
	Virtsaamishäiriöt			Melko harvinainen
	Nykturia			Melko harvinainen
	Tiheävirtsaus	Melko harvinainen		
	Munuaisten vajaatoiminta		Harvinainen	
	Virtsatieinfektio		Yleinen	
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriöt/ Impotenssi	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Gynekomastia			Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Rintakipu		Yleinen	Melko harvinainen
	Kasvojen turvotus	Harvinainen	Melko harvinainen	
	Väsytys	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Influenssan kaltaiset oireet		Yleinen	
	Voimakas		Harvinainen	

	uneliaisuus (letargia)			
	Huonovointisuus		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Turvotus	Yleinen		Hyvin yleinen
	Kipu		Yleinen	Melko harvinainen
	Perifeerinen edeema	Yleinen	Yleinen	
	Kuoppaturvotus	Yleinen		
Tutkimukset	Veren kreatiniiniarvojen suureneminen	Melko harvinainen	Harvinainen	
	Veren kreatiinifosfokinaasiarvojen suureneminen		Yleinen	
	Veren kaliumarvojen pieneneminen	Melko harvinainen		
	Veren ureapitoisuuden suureneminen		Yleinen	
	Veren virtsahappopitoisuuden suureneminen	Melko harvinainen		
	Gamma glutamyli-transferaasiarvojen suureneminen	Melko harvinainen		
	Painon lasku			Melko harvinainen
	Painon nousu			Melko harvinainen

Yksittäisiä rbdomyolyysitapauksia on raportoitu ja ne ovat liittyneet ajallisesti angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön. Yksittäisinä tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää potilailla, joita on hoidettu amlodipiinilla.

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

Oireet:

Alea-tablettien yliannostuksesta ei ole kokemusta. Olmesartaanimedoksomiiyliannostuksen todennäköisimpiä vaikutuksia ovat hypotensio ja takykardia. Bradykardiaa voi esiintyä, 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 pitkittyvää systeemistä hypotensiota voi esiintyä, minkä seurauksena voi kehittyä sokki, jonka on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Hoito:

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

Alea-yliannoksesta johtuva kliinisesti merkitsevä hypotensio edellyttää sydän- ja verisuonijärjestelmän tukemista aktiivisesti, myös sydämen ja keuhkojen toiminnan tarkkaa seuranta, raajojen nostamisen koholleen sekä verenkierron nestetilavuuden ja virtsanerityksen 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.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II -salpaajat ja kalsiuminestäjät, ATC-koodi C09DB02.

Vaikutusmekanismi

Alea on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, olmesartaanimedoksomiiia, ja kalsiumkanavan estäjää, amlodipiinibesilaattia. Näiden vaikuttavien aineiden yhdistelmällä on additiivinen verenpainetta alentava vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aineosa yksinään käytettynä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Alea

Kahdeksan viikon mittaisessa, 1940 potilaalle (71 % valkoihaisia ja 29 % muita kuin valkoihaisia potilaita) tehdyssä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa faktorikoemallitutkimuksessa Alea-valmisteen aineosien yhdistelmällä annettu hoito johti diastolisen ja systolisen verenpaineen merkitsevästi suurempaan alenemiseen kuin kummallakaan aineosalla yksinään käytettynä. Systolisen/diastolisen verenpaineen keskimääräinen muutos oli annosriippuvainen: -24/-14 mmHg (yhdistelmällä 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (yhdistelmällä 40 mg/5 mg) ja -30/-19 mmHg (yhdistelmällä 40 mg/10 mg).

Alea 40 mg/5 mg alensi istuen mitattua systolista/diastolista verenpainetta 2,5/1,7 mmHg enemmän kuin Alea 20 mg/5 mg. Samaten Alea 40 mg/10 mg alensi istuen mitattua systolista/diastolista verenpainetta 4,7/3,5 mmHg enemmän kuin Alea 40 mg/5 mg.

Verenpaineen tavoitearvot (ei-diabeetikoilla < 140/90 mmHg ja diabeetikoilla < 130/80 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli Alea 20 mg/5 mg saaneilla 42,5 %, Alea 40 mg/5 mg saaneilla 51,0 % ja Alea 40 mg/10 mg saaneilla 49,1 %.

Suurin osa Alea-valmisteiden verenpainetta alentavasta vaikutuksesta oli yleensä havaittavissa hoidon kahden ensimmäisen viikon kuluessa.

Toisessa kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa arvioitiin hoidon tehoa, kun amlodipiini lisättiin sellaisten valkoihoisten potilaiden hoitoon, joiden verenpainetta ei ollut saatu riittävään hoitotasapainoon kahdeksan viikkoa yksinään käytettyjen 20 mg:n olmesartaanimedoksomiiannosten avulla.

Jos potilas sai edelleen pelkästään 20 mg:n olmesartaanimedoksomiiannoksia, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -10,6/-7,8 mmHg, kun hoitoa jatkettiin vielä kahdeksan viikkoa. Kun hoitoon lisättiin 5 mg amlodipiinia kahdeksan viikon ajaksi, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -16,2/-10,6 mmHg ($p = 0,0006$).

Verenpaineen tavoitearvot (ei-diabeetikoilla < 140/90 mmHg ja diabeetikoilla < 130/80 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli 44,5 % käytettäessä yhdistelmää 20 mg/5 mg verrattuna 28,5 %:iin 20 mg:n olmesartaanimedoksomiiannoksilla.

Eräässä tutkimuksessa arvioitiin erilaisten olmesartaanimedoksomiiannosten lisäämistä sellaisten valkoihoisten potilaiden hoitoon, joiden verenpainetta ei saatu riittävään hoitotasapainoon kahdeksan viikon ajan annetun 5 mg:n amlodipiinimonoterapian avulla.

Jos potilas sai edelleen pelkästään 5 mg:n amlodipiiniannoksia, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -9,9/-5,7 mmHg, kun hoitoa jatkettiin vielä kahdeksan viikkoa. Kun hoitoon lisättiin 20 mg olmesartaanimedoksomiiannoksia, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -15,3/-9,3 mmHg, ja kun hoitoon lisättiin 40 mg olmesartaanimedoksomiiannoksia, systolinen/diastolinen verenpaine aleni -16,7/-9,5 mmHg ($p < 0,0001$).

Verenpaineen tavoitearvot (ei-diabeetikoilla < 140/90 mmHg ja diabeetikoilla < 130/80 mmHg) saavuttaneiden potilaiden osuus oli 29,9 % ryhmässä, joka sai edelleen pelkästään 5 mg:n amlodipiiniannoksia, 53,5 % Alea 20 mg/5 mg -hoidossa ja 50,5 % Alea 40 mg/5 mg -hoidossa.

Hoitamattomista verenpainepotilaista ei ole saatavilla tietoa satunnaistetuista tutkimuksista, joissa olisi verrattu keskisuuren Alea-yhdistelmäannoksen käyttöä amlodipiiniin tai olmesartaaniin yksinään käytettynä, kun annosta nostetaan maksimiannokseen saakka.

Kolmessa tehdyssä tutkimuksessa vahvistettiin, että kerran vuorokaudessa otettujen Alea-tablettien verenpainetta alentava vaikutus säilyi koko 24 tunnin antovälin ajan, jolloin systolisen vasteen alimman ja ylimmän lukeman suhde oli 71 % ja diastolisen vasteen 82 %, ja tehon kesto 24 tunnin ajan varmistettiin verenpaineen ambulatoorisen mittauksen avulla.

Alea-valmisteiden verenpainetta alentava vaikutus oli samankaltainen iästä ja sukupuolesta riippumatta. Vaikutus oli samankaltainen myös diabeetikoilla ja ei-diabeetikoilla.

Kahdessa avoimessa, satunnaistamattomassa jatkotutkimuksessa Alea 40 mg/5 mg -hoidon tehon osoitettiin säilyvän vuoden ajan 49–67 %:lla potilaista.

Olmesartaanimedoksomii (Alea-tablettien vaikuttava aine)

Alea-tablettien olmesartaanimedoksomiiaineosa on selektiivinen angiotensiini II tyypin 1 (AT1) -reseptorin salpaaja. Olmesartaanimedoksomii muuntuu nopeasti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, olmesartaaniksi. 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 takaisinemytyminen munuaisissa. Olmesartaani estää angiotensiini II:n vaikutuksen verisuonten supistumiseen ja aldosteronieritykseen estämällä sen sitoutumisen AT1-reseptoreihin kudoksissa, kuten sileissä lihaksissa ja lisämunuaisissa. Olmesartaanin vaikutus on riippumaton angiotensiini II:n alkuperästä tai synteesireitistä. Olmesartaanin selektiivinen angiotensiini

II (AT1) -reseptoreiden antagonismi suurentaa plasman reniinipitoisuutta ja angiotensiini I- ja angiotensiini II -pitoisuuksia sekä vähentää plasman aldosteronipitoisuutta.

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

Verenpainetauti sairastaville potilaille annettu yksi vuorokausiannos olmesartaanimedoksimiilia 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.

Olmesartaanimedoksimiilin 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 tyypin 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 merkitsevästi mikroalbuminurian alkamiseen kuluneen ajan riskiä lumelääkkeeseen verrattuna. Verenpaine-eroihin suhteuttamisen jälkeen riskin pienemä ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä. 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 kardiovaskulaaritapahtumia 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 kardiovaskulaaritapahtumien 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 tyypin 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 %)).

Amlodipiini (Alea-tablettien vaikuttava aine)

Alea-tablettien amlodipiiniaineosa on kalsiumkanavan salpaaja, 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 sileään lihakseen 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 takyfylyksiasta tai hoidon lopettamisen jälkeisestä verenpaineen äkillisestä noususta ei ole näyttöä.

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

Sydämen vajaatoimintaa poteville tehdyissä hemodynaamisissa tutkimuksissa ja rasisuskoetutkimuksissa potilaille, joilla on NYHA-luokkaa II-IV oleva sydämen vajaatoiminta, amlodipiini ei huonontanut kliinistä tilaa mitattuna rasisuksen sietoajan, vasemman kammion ejektiofraktion ja kliinisten oireiden mukaan.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (PRAISE) arvioitiin potilaita, joilla oli sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka III-IV) ja jotka saivat digoksiinia, diureetteja ja ACE:n estäjiä. Siinä todettiin, ettei amlodipiini johda näiden potilaiden lisääntyneeseen kuolleisuusriskiin eikä yhdistettyyn kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiin.

Amlodipiinilla tehdyssä lumelääkekontrolloidussa pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) NYHA-luokan III tai IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut kliinisiä oireita tai taustalla olevaan iskeemiseen sairauteen viittaavia objektiivisia löydöksiä ja jotka saivat ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakioannoksina, amlodipiini ei vaikuttanut kokonaiskuolleisuuteen eikä kardiovaskulaarikuolleisuuteen. Tässä samassa potilasjoukossa raportoitiin amlodipiiniin yhteydessä useammin keuhkoedeemaa, vaikka sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantuvuudessa ei ollut merkityksellisiä eroja lumelääkkeeseen verrattuna.

Sydäninfarktin ehkäisyn hoitotutkimus (ALLHAT) Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuuskuolleisuustutkimus 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 %), tyyppin 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 esiintyvyys (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).

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 tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 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 tyyppin 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.

5.2 Farmakokineetiikka

Kun Alea-valmistetta otetaan suun kautta, olmesartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnissa ja amlodipiinin huippupitoisuus saavutetaan 6–8 tunnissa. Alea-valmisteen vaikuttavien aineiden imeytymisnopeus ja -laajuus ovat vastaavat kuin silloin, kun nämä aineosat otetaan erillisinä tabletteina. Ruoka ei vaikuta Alea-tablettien sisältämän olmesartaanin ja amlodipiinin hyötyosuuteen.

Olmesartaanimedoksoomiili (Alea-tablettien vaikuttava aine)

Imeytyminen ja jakaantuminen:

Olmesartaanimedoksoomiili on aihiolääke. Se muuntuu nopeasti farmakologisesti aktiiviseksi metaboliitiksi, olmesartaaniksi, suoliston limakalvon ja porttilaskimoveren esteraasien vaikutuksesta

imeytyessään maha-suolikanavasta. Plamasta tai eritteistä ei ole löydetty muuttumatonta olmesartaanimedoksoomiilia eikä muuttumattomia medoksoomiilin sivuketjujen osia. Olmesartaanin keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus tabletteina otettuna oli 25,6 %.

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

Ruualla oli vain vähäinen vaikutus olmesartaanin biologiseen hyötyosuuteen ja siksi olmesartaanimedoksoomiili voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

Olmesartaanin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä sukupuolieroja.

Olmesartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (99,7 %), mutta kliinisesti merkitsevien, proteiinista syrjäyttävien yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni olmesartaanin ja muiden samanaikaisesti käytettyjen proteiineihin voimakkaasti sitoutuneiden lääkeaineiden välillä (koska olmesartaanimedoksoomiilin 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 oli yleensä 1,3 l/h (vaihtelukerroin 19 %), mikä oli suhteellisen hidas verrattuna maksan verenvirtaukseen (noin 90 l/h). Yhden oraalisen annoksen jälkeen ^{14}C -merkityn olmesartaanimedoksoomiilin radioaktiivisuudesta 10–16 % erittyi virtsaan (suurin osa 24 tunnin kuluessa annosta) ja loput ulosteeseen. Systeemisen 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 jäljelle jäänyt 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 muutaman ensimmäisen annoksen jälkeen eikä kertymistä havaittu 14 päivän ajan toistettujen annosten 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 olmesartaanimedoksoomiilia ja 3750 mg kolesevelaamihydrokloridia, olmesartaanin huippupitoisuus (C_{max}) pieneni 28 % ja kokonaisaltistus (AUC) 39 %. Huippupitoisuus ja kokonaisaltistus pienenevät 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 (Alea-tablettien vaikuttava aine)

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.

Olmesartaanimedoksomili ja amlodipiini (Alea-tablettien vaikuttavat aineet)

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat):

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat):

Olmesartaanin vakaan tilan AUC-arvo oli iäkkäistä (65–75-vuotiaat) verenpainetautipotilaista otetuissa verinäytteissä noin 35 % ja hyvin iäkkäistä (75-vuotiaat ja sitä vanhemmat) otetuissa noin 44 % suurempi nuorempiin ikäryhmiin verrattuna (ks. kohta 4.2). Tämä voi liittyä ainakin osittain tämän ikäryhmän munuaisten toiminnan keskimääräiseen heikkenemiseen. Suositusannokset ovat iäkkäille kuitenkin samat, mutta heidän annostustaan on suurennettava varoen.

Aika amlodipiinin huippupitoisuuteen plasmassa on samankaltainen iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinipuhdistuma on usein pienentynyt, mikä johtaa AUC-arvojen suurenemiseen ja eliminaation puoliintumisajan pitenemiseen. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien AUC-arvon suureneminen ja eliminaation puoliintumisajan piteneminen olivat odotettavissa tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ikäryhmän mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta:

Potilaissa, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt, olmesartaanin vakaan tilan AUC-arvot suurenevät terveisiin verrokkeihin verrattuna. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä nousu oli 62 %, keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 82 % ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla 179 % (ks. kohdat 4.2, 4.4).

Amlodipiini metaboloituu laajasti inaktiiviseksi 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.

Maksan vajaatoiminta:

Yhden oraalisen annoksen jälkeen olmesartaanin AUC-arvot olivat lievää maksan vajaatoimintaa sairastavissa 6 % suuremmat ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavissa 65 % suuremmat verrattuna vastaavien terveiden verrokkien arvoihin. Olmesartaanin sitoutumaton fraktio kahden tunnin kuluttua annoksen ottamisesta oli 0,26 % terveissä, 0,34 % lievää maksan vajaatoimintaa sairastavissa ja 0,41 % keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavissa. Kun annoksia annettiin toistuvasti

keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville, olmesartaanin keskimääräinen AUC-arvo on jälleen noin 65 % suurempi kuin vastaavilla terveissä verrokeissa. Olmesartaanin keskimääräiset C_{max} -arvot ovat samankaltaisia maksan vajaatoimintaa sairastavissa ja terveissä koehenkilöissä. Olmesartaanimedoksomiilia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohdat 4.2, 4.4).

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kummankin aineen prekliinisen toksisuusprofiilin perusteella yhdistelmäkäytön ei odoteta voimistavan toksisuutta, koska kummallakin aineella on eri kohde-elin, olmesartaanimedoksomiilin kohde-elin on munuaiset ja amlodipiinin kohde-elin on sydän.

Kolme kuukautta kestäneessä rotilla tehdyssä toistettujen oraalisten olmesartaanimedoksomiilin ja amlodipiinin yhdistelmäannosten toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa havaittiin seuraavia muutoksia: punasoluparametrien pieneneminen ja munuaismuutokset, jotka molemmat voivat johtua olmesartaanimedoksomiilista; suolistomuutokset (luminaalinen laajentuminen ja diffuusi ileumin ja koolonin limakalvojen paksuuntuminen), lisämunuaiseen liittyvät muutokset (glomerulaaristen kortikaalisolujen liikakasvu, faskikulaaristen kortikaalisolujen vakuolaatio), sekä maitorauhastiehyiden liikakasvu, jotka voivat johtua amlodipiinista. Nämä muutokset eivät lisää kummallakaan aineella aiemmin raportoituja eikä tällä hetkellä esiintyvää toksisuutta eikä aiheuttanut uudenlaista toksisuutta. Myöskään synergistisiä toksisia vaikutuksia ei havaittu.

Olmesartaanimedoksomiili (Alea-tablettien vaikuttava aine)

Rotilla ja koirilla tehdyissä kroonista toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa olmesartaanimedoksomiililla oli samankaltaisia vaikutuksia muihin AT1-reseptorin salpaajiin ja ACE:n estäjiin: veren urea- ja kreatiniiniarvojen suureneminen, sydämen painon väheneminen, punasoluparametrien pieneneminen (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), histologiset viitteet munuaisvauriosta (munuaisepiteelin regeneratiiviset vammat, tyvilevyn paksuuntuminen, munuaistiehyiden laajeneminen). Näistä olmesartaanimedoksomiilin farmakologisista vaikutuksista aiheutuvia haittavaikutuksia on esiintynyt myös muilla AT1-reseptorin salpaaajilla ja ACE:n estäjillä tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa, ja niitä voidaan vähentää ottamalla suun kautta samanaikaisesti natriumkloridia. Kummassakin lajissa havaittiin plasman reniiniaktiivisuuden ja munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofian/hyperplasian lisääntymistä. Näillä ACE:n estäjien ryhmälle ja muille AT1-reseptorin salpaaajille tyypillisillä vaikutuksilla ei ilmeisesti ole kliinistä merkitystä.

Kuten muutkin AT1-reseptorin salpaaajat, olmesartaanimedoksomiilin todettiin lisäävän kromosomin katkeamisia soluviljelyssä *in vitro*. Merkittäviä vaikutuksia ei todettu useissa *in vivo* tutkimuksissa, joissa käytettiin olmesartaanimedoksomiilia erittäin suurina oraalina annoksina aina annokseen 2000 mg/kg asti. Tulokset laajoista geenitoksisuustutkimuksista viittaavat siihen, että on erittäin epätodennäköistä että olmesartaanilla olisi geenitoksisia vaikutuksia kliinisessä käytössä. Olmesartaanimedoksomiili ei ollut karsinogeeninen kaksivuotisessa tutkimuksessa rotalla eikä kahdessa kuusi kuukautta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa transgeenisellä hiirellä.

Rotilla tehdyissä reproduktiotutkimuksissa olmesartaanimedoksomiili ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä esiin tullut näyttöä teratogeenisista vaikutuksista. Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaaajien tavoin jälkeläisten elonjäänti heikentyi olmesartaanimedoksomiilialtistuksen jälkeen, ja munuaisten havaittiin laajentuneen lantion alueelle, kun emo altistettiin valmisteelle tiineyden loppuvaiheen ja

laktaation aikana. Muiden verenpainelääkkeiden tavoin olmesartaanimedoksomiliin osoitettiin olevan toksisempi tiineille kaniineille kuin tiineille rotille, mutta sikiötoksisista vaikutuksista ei ollut näyttöä.

Amlodipiini (Alea-tablettien vaikuttava aine)

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästyistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Maissitärkkelys, esigelatinoitu

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteinen selluloosa ja kolloidinen piidioksidi)

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyys:

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli 3350

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (III) (E 172) (vain Alea 40 mg/ 5 mg- ja 40 mg/10 mg -kalvopäällysteiset tabletit)

Punainen rautaoksidi (III) (E 172) (vain Alea 40 mg/10 mg -kalvopäällysteiset tabletit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

OPA / alumiini / PVC / alumiini -läpipainopakkaus.

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 ja 10 x 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kerta-annospakkauksiksi perforoitujen läpipainopakkausten pakkauskoot: 10, 50 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

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 20 mg/5 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 24132

Alea 40 mg/5 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 24133

Alea 40 mg/10 mg tabletti, kalvopäällysteinen: 24134

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.2.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.11.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.4.2018