SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Omelia 20 mg/5 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Omelia 40 mg/5 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Omelia 40 mg/10 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Omelia 40 mg/5 mg/25 mg filmom obložene tablete
Omelia 40 mg/10 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Omelia 20 mg/5 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg olmesartanmedoksomila, 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 99,30 mg laktoze hidrata.

Omelia 40 mg/5 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg olmesartanmedoksomila, 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 217,07 mg laktoze hidrata.

Omelia 40 mg/10 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg olmesartanmedoksomila, 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 210,48 mg laktoze hidrat.

Omelia 40 mg/5 mg/25 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg olmesartanmedoksomila, 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 205,19 mg laktoze hidrata.

Omelia 40 mg/10 mg/25 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg olmesartanmedoksomila, 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 198,61 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Omelia 20 mg/5 mg/12,5 mg su narančasto bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 8,1 ± 0,2 mm.
Omelia 40 mg/5 mg/12,5 mg su svijetložute, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 11,1 ± 0,2 mm.
Omelia 40 mg/10 mg/12,5 mg su sivkasto crvene, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 11,1 ± 0,2 mm.

Omelia 40 mg/5 mg/25 mg su svijetložute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani i duljine 16,4 ± 0,2 mm. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.
Omelia 40 mg/10 mg/25 mg su sivkasto crvene, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani i duljine 16,4 ± 0,2 mm. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Dodatno liječenje
Omelia je indicirana za liječenje odraslih bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran kombinacijom olmesartanmedoksomila i amlodipina koji se uzimaju kao dvojna fiksna kombinacija.

Nadomjesno liječenje
Omelia je indicirana za nadomjesno liječenje odraslih bolesnika čiji je krvni tlak odgovarajuće kontroliran kombinacijom olmesartanmedoksomila, amlodipina i hidroklorotiazida koji se uzimaju kao dvojna fiksna kombinacija (olmesartanmedoksomil i amlodopin ili olmesartanmedoksomil i hidroklorotiazid) i pojedinačno hidroklorotiazid ili amlodipin.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli
Preporučena doza je jedna tableta dnevno.

Dodatno liječenje
Omelia 20 mg/5 mg/12,5 mg se može primijeniti u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran s 20 mg olmesartanmedoksomila i 5 mg amlodipina uzetih u kombinaciji.
Omelia 40 mg/5 mg/12,5 mg se može primijeniti u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran s 40 mg olmesartanmedoksomila i 5 mg amlodipina uzetih u kombinaciji ili u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran s 20 mg olmesartanmedoksomila, 5 mg amlodipina i 12,5 mg hidroklorotiazida.
Omelia 40 mg/5 mg/25 mg se može primijeniti u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran s 40 mg olmesartanmedoksomila, 5 mg amlodipina i 12,5 mg hidroklorotiazida.
Omelia 40 mg/10 mg/12,5 mg se može primijeniti u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran s 40 mg olmesartanmedoksomila i 10 mg amlodipina uzetih u kombinaciji ili u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran s 40 mg olmesartanmedoksomila, 5 mg amlodipina i 12,5 mg hidroklorotiazida
Omelia 40 mg/10 mg/25 mg se može primijeniti u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran s 40 mg olmesartanmedoksomila, 10 mg amlodipina i 12,5 mg hidroklorotiazida ili s 40 mg olmesartanmedoksomila, 5 mg amlodipina i 25 mg hidroklorotiazida

Preporučuje se postepeno titriranje doziranja pojedinih komponenti prije prebacivanja na fiksnu trojnu kombinaciju. Kada je to klinički prikladno, može se razmotriti izravna promjena s dvojne fiksne kombinacije na trojnu fiksnu kombinaciju.

Nadomjesno liječenje
Bolesnici kontrolirani stabilnim dozama olmesartanmedoksomila, amlodipina i hidroklorotiazida koje se uzimaju u isto vrijeme kao dvojna fiksna kombinacija (olmesartanmedoksomil i amlodopin ili olmesartanmedoksomil i hidroklorotiazid) i pojedinačno hidroklorotiazid ili amlodipin, mogu prijeći na Omelia filmom obložene tablete koje sadrže jednake doze.
Maksimalna preporučena dnevna doza Omelia filmom obloženih tableta je 40 mg/10 mg/25 mg.

Starije osobe (65 godina i stariji)
U starijih bolesnika se preporučuje oprez, uključujući češće praćenje krvnog tlaka, posebno s najvišom dnevnom dozom lijeka Omelia 40 mg/10 mg/25 mg filmom obloženih tableta.
U starijih bolesnika povećanje doze treba provoditi oprezno (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).
Podaci o primjeni lijeka Omelia u bolesnika od 75 godina ili starijih su vrlo ograničeni. Preporučuje se izniman oprez, uključujući češće praćenje krvnog tlaka.

Oštećena funkcija bubrega
Maksimalna doza lijeka Omelia u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min) je 20 mg/5 mg/12,5 mg, zbog ograničenog iskustva s dozom od 40 mg olmesartanmedoksomila u ovoj skupini bolesnika.
U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega savjetuje se praćenje serumske razine kalija i kreatinina.
Kontraindicirana je primjena lijeka Omelia u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećena funkcija jetre
Omelia se treba koristiti s oprezom u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).
U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 20 mg/5 mg/12,5 mg lijeka Omelia. Savjetuje se pažljivi nadzor krvnog tlaka i funkcije bubrega u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre.
Kao i kod svih antagonista kalcija, produljen je poluvijek amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, a preporuke doziranja nisu utvrđene. Stoga lijek Omelia treba primjenjivati s oprezom u ovih bolesnika. Farmakokinetika amlodipina nije proučavana kod teškog oštećenja funkcije jetre. Amlodipin treba započeti s najnižom dozom i polagano titrirati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Kontraindicirana je primjena lijeka Omelia u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2), kolestazom ili bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija
Omelia se ne preporučuje u mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Način primjene

Tabletu treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. čašom vode). Tablete se ne smiju žvakati i moraju se uzimati u isto vrijeme svakog dana.
Omelia se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, derivate dihidropiridina ili sulfonamida (s obzirom da je hidroklorotiazid derivat sulfonamida) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška insuficijencija bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Refraktorna hipokalijemija, hiperkalcijemija, hiponatrijemija i simptomatska hiperuricemija.

Teška insuficijencija jetre, kolestaza i opstruktivni poremećaji žuči (vidjeti dio 5.2).

Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Zbog sadržaja amlodipina, Omelia je kontraindicirana u bolesnika:
- u stanju šoka (uključujući kardiogeni šok)

- s teškom hipotenzijom
- s opstrukcijom izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja)
- s hemodinamički nestabilnim zatajenjem srca nakon akutnog infarkta miokarda.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s hipovolemijom ili deplecijom natrija
Simptomatska hipotenzija, posebice nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika s hipovolemijom i/ili deplecijom natrija zbog snažne diuretske terapije, restrikcijske dijete sa smanjenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Preporučuje se korigiranje ovog stanja prije primjene lijeka Omelia ili pažljivi medicinski nadzor na početku liječenja.

Druga stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
U bolesnika u kojih krvožilni tonus i funkcija bubrega ovise najviše o aktivnosti RAAS (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili postojećom bolesti bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s pojavom akutne hipotenzije, azotemije, oligurije ili, rijetko, akutnim zatajenjem bubrega.

Renovaskularna hipertenzija
Povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na RAAS, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu.

Oštećena funkcija bubrega i transplantacija bubrega
Kada se Omelia primjenjuje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se periodički nadzirati serumske razine kalija i kreatinina.
Primjena lijeka Omelia se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može se pojaviti azotemija povezana s tiazidnim diureticima.
Ako progresivno oštećenje funkcije bubrega postane očigledno, potrebno je pažljivo preispitati terapiju, uzimajući u obzir prekidanje terapije diureticima.

Nema iskustava s primjenom lijeka Omelia u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg ili u bolesnika s terminalnim stadijem oštećenja funkcije bubrega (tj. klirens kreatinina <12 ml/min).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo nadziranje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Oštećenje funkcije jetre
Izloženost amlodipinu i olmesartanmedoksomilu je povećana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).
Osim toga, u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre, male promjene ravnoteže tekućine i elektrolita za vrijeme terapije tiazidima mogu uzrokovati hepatičku komu.
Treba paziti kada se Omelia primjenjuje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.
U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, doza olmesartanmedoksomila ne smije prijeći 20 mg (vidjeti dio 4.2).
U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, terapiju amlodipinom treba započeti primjenom nižih doza uz poseban oprez, kako na početku liječenja, tako i prilikom povišenja doze.

Primjena lijeka Omelia je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, kolestazom ili bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dio 4.3).

Stenoza aortalnog ili mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kao što je to slučaj i s ostalim vazodilatatorima, zbog sadržaja amlodipina u lijeku Omelia potreban je poseban oprez u bolesnika koji boluju od stenoze aortalnog ili mitralnog zaliska ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Primarni aldosteronizam
Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se u takvih bolesnika ne preporučuje primjena kombinacije olmesartanmedoksomila, amlodipina i hidroklorotiazida.

Metabolički i endokrini učinci
Terapija tiazidima može oslabiti toleranciju na glukozu. U bolesnika sa šećernom bolesti može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili oralnog hipoglikemika (vidjeti dio 4.5). Latentna šećerna bolest može postati izražena za vrijeme terapije tiazidima.
Povišene razine kolesterola i triglicerida su nuspojave za koje je poznato da su povezane s terapijom tiazidnim diureticima.
U nekih se bolesnika koji su na terapiji tiazidima može javiti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički izraženog gihta.

Neravnoteža elektrolita
Kao u svih bolesnika koji uzimaju diuretsku terapiju, mora se periodički u primjerenim intervalima kontrolirati razinu serumskih elektrolita.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremijsku alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suha usta, žeđ, slabost, letargija, omamljenost, nemir, bol ili grčevi u mišićima, mišićna slabost, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji poput mučnine i povraćanja (vidjeti dio 4.8).

Rizik od razvoja hipokalemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika koji oralno uzimaju premalo elektrolita i u bolesnika koji istodobno uzimaju kortikosteroide ili adrenokortikotropne hormone (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

Nasuprot tomu se, zbog antagonističkog učinka kojega ima olmesartanmedoksomil kao komponenta lijeka Omelia na receptore angiotenzina II (AT_1) može pojaviti hiperkalemija, posebice ako istodobno postoji oštećena funkcija bubrega i/ili srčano zatajenje i šećerna bolest. Preporučuje se pažljivo praćenje razina kalija u serumu u rizičnih bolesnika. Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij i drugi lijekovi koji mogu povisiti razine kalija u serumu (npr. heparin) moraju se s oprezom istodobno primjenjivati s lijekom Omelia (vidjeti dio 4.5) i uz redovito praćenje razine kalija.

Nema dokaza da olmesartanmedoksomil smanjuje ili sprječava hiponatremiju potaknutu diureticima. Deficit klorida je općenito blag i najčešće ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom i uzrokovati povremeno i blago povišenje razine kalcija u serumu ako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Hiperkalcemija može biti znak prikrivenog hiperparatireoidizma. Mora se prekinuti liječenje tiazidima prije obavljanja testova funkcije paratireoidnih žlijezda.

Tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može dovesti do hipomagnezemije.

U edematoznih se bolesnika može po vrućem vremenu pojaviti dilucijska hiponatremija.

Litij

Kao i kod drugih antagonista receptora angiotenzina II, istodobna primjena lijeka Omelia i litija se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Zatajenje srca
Kao posljedica inhibicije RAAS-a, promjene u funkciji bubrega mogu se očekivati u osjetljivih pojedinaca.
U bolesnika s teškim zatajivanjem srca čija funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti RAAS-a, liječenje inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) i antagonistima angiotenzinskih receptora povezano je s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom i (rijetko) s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrću.

U liječenju bolesnika sa zatajivanjem srca neophodan je oprez. U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju amlodipina u bolesnika s teškim zatajivanjem srca (NYHA stupanj III i IV) prijavljena incidencija plućnog edema bila je viša u skupini bolesnika liječenih amlodipinom nego u skupini koja je dobivala placebo (vidjeti dio 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, s obzirom da mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrti.

Enteropatija nalik na sprue
U vrlo rijetkim slučajevima zabilježen je teški, kronični proljev sa značajnim gubitkom tjelesne težine u bolesnika koji uzimaju olmesartan nekoliko mjeseci do godina nakon uvođenja lijeka, koji je vjerojatno bio uzrokovan lokaliziranom zakašnjelom reakcijom preosjetljivosti. Intestinalna biopsija bolesnika često pokazuje atrofiju resica sluznice. Ako bolesnik razvije ove simptome tijekom liječenja olmesartanom u odsutnosti drugih uzroka, liječenje olmesartanom se mora odmah prekinuti i ne smije se ponovno započinjati. Ako se proljev ne popravi tijekom tjedna nakon prekida primjene lijeka, potrebno je razmotriti savjet drugog specijaliste (primjerice gastroenterologa).

Koroidni izljev, akutna kratkovidnost i sekundarni glaukom zatvorenog kuta
Hidroklorotiazid je sulfonamid koji može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja rezultira koroidnim izljevom s oštećenjem vidnog polja, prolaznom akutnom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutan nastup smanjene oštrine vida ili boli u očima, a karakteristično je da se pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene hidroklorotiazida što je prije moguće. Ako intraokularni tlak ostane nekontroliran, možda će trebati razmotriti hitne medicinske ili kirurške tretmane. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin (vidjeti dio 4.8).

Trudnoća
Tijekom trudnoće ne smiju se uvoditi antagonisti receptora angiotenzina II. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje s utvrđenim sigurnosnim profilom primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, mora se odmah prekinuti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II te se mora, ako je to primjereno, započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Pedijatrijska populacija
Omelia nije indicirana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Starije osobe
Potreban je oprez prilikom povećanja doze u starijih osoba (vidjeti dio 5.2).
Fotoosjetljivost
Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja Omeliom, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštititi dijelove izložene suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.
Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Ostalo
Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom srčanom bolešću ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti u bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhijalne astme, ali su izglednije u bolesnika s takvom anamnezom.

Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika.

Kao svi drugi antagonisti receptora angiotenzina II i olmesartan je manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa. Međutim, ovaj učinak nije zapažen u jednom od tri klinička ispitivanja olmesartana/amlodopina/hidroklorotiazida koje je uključivalo i bolesnike crne rase (30%), vidjeti također dio 5.1.

Akutna respiratorna toksičnost
Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Omelia i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Intestinalni angioedem
Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II uključujući olmesartan (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka olmesartan i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Pomoćne tvari
Laktoza
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Moguće interakcije koje se odnose na kombinaciju olmesartan/amlodopin/hidroklorotiazid

Istodobna primjena koja se ne preporučuje
Litij
Pri istodobnoj primjeni litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i rijetko s

antagonistima angiotenzina II, zabilježen je reverzibilni porast koncentracija litija u serumu i njegove toksičnosti. Pored toga, tiazidi smanjuju bubrežni klirens litija što može povećati rizik od toksičnosti litija. Stoga se kombinacija olmesartana/amlodipina/hidroklorotiazida i litija ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se primjena kombinacije pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivi nadzor razine litija u serumu.

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez
Baklofen
Može doći do pojačanog antihipertenzivnog učinka.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)
NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u dozama >3 g/dan, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak tiazidnih diuretika i antagonista receptora angiotenzina II.

U nekih bolesnika s ugroženom funkcijom bubrega (primjerice dehidrirani bolesnici ili starije osobe s ugroženom funkcijom bubrega), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i tvari koje inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnike se mora na odgovarajući način hidrirati, a bubrežnu funkciju se mora nadzirati na početku primjene istodobne terapije te periodički nakon toga.

Istodobna primjena koju treba uzeti u obzir
Amifostin
Može doći do pojačanog antihipertenzivnog učinka.

Ostali antihipertenzivni lijekovi
Antihipertenzivni učinak kombinacije olmesartana/amlodopina/hidroklorotiazida može se pojačati istodobnim uzimanjem drugih antihipertenzivnih lijekova.

Alkohol, barbiturati, narkotici ili antidepresivi
Može doći do ortostatske hipotenzije.

Moguće interakcije koje se odnose na olmesartanmedoksomil

Istodobna primjena koja se ne preporučuje
ACE inhibitori, blokatori receptora angiotenzina II ili aliskiren
Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću nuspojava kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijekovi koji utječu na razinu kalija
Istodobna primjena diuretika koji štede kalij, dodataka kalija, nadomjestaka soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova koji mogu povećati razine kalija u serumu (npr. heparin, ACE inhibitori), može uzrokovati povećanje razine kalija u serumu (vidjeti dio 4.4). Ako se propisuje lijek koji utječe na razine kalija zajedno s kombinacijom olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid, savjetuje se nadziranje razine kalija u plazmi.

Dodatne informacije
Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam
Istodobna primjena sekvestranta žučne kiseline kolesevelamklorida smanjuje sistemsku izloženost i vršnu koncentraciju u plazmi olmesartana i smanjuje $t_{1/2}$. Primjenom olmesartanmedoksomila najmanje 4 sata prije kolesevelamklorida smanjuje se učinak interakcije između ovih lijekova. Mora se razmotriti primjena olmesartanmedoksomila najmanje 4 sata prije kolesevelamklorida (vidjeti dio 5.2).

Nakon liječenja antacidom (aluminijev magnezijev hidroksid), uočeno je umjereno smanjenje

bioraspoloživosti olmesartana.

Olmesartanmedoksomil nije imao značajan učinak na farmakokinetiku ili farmakodinamiku varfarina, kao niti na farmakokinetiku digoksina.

Istodobna primjena olmesartanmedoksomila s pravastatinom nije imala klinički značajni učinak na farmakokinetiku bilo kojih sastavnica u zdravih ispitanika.

Olmesartan nije imao klinički značajne inhibitorne učinke *in vitro* na humane enzime citokrom P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 i imao je minimalni ili nikakav induktivni učinak na aktivnost citokroma P450 u štakora. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između olmesartana i lijekova koji se metaboliziraju putem navedenih enzima citokroma P450.

Moguće interakcije koje se odnose na amlodipin

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

Utjecaj drugih lijekova na amlodipin
CYP3A4 inhibitori
Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može značajno povisiti izloženost amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji u starijih osoba. Postoji povećan rizik razvoja hipotenzije. Stoga se preporučuje nadzor bolesnika i moguće prilagođavanje doze.
CYP3A4 induktori
Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, gospina trava (lat. *Hypericum perforatum*)).
Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer se u nekih bolesnika može povećati bioraspoloživost dovodeći do pojačanog djelovanja na snižavanje krvnog tlaka.
Dantrolen (infuzija)
U životinja, nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena zabilježeni su ventrikularna fibrilacija sa smrtnim ishodom i kardiovaskularni kolaps u povezanosti s hiperkalemijom. Zbog rizika od hiperkalemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika koji su podložni malignoj hipertermiji te u liječenju maligne hipertermije.

Utjecaj amlodipina na druge lijekove
Učinak amlodipina na smanjenje krvnoga tlaka doprinosi učincima na smanjenje krvnoga tlaka drugih antihipertenzivnih lijekova.
U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.
Simvastatin
Istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg dnevno.
Takrolimus
Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih s takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i, ako je potrebno, prilagođavanje doze takrolimusa.
Ciklosporin
U prospektivnom ispitivanju u bolesnika s transplantacijom bubrega opaženo je prosječno povećanje koncentracije ciklosporina od 40% pri istodobnoj primjeni s amlodipinom. Istodobna primjena Omelie i ciklosporina može povećati izloženost ciklosporinu. Potrebno je pratiti razine ciklosporina kod istodobne primjene i po potrebi smanjiti dozu ciklosporina.

Moguće interakcije koje se odnose na hidroklorotiazid

Istodobna primjena koja se ne preporučuje
Lijekovi koji utječu na razine kalija
Učinak hidroklorotiazida na gubitak kalija (vidjeti dio 4.4) može se povećati pri istodobnoj primjeni drugih lijekova koji su povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugim kaliuretskim diureticima, laksativima, kortikosteroidima, ACTH, amfotericinom, karbenoksolonom, natrijevim penicilinom G ili derivatima salicilatne kiseline). Takva istodobna primjena se stoga ne preporučuje.

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez
Soli kalcija
Tiazidni diuretici mogu povećati razine kalcija u serumu zbog smanjene ekskrecije. Ako se moraju propisati nadomjesci kalcija, moraju se nadzirati razine kalcija u serumu i sukladno tomu prilagoditi dozu kalcija.

Kolestiramin i smole kolestipola
Apsorpcija hidroklorotiazida oslabljena je u prisutnosti smola anionskih izmjenjivača.

Glikozidi digitalisa
Tiazidima inducirana hipokalemija ili hipomagnezemija mogu potaknuti pojavu srčanih aritmija uzrokovanih digitalisom.

Lijekovi na koje utječu promijenjene vrijednosti kalija u serumu
Periodično praćenje razine kalija u serumu i EKG-a se preporučuje kada se kombinacija olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid primjenjuje s lijekovima na koje utječu promijenjene vrijednosti kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa i antiaritmici) i sa sljedećim lijekovima koji uzrokuju ventrikularnu tahikardiju tipa *torsades de pointes* (uključujući i neke antiaritmike), jer hipokalemija može biti faktor rizika za pojavu *torsades de pointes* (ventrikularnu tahikardiju):

- antiaritmici klase Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- antiaritmici klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid).
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin IV).

Nedepolarizirajući relaksansi koštanih mišića (npr. tubokurarin)
Hidroklorotiazid može pojačati učinak nedepolarizirajućih relaksansa koštanih mišića.

Antikolinergici (npr. atropin, biperiden)
Povećanje bioraspoloživosti tiazidnih diuretika smanjenjem gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca.

Antidijabetici (oralni pripravci i inzulini)
Liječenje tiazidima može utjecati na toleranciju glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetika (vidjeti dio 4.4).

Metformin
Metformin se mora koristiti s oprezom zbog rizika od nastanka laktacidoze koju može izazvati moguće funkcionalno zatajenje bubrega povezano s hidroklorotiazidom.

Beta blokatori i diazoksid
Tiazidi mogu pojačati hiperglikemijski učinak beta blokatora i diazoksida.

Presorni amini (npr. noradrenalin)
Učinak presornih amina može biti smanjen.

Lijekovi koji se koriste u liječenju gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)

Budući da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu, može biti potrebno prilagoditi dozu urikozurika. Može biti potrebno povećati dozu probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Amantadin
Tiazidi mogu povećati rizik pojave nuspojava amantadina.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosfamid, metotreksat)
Tiazidi mogu smanjiti bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

Salicilati
U slučaju visokih doza salicilata, hidroklorotiazid može povećati toksični učinak salicilata na središnji živčani sustav.

Metildopa
Bilo je izoliranih izvješća o hemolitičkoj anemiji koja se pojavila s istodobnom primjenom hidroklorotiazida i metildope.

Ciklosporin
Istodobno liječenje sa ciklosporinom može povećati rizik od nastanka hiperuricemije i s gihtom povezanih komplikacija.

Tetraciklini
Istodobna primjena tetraciklina i tiazida povećava rizik za povećanje ureje izazvane tetraciklinima. Ta interakcija vjerojatno ne vrijedi za doksiciklin.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Primjena kombinacije olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). S obzirom na učinke pojedinih sastavnica u kombiniranom lijeku na trudnoću, primjena kombinacije olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4).

Olmesartanmedoksomil
Primjena antagonista receptora angiotenzina II ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Na temelju epidemioloških dokaza rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja ne može se donijeti zaključak; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod primjene antagonista receptora angiotenzina II, sličan rizik može postojati i za ovu skupinu lijekova. Ako nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću se mora prebaciti na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje antagonistom receptora angiotenzina II se mora odmah prekinuti te, ako je prikladno, mora se započeti zamjensku terapiju.
Poznato je da izloženost terapiji antagonistom receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje funkcije bubrega, hipotenziju, hiperkalemiju) (vidjeti također dio 5.3).
Ako je došlo do izloženosti antagonistu receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, savjetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.
Dojenčad majki koje su uzimale antagoniste receptora angiotenzina II se mora pažljivo nadzirati zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid
Iskustvo s primjenom hidroklorotiazida u trudnoći, a posebno u prvom tromjesečju, je ograničeno. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna.
Hidroklorotiazid prolazi placentu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida može se zaključiti da njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju trudnoće može ugroziti fetoplacentalnu perfuziju i uzrokovati nuspojave u fetusa i novorođenčadi poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.
Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog plazmatskog volumena i placentarne hipoperfuzije, bez pozitivnog učinka na tijek bolesti.
Hidroklorotiazid se ne smije koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije u trudnica osim u rijetkim slučajevima kada se ne može primijeniti niti jedno drugo liječenje.

Amlodipin
Podaci o ograničenom broju izloženih trudnoća ne upućuju na to da amlodipin ili drugi antagonisti kalcijevih receptora imaju štetan učinak na zdravlje fetusa. Međutim, može postoji rizik odgođenog poroda.

Dojenje
Ne preporučuje se primjena kombinacije olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid tijekom dojenja i savjetuje se alternativno liječenje s boljim utvrđenim sigurnosnim profilom, osobito kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Olmesartan se izlučuje u mlijeko štakorica. Međutim, nije poznato izlučuje li se olmesartan u ljudsko mlijeko.
Amlodipin se izlučuje u ljudsko mlijeko. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3–7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.
Hidroklorotiazid se izlučuje u ljudskom mlijeku u manjim količinama. Tiazidi u visokim dozama, koje uzrokuju intenzivnu diurezu, mogu inhibirati proizvodnju mlijeka.

Ne preporučuje se primjena kombinacije olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid tijekom dojenja. Ako se ipak primjenjuje tijekom dojenja, doze moraju biti što je moguće niže.

Plodnost
U nekih bolesnika koji su uzimali blokatore kalcijevih kanala, zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci nisu dovoljni za utvrđivanje potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježene su nuspojave povezane s muškom plodnošću (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, treba imati na umu da se mogu ponekad javiti omaglica, glavobolja, mučnina ili umor u bolesnika koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju, što može negativno utjecati na sposobnost reagiranja. Oprez se preporučuje osobito na početku liječenja.

4.8 Nuspojave

Sigurnost olmesartana/amlodipina/hidroklorotiazida ispitana je u kliničkim ispitivanjima u 7 826 bolesnika koji su primali olmesartanmedoksomil u kombinaciji s amlodipinom i hidroklorotiazidom.

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja, iz ispitivanja sigurnosti nakon stavljanja u promet i iz spontanih prijava prikazane su u Tablici 1 za olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid kao i za pojedinačne sastavnice olmesartanmedoksomil, amlodipin i hidroklorotiazid na temelju njihovog poznatog individualnog sigurnosnog profila.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom su periferni edem, glavobolja i omaglica.

Učestalost nuspojava klasificira se na sljedeći način: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Nuspojave kombinacije olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid (HCT) i pojedinačnih komponenti

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**			
		olmesartan/ amlodipin/ HCT	**olmesartan**	**amlodipin**	**HCT**
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjeg dišnog sustava	Često			
	Nazofaringitis	Često			
	Infekcija urinarnog trakta	Često	Često		
	Sialadenitis				Rijetko
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)				Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija			Vrlo rijetko	Rijetko
	Trombocitopenija		Manje često	Vrlo rijetko	Rijetko
	Depresija koštane srži				Rijetko
	Neutropenija/ agranulocitoza				Rijetko
	Hemolitička anemija				Rijetko
	Aplastična anemija				Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktička reakcija		Manje često		
	Preosjetljivost na lijek			Vrlo rijetko	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalemija	Manje često	Rijetko		
	Hipokalemija	Manje često			Često
	Anoreksija				Manje često
	Glikozurija				Često
	Hiperkalcemija				Često
	Hiperglikemija			Vrlo rijetko	Često
	Hipomagnezemija				Često
	Hiponatremija				Često
	Hipokloremija				Često
	Hipertrigliceridemija		Često		Vrlo često
	Hiperkolesterolemija				Vrlo često
	Hiperuricemija		Često		Vrlo često
	Hipokloremična alkaloza				Vrlo rijetko
	Hiperamilazemija				Često
Psihijatrijski poremećaji	Konfuzija			Rijetko	Često
	Depresija			Manje često	Rijetko
	Apatija				Rijetko
	Iritabilnost			Manje često	
	Nemir				Rijetko
	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)			Manje često	
	Poremećaji spavanja (uključujući nesanicu)			Manje često	Rijetko

Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**			
		olmesartan/ amlodipin/ HCT	**olmesartan**	**amlodipin**	**HCT**
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često	Često	Često	Često
	Glavobolja	Često	Često	Često	Rijetko
	Posturalna omaglica	Manje često			
	Presinkopa	Manje često			
	Disgeuzija			Manje često	
	Hipertonija			Vrlo rijetko	
	Hipoastezija			Manje često	
	Parestezija			Manje često	Rijetko
	Periferna neuropatija			Vrlo rijetko	
	Somnolencija			Često	
	Sinkopa			Manje često	
	Konvulzije				Rijetko
	Gubitak apetita				Manje često
	Tremor			Manje često	
	Ekstrapiramidalni poremećaj			Nepoznato	
Poremećaji oka	Smetnje vida (uključujući diplopiju, zamagljen vid)			Često	Rijetko
	Smanjeno suzenje				Rijetko
	Pogoršanje kratkovidnosti				Manje često
	Ksantopsija				Rijetko
	Koroidalni izljev, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta (vidjeti dio 4.4)				Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	vertigo	Manje često	Manje često		Rijetko
	tinitus			Manje često	
Srčani poremećaji	Palpitacije	Često		Često	
	Tahikardija	Manje često			
	Infarkt miokarda			Vrlo rijetko	
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijsku fibrilaciju)			Manje često	Rijetko
	Angina pektoris		Manje često	Manje često (uključujući pogoršanje angine pektoris)	
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija	Često	Rijetko	Manje često	
	Navala vrućine	Manje često		Često	
	Ortostatska hipotenzija				Manje često
	Vaskulitis (uključujući nekrotizirajući angiitis)			Vrlo rijetko	Rijetko
	Tromboza				Rijetko
	Embolija				Rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj	Manje često	Često	Manje često	
	Bronhitis		Često		
	Dispneja			Često	Rijetko
	Faringitis		Često		
	Rinitis		Često	Manje često	
	Akutna intersticijska pneumonija				Rijetko
	Respiratorni distres				Manje često
	Akutni respiratorni distres				Vrlo rijetko

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost			
		olmesartan/ amlodipin/ HCT	**olmesartan**	**amlodipin**	**HCT**
	sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)				
	Plućni edem				Rijetko
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Često	Često		Često
	Mučnina	Često	Često	Često	Često
	Konstipacija	Često			Često
	Suha usta	Manje često		Manje često	
	Abdominalna bol		Često	Često	Često
	Poremećaj rada crijeva (uključujući proljev i konstipaciju)			Često	
	Meteorizam				Često
	Dispepsija		Često	Često	
	Gastritis			Vrlo rijetko	
	Iritacija želuca				Često
	Gastroenteritis		Često		
	Hiperplazija gingive			Vrlo rijetko	
	Paralitički ileus				Vrlo rijetko
	Pankreatitis			Vrlo rijetko	Rijetko
	Povraćanje		Manje često	Manje često	Često
	Enteropatija nalik na sprue (vidjeti dio 4.4)		Vrlo rijetko		
	Intestinalni angioedem		Rijetko		
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis			Vrlo rijetko	
	Autoimuni hepatitis*		Nepoznato		
	Žutica (intrahepatički kolestatski ikterus)			Vrlo rijetko	Rijetko
	Akutni kolecistitis				Rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija			Manje često	
	Angioedem		Rijetko	Vrlo rijetko	
	Alergijski dermatitis		Manje često		
	Multiformni eritem			Vrlo rijetko	
	Eritem				Manje često
	Reakcije nalik na kožni eritematoidni lupus				Rijetko
	Egzantem		Manje često	Manje često	
	Eksfolijativni dermatitis			Vrlo rijetko	
	Hiperhidroza			Manje često	
	Reakcije fotoosjetljivosti			Vrlo rijetko	Manje često
	Pruritus		Manje često	Manje često	Manje često
	Purpura			Manje često	Manje često
	Quinckeov edem			Vrlo rijetko	
	Osip		Manje često	Manje često	Manje često
	Reaktivacija kožnog eritematoidnog lupusa				Rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza			Nepoznato	Rijetko
	Diskoloracija kože			Manje često	
	Stevens-Johnsonov sindrom			Vrlo rijetko	
	Urtikarija		Manje često	Manje često	Manje često
Poremećaji Mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićni grčevi	Često	Rijetko	Često	
	Oticanje zglobova	Često			
	Mišićna slabost	Manje često			Rijetko
	Oticanje gležnja			Često	

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost			
		olmesartan/ amlodipin/ HCT	olmesartan	amlodipin	HCT
	Artralgija			Manje često	
	Artritis		Često		
	Bol u leđima		Često	Manje često	
	Pareza				Rijetko
	Mialgija		Manje često	Manje često	
	Bol u kostima		Često		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Polakiurija	Često			
	Povećana urinarna frekvencija			Manje često	
	Akutno zatajenje bubrega		Rijetko		
	Hematurija		Često		
	Poremećaj mokrenja			Manje često	
	Nokturija			Manje često	
	Intersticijski nefritis				Rijetko
	Insuficijencija bubrega		Rijetko		Rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Erektilna disfunkcija	Manje često		Manje često	Manje često
	Ginekomastija			Manje često	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	Manje često	Često	
	Periferni edem	Često	Često		
	Umor	Često	Često	Često	
	Bol u prsima		Često	Manje često	
	Vrućica				Rijetko
	Simptomi nalik gripi		Često		
	Letargija		Rijetko		
	Malaksalost		Manje često	Manje često	
	Edem			Vrlo često	
	Bol		Često	Manje često	
	Edem lica		Manje često		
Pretrage	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Često	Rijetko		Često
	Povišene vrijednosti ureje u krvi	Često	Često		Često
	Povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi	Često			
	Smanjenje vrijednosti kalija u krvi	Manje često			
	Povišene vrijednosti gama glutamil transferaze	Manje često			
	Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	Manje često			
	Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze	Manje često			
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima		Često	Vrlo rijetko (uglavnom uz kolestazu)	
	Povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi		Često		
	Smanjena tjelesna težina			Manje često	
	Povećana tjelesna težina			Manje često	

*Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi autoimunog hepatitisa s latencijom od nekoliko mjeseci do godina, a bili su reverzibilni nakon prestanka primjene olmesartana.

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi rabdomiolize, vremenski povezani s unosom blokatora receptora angiotenzina II. Zabilježeni su pojedinačni slučajevi ekstrapiramidalnog sindroma u bolesnika liječenih amlodipinom.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Sljedeće nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet fiksne kombinacije olmesartanmedoksomila i amlodipina, a nisu već zabilježene za olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid, monoterapiju olmesartanmedoksomilom ili monoterapiju amlodipinom ili su prijavljene s većom učestalosti u odnosu na dvojnu kombinaciju (Tablica 2.):

Tablica 2. Kombinacija olmesartanmedoksomila i amlodipina		
Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojave**
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Preosjetljivost na lijek
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Bol u gornjem dijelu abdomena
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Smanjen libido
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	„pitting“ (tjestasti) edem
	Manje često	Letargija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Bol u ekstremitetima

Sljedeće nuspojave prijavljene su u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet fiksne kombinacije olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida, a nisu već zabilježene za olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid, monoterapiju olmesartanmedoksomilom ili monoterapiju hidroklorotiazidom ili su prijavljene s većom učestalosti u odnosu na dvojnu kombinaciju (Tablica 3.):

Tablica 3. Kombinacija olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida		
Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojave**
Poremećaji živčanog sustava	Rijetko	Poremećaji svijesti (poput gubitka svijesti)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Ekcem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Bol u ekstremitetima
Pretrage	Rijetko	Manja smanjenja srednjih vrijednosti hemoglobina i hematokrita

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Internetska stranica: www.halmed.hr.

4.9 Predoziranje

Simptomi
Maksimalna doza olmesartana/amlodipina/hidroklorotiazida je 40 mg/10 mg/25 mg jednom dnevno. Nema iskustva s predoziranjem olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom u ljudi. Najvjerojatniji učinak predoziranja olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom je hipotenzija.

Najvjerojatniji učinci predoziranja olmesartanmedoksomilom su hipotenzija i tahikardija; bradikardija bi se mogla pojaviti ako se pojavi parasimpatička (vagalna) stimulacija.

Očekuje se da će predoziranje amlodipinom dovesti do prekomjerne periferne vazodilatacije sa značajnom hipotenzijom i moguće refleksne tahikardije. Zabilježena je i značajna i potencijalno produljena sistemska hipotenzija do i uključujući šok s fatalnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s manjkom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i dehidracijom zbog prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može izazvati spazam mišića i/ili pojačati srčane aritmije koje se mogu pojaviti uz istodobnu primjenu glikozida digitalisa ili nekih antiaritmika.

Liječenje
U slučaju predoziranja olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu koje je prošlo od uzimanja lijeka i o težini simptoma.
Ako je unos bio nedavan, može se razmotriti ispiranje želuca. U zdravih ispitanika pokazalo se da primjena aktivnog ugljena odmah ili do 2 sata nakon primjene amlodipina značajno smanjuje apsorpciju amlodipina.

Klinički značajna hipotenzija uzrokovana predoziranjem olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje srčane i respiracijske funkcije, povišen položaj ekstremiteta i pozorno praćenje volumena tekućine u cirkulaciji te volumena izlučene mokraće. Vazokonstriktor može biti koristan u uspostavljanju vaskularnoga tonusa i krvnoga tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može pomoći u suzbijanju učinaka blokade kalcijevih kanala.
Moraju se često nadzirati vrijednosti elektrolita i kreatinina u serumu. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika se mora položiti u ležeći položaj i brzo mu dati nadomjestke za natrij i volumen.

Kako se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine plazme, dijaliza vjerojatno ne bi bila korisna. Dijalizabilnost olmesartana i hidroklorotiazida je nepoznata.

Nije utvrđeno u kojoj mjeri se olmesartan i hidroklorotiazid mogu ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antagonisti angiotenzina II, blokatori kalcijevih kanala i diuretici
ATK oznaka: C09DX03

Olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid je kombinacija antagonista receptora angiotenzina II (olmesartanmedoksomil), blokatora kalcijevih kanala (amlodipinbesilat) i tiazidnog diuretika (hidroklorotiazid). Kombinacija ovih tvari ima aditivni antihipertenzivni učinak što znači da smanjuje krvni tlak u većoj mjeri nego svaka tvar posebno.

Olmesartanmedoksomil je oralno djelotvoran, selektivni antagonist receptora angiotenzina II (tip AT_1). Angiotenzin II je primarni vazoaktivni hormon renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) i ima značajnu ulogu u patofiziologiji hipertenzije. Učinci angiotenzina II uključuju vazokonstrikciju, stimulaciju sinteze i oslobađanje aldosterona, stimulaciju srca i bubrežnu reapsorpciju natrija. Olmesartan blokira učinke angiotenzina II (vazokonstriktorne i lučenje

aldosterona) na način da blokira vezanje na AT_1 receptor u tkivima uključujući vaskularne glatke mišiće i nadbubrežnu žlijezdu. Djelovanje olmesartana ne ovisi o izvoru ili putu sinteze angiotenzina II. Selektivni antagonizam receptora angiotenzina II (AT_1) za ishod ima povećanje razine renina u plazmi i koncentracije angiotenzina I i II te snižavanje koncentracije aldosterona u plazmi.

U hipertenziji olmesartanmedoksomil uzrokuje dugotrajno smanjenje arterijskog krvnog tlaka ovisno o dozi. Nije bilo dokaza hipotenzije prve doze, tahifilakse tijekom dugotrajnog liječenja niti vraćanja hipertenzije nakon naglog prekida terapije.

Doziranje jednom dnevno s olmesartanmedoksomilom omogućuje učinkovito i uravnoteženo smanjenje krvnog tlaka tijekom 24-satnog intervala doze. Doziranje jednom dnevno imalo je slično smanjenje krvnog tlaka kao i doziranje dva puta dnevno s istom ukupnom dnevnom dozom.

Uz kontinuirano liječenje, maksimalno smanjenje krvnog tlaka se postiže 8 tjedana nakon početka terapije, iako se značajan udio učinka na snižavanje krvnog tlaka može primijetiti već nakon 2 tjedna liječenja.

Učinak olmesartanmedoksomila na mortalitet i morbiditet još uvijek nije poznat.

U ispitivanju ROADMAP (engl. *Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*) su u 4447 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, normoalbuminurijom i najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim faktorom rizika istraživali može li liječenje olmesartanom odgoditi početak nastanka mikroalbuminurije. Tijekom medijana trajanja praćenja od 3,2 godine, bolesnici su primali ili olmesartan ili placebo uz druge dodatne antihipertenzive, osim ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora.

Za primarni ishod, ispitivanje je u korist olmesartana dokazalo značajno smanjenje rizika u vremenu prije nastupa mikroalbuminurije. Nakon korekcije razlika u krvnom tlaku, ovo smanjenje rizika više nije bilo statistički značajno. 8,2% (178 od 2160) bolesnika u skupini koja je dobivala olmesartan i 9,8% (210 od 2139) u skupini koja je dobivala placebo razvilo je mikroalbuminuriju.

Za sekundarne ishode, kardiovaskularni događaji zabilježeni su u 96 bolesnika (4,3%) liječenih olmesartanom i 94 bolesnika (4,2%) koji su dobivali placebo. Incidencija kardiovaskularnog mortaliteta bila je veća kod liječenja olmesartanom u usporedbi s placebom (15 bolesnika (0,7%) naspram 3 bolesnika (0,1%)), unatoč sličnim stopama za ne-smrtonosni moždani udar (14 bolesnika (0,6%) naspram 8 bolesnika (0,4%)), ne-smrtonosni infarkt miokarda (17 bolesnika (0,8%) naspram 26 bolesnika (1,2%)) i mortalitet koji nema kardiovaskularne uzroke (11 bolesnika (0,5%) naspram 12 bolesnika (0,5%)). Ukupni mortalitet kod primjene olmesartana brojčano je bio veći (26 bolesnika (1,2%) naspram 15 bolesnika (0,7%)), za što je uglavnom bio zaslužan veći broj smrtonosnih kardiovaskularnih događaja.

Ispitivanje ORIENT (engl. *Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial*) istraživalo je učinke olmesartana na bubrežne i kardiovaskularne ishode u 577 randomiziranih bolesnika Japanaca i Kineza sa šećernom bolesti tipa 2 s manifestnom nefropatijom. Tijekom medijana praćenja od 3,1 godine, bolesnici su primali ili olmesartan ili placebo uz druge antihipertenzive, uključujući ACE inhibitore.

Primarni kompozitni ishod (vrijeme do prvog događaja udvostručenja kreatinina u serumu, bolesti bubrega u zadnjem stadiju, smrtni slučajevi svih uzroka) javio se kod 116 bolesnika u skupini liječenoj olmesartanom (41,1%) i 129 bolesnika u skupini koja je dobivala placebo (45,4%) (omjer rizika (HR) 0,97 (95% interval pouzdanosti (CI) 0,75 do 1,24); p=0,791). Kompozitni sekundarni kardiovaskularni ishod pojavio se kod 40 bolesnika liječenih olmesartanom (14,2%) i 53 bolesnika koji su dobivali placebo (18,7%). Ovaj je kompozitni kardiovaskularni ishod uključivao smrt od kardiovaskularnih uzroka kod 10 (3,5%) bolesnika koji su primali olmesartan naspram 3 (1,1%) onih koji su primali placebo, ukupni mortalitet kod 19 (6,7%) odnosno 20 (7,0%) bolesnika, ne-smrtonosni moždani udar kod 8 (2,8%) odnosno 11 (3,9%) osoba i ne-smrtonosni infarkt miokarda kod 3 (1,1%) odnosno 7 (2,5%) osoba.

Amlodipin kao komponenta fiksne kombinacije olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid je blokator kalcijevih kanala koji inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona kroz o potencijalu ovisne L-tip kanale u srce i glatke mišiće. Eksperimentalni podaci upućuju na to da se amlodipin veže na oba mjesta vezanja dihidropiridina i ne-dihidropiridina. Amlodipin je relativno selektivan u žilama, s većim učinkom na stanice vaskularnih glatkih mišića nego na stanice srčanih mišića. Antihipertenzivni učinak amlodipina proizlazi iz izravnog relaksirajućeg učinka na glatke mišiće arterija, što dovodi do snižavanja perifernog otpora i time krvnog tlaka.

U hipertenzivnih bolesnika, amlodipin uzrokuje dugotrajno smanjenje arterijskog krvnog tlaka ovisno o dozi. Nije bilo dokaza hipotenzije prve doze, tahiflakse tijekom dugotrajnog liječenja ili povratne hipertenzije nakon naglih prestanka terapije.

Nakon primjene terapijskih doza hipertenzivnim bolesnicima, amlodipin proizvodi učinkovito sniženje krvnog tlaka u ležećim, sjedećim i stojećim položajima. Dugotrajna primjena amlodipina nije povezana sa značajnim promjenama brzine otkucaja srca ili razine katekolamina u plazmi. U hipertenzivnih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, terapijske doze amlodipina smanjuju bubrežni vaskularni otpor i povećavaju brzinu glomerularne filtracije i učinkovit protok bubrežne plazme, bez promjene filtracijske frakcije ili proteinurije.

Hemodinamička ispitivanja u bolesnika sa zatajenjem srca i klinička ispitivanja temeljena na tjelesnoj aktivnosti u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne uzrokuje kliničko pogoršanje u smislu podnošenja tjelesnih aktivnosti, istisne frakcije lijeve klijetke te kliničke simptomatologije.

U placebom kontroliranom ispitivanju (PRAISE) u kojemu su procjenjivani bolesnici sa zatajivanjem srca NYHA klase III-IV koji su primali digitalis, diuretike i ACE inhibitore, pokazalo se da amlodipin ne dovodi do porasta rizika od smrtnosti i pobola u bolesnika sa zatajivanjem srca.

U nastavnom, dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju (PRAISE-2) amlodipina u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza za ishemijsku bolest u podlozi, a koji su uzimali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istih bolesnika zabilježena je veća učestalost plućnog edema povezana s primjenom amlodipina, unatoč tomu da nema značajne razlike u incidenciji pogoršanja zatajenja srca u usporedbi s placebom.

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje smrtnosti i pobola pod nazivom ALLHAT (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) provedeno je kako bi se usporedili noviji lijekovi: amlodipin u dozi od 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril u dozi od 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapije prve linije u usporedbi s tiazidskim diuretikom klortalidonom u dozi od 12,5-25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije. Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 godina i više koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), dijabetes tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9%), pušenje cigareta (21,9%).

Primarni cilj ispitivanja je bila kombinacija smrtonosne koronarne bolesti srca i nesmrtonosnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom cilju između terapije koja se temeljila na amlodipinu i one koja se temeljila na klortalidonu: relativni rizik (RR) 0,98, 95% CI 0,90-1,07), p=0,65. Među sekundarnim ciljevima, incidencija zatajivanja srca (komponenta zbirnog kombiniranog kardiovaskularnog cilja ispitivanja) bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom skupinom (10,2% prema 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Međutim, nije bilo značajne razlike u smrtnosti od svih uzroka između amlodipinske i klortalidonske skupine (RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Nije potpuno poznat mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidskih diuretika. Tiazidi djeluju na mehanizam reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima izravno pojačavajući izlučivanje natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, pojačava aktivnost renina u plazmi, pojačava sekreciju aldosterona s posljedičnim pojačanim gubitkom kalija i bikarbonata urinom te sniženjem vrijednosti kalija u serumu. Renin-aldosteron veza ovisi o angiotenzinu II i stoga je pretpostavka da istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II utječe na sprječavanje gubitka kalija povezanog s primjenom tiazidnih diuretika. S hidroklorotiazidom početak diureze nastupa nakon 2 sata, vršni učinak postiže se nakon 4 sata od doziranja, dok djelovanje traje otprilike 6-12 sati.

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da dugoročno liječenje hidroklorotiazidom u monoterapiji smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

Rezultati kliničkih ispitivanja
U dvostruko-slijepom, randomiziranom ispitivanju paralelnih skupina u trajanju od 12 tjedana u 2492 bolesnika (67% bijele rase), liječenje olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom 40 mg/10 mg/25 mg dovelo je do značajno većeg smanjenja dijastoličkog i sistoličkog tlaka u odnosu na primjenu bilo koje odgovarajuće dvojne kombinacije – olmesartanmedoksomil 40 mg i amlodipin 10 mg, olmesartanmedoksomil 40 mg i hidroklorotiazid 25 mg, odnosno amlodipin 10 mg i hidroklorotizid 25 mg.
Dodatni učinak sniženja krvnog tlaka olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom 40 mg/10 mg/25 mg u usporedbi s odgovarajućim dvojnim kombinacijama iznosio je između -3,8 i -6,7 mmHg za dijastolički tlak u sjedećem položaju te između -7,1 i -9,6 mmHg za sistolički tlak u sjedećem položaju, a uočen je unutar prva 2 tjedna.

Udio bolesnika koji su postigli ciljni krvni tlak (<140/90 mmHg za nedijabetičare i <130/80 mmHg za dijabetičare) nakon 12 tjedana bio je u rasponu od 34,9% do 46,6% za skupine koje su primale dvojne kombinacije, u odnosu na 64,3% za olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid 40 mg/10 mg/25 mg.

U drugom dvostruko-slijepom, randomiziranom ispitivanju paralelnih skupina u 2690 bolesnika (99,9% bijele rase), liječenje olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom (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) dovelo je nakon 10 tjedana do značajno većeg smanjenja dijastoličkog i sistoličkog tlaka u odnosu na primjenu odgovarajućih dvojnih kombinacija – olmesartanmedoksomil 20 mg i amlodipin 5 mg, olmesartanmedoksomil 40 mg i amlodipin 5 mg te olmesartanmedoksomil 40 mg i amlodipin 10 mg.
Dodatni učinak sniženja krvnog tlaka olmesartanom/amlodipinom/hidroklorotiazidom u usporedbi s odgovarajućim dvojnim kombinacijama iznosio je između -1,3 i -1,9 mmHg za dijastolički tlak u sjedećem položaju te između -2,7 i -4,9 mmHg za sistolički tlak u sjedećem položaju.

Udio bolesnika koji su postigli ciljni krvni tlak (<140/90 mmHg za nedijabetičare i <130/80 mmHg za dijabetičare) nakon 10 tjedana bio je u rasponu od 42,7% do 49,6% za skupine koje su primale dvojne kombinacije, u odnosu na 52,4% do 58,8% za olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid.

U randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju praćenja 808 bolesnika (99,9% bijele rase) koji nisu postigli odgovarajuću kontrolu nakon 8 tjedana primjene dvojne kombinacije olmesartanmedoksimila 40 mg i amlodipina 10 mg, primjena olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid dovela je do brojčano dodatnog sniženja krvnog tlaka u sjedećem položaju za -1,8/-1,0 mmHg kada se primjenjivala doza olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid 40 mg/10 mg/12,5 mg i do statistički značajnog dodatnog sniženja krvnog tlaka u sjedećem položaju za -3,6/-2,8 mmHg kada se primjenjivala doza olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid 40 mg/10 mg/25 mg, u odnosu na dvojnu kombinaciju olmesartanmedoksomil 40 mg i amlodipin 10 mg.
U ispitanika koji nisu postigli odgovarajuću kontrolu dvojnom kombinacijom, liječenje trojnom kombinacijom olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid 40 mg/10 mg/25 mg dovelo je do statistički značajno većeg postotka ispitanika koji su postigli ciljne vrijednosti tlaka u odnosu na dvojnu terapiju olmesartanmedoksomil 40 mg i amlodipin 10 mg (41,3% naspram 24,2%); dok je liječenje trojnom kombinacijom olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid 40 mg/10 mg/12,5 mg dovelo do brojčano većeg

postotka ispitanika koji su postigli ciljne vrijednosti tlaka u odnosu na dvojnu terapiju olmesartanmedoksomil 40 mg i amlodipin 10 mg (29,5% naspram 24,2%).

Antihipertenzivni učinak olmesartana/amlodipina/hidroklorotiazida bio je sličan bez obzira na dob i spol bolesnika, a bio je sličan i za bolesnike s ili bez šećerne bolesti.

Druge informacije
Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzin II.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su oboje brojčano bili učestaliji u skupini koja je dobivala aliskiren nego u onoj koja je dobivala placebo, a nuspojave i ozbiljne nuspojave od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bile su učestalije zabilježene u skupini koja je dobivala aliskiren nego u onoj koja je dobivala placebo.

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedno ispitivanje uključilo je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrole u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida (≥50 000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda (OR) od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Drugo ispitivanje pokazalo je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazana je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti također dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Istodobna primjena olmesartanmedoksomila, amlodipina i hidroklorotiazida u zdravih ispitanika nema klinički značajne učinke na farmakokinetiku pojedinih komponenti.

Nakon peroralnog unosa olmesartana/amlodipina/hidroklorotiazida u normalnih zdravih odraslih osoba, vršne koncentracije olmesartana, amlodipina i hidroklorotiazida u plazmi postižu se od 1,5 do 3 sata (olmesartan), 6 do 8 sati (amlodipin) odnosno 1,5 do 2 sata (hidroklorotiazid). Stopa i opseg apsorpcije olmesartanmedoksomila, amlodipina i hidroklorotiazida iz kombinacije olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid ekvivalentni su onima nakon unosa jednakih doza dvojne fiksne kombinacije olmesartanmedoksomil/amlodipina i zasebne tablete hidroklorotiazida, kao i nakon

unosa dvojne fiksne kombinacije olmesartanmedoksomil/hidroklorotiazid i zasebne tablete amlodipina. Hrana ne utječe na bioraspoloživost olmesartana/amlodipina/hidroklorotiazida.

Olmesartanmedoksomil

Apsorpcija i distribucija
Olmesartanmedoksomil je prolijek. Brzo se pretvara u farmakološki aktivni metabolit, olmesartan, pomoću esteraza u sluznici crijeva i u portalnoj krvi za vrijeme apsorpcije iz probavnog sustava. Nije uočen nepromijenjeni olmesartanmedoksomil ili nepromijenjeni dio bočnog lanca medoksomila ni u plazmi ni u izlučevinama. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti olmesartana iz oblika tablete bila je 25,6%.

Srednja vrijednost vršne koncentracije olmesartana u plazmi (C_{max}) postiže se u roku od oko 2 sata nakon oralnog doziranja olmesartanmedoksomila, a koncentracije olmesartana u plazmi rastu približno linearno s povećanjem pojedinačnih oralnih doza i do 80 mg.

Hrana ima minimalan učinak na bioraspoloživost olmesartana i stoga se olmesartanmedoksomil može primjenjivati s ili bez hrane.

U farmakokinetici olmesartana nisu uočene klinički važne razlike vezane za spol.

Olmesartan se u velikoj mjeri veže na proteine u plazmi (99,7%), ali potencijal klinički značajnih interakcija istiskivanja u vezanju na proteine između olmesartana i drugih istodobno primijenjenih lijekova s visokim stupnjem vezanja na proteine je nizak (kao što potvrđuje manjak klinički značajnih interakcija između olmesartanmedoksomila i varfarina). Vezanje olmesartana na krvne stanice je zanemarivo.
Srednja vrijednost volumena distribucije nakon intravenskog doziranja je niska (16-29 l).

Biotransformacija i eliminacija
Ukupni klirens olmesartana iz plazme obično je bio 1,3 l/h (CV 19%), a bio je relativno spor u usporedbi s krvotokom u jetri (oko 90 l/h). Nakon pojedinačne oralne doze olmesartanmedoksomila označenog s ^{14}C, 10-16% primijenjene radioaktivnosti izlučeno je urinom (najveći dio u roku od 24 sata od primjene doze), a preostali dio nađene radioaktivnosti izlučen je fecesom. Na temelju sistemske raspoloživosti od 25,6% može se izračunati da se apsorbirani olmesartan eliminira i izlučivanjem kroz bubrege (oko 40%) i izlučivanjem kroz hepatobilijarni sustav (oko 60%). Sva zabilježena radioaktivnost identificirana je kao olmesartan. Nije nađen nijedan drugi značajan metabolit. Enterohepatičko kruženje olmesartana je minimalno. Budući da se velik dio olmesartana izlučuje putem žuči, kontraindicirana je primjena u bolesnika s bilijarnom opstrukcijom (vidjeti dio 4.3).

Terminalni poluvijek eliminacije olmesartana kretao se između 10 i 15 sati nakon višestrukih oralnih doza. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 2-5 dana doziranja i nikakvo daljnje nakupljanje nije bilo vidljivo nakon 14 dana ponovljenog doziranja. Bubrežni klirens bio je približno 0,5-0,7 l/h te neovisan o dozi.

Interakcije s drugim lijekovima
Sekvestrant žučne kiseline kolesevelam: Istodobna primjena 40 mg olmesartanmedoksomila i 3750 mg kolesevelamklorida u zdravih ispitanika rezultirala je sa smanjenjem vrijednosti C_{max} za 28% i smanjenjem vrijednosti AUC olmesartana za 39%. Manji učinci, smanjenje vrijednosti C_{max} za 4% i smanjenje vrijednosti AUC za 15% uočeni su kada je olmesartanmedoksomil primijenjen 4 sata prije kolesevelamklorida. Poluvijek eliminacije olmesartana smanjio se za 50-52%, bez obzira na to je li primijenjen istodobno ili 4 sata prije kolesevelamklorida (vidjeti dio 4.5).

Amlodipin

Apsorpcija i distribucija
Nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi 6 do

12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost iznosi između 64% i 80%. Volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipna vezano za proteine plazme.

Bioraspoloživost amlodipina nije pod utjecajem hrane.

Biotransformacija i eliminacija
Terminalni poluvijek eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladan je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, tako da se putem urina izlučuje 10% ishodišne djelatne tvari i 60% metabolita.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija i distribucija
Pri peroralnoj primjeni kombinacije olmesartanmedoksomila i hidroklorotiazida, srednje vrijeme do postizanja vršne koncentracije hidroklorotiazida bilo je 1,5 do 2 sata nakon doziranja. Hidroklorotiazid je 68% vezan za proteine plazme i njegov vidljivi volumen distribucije je 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformacija i eliminacija
Hidroklorotiazid se u ljudi ne metabolizira i izlučuje se gotovo potpuno kao nepromijenjena djelatna tvar u urinu. Oko 60% peroralne doze se eliminira kao nepromijenjena djelatna tvar unutar 48 sati. Bubrežni klirens je oko 250-300 ml/min. Terminalno poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida je 10-15 sati.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka koji sadrži olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji esencijalne hipertenzije.

Starije osobe (65 godina i stariji)
U bolesnika s hipertenzijom, vrijednost AUC olmesartana u stanju dinamičke ravnoteže povećala se za oko 35% u starijih osoba (u dobi od 65-75 godina) te za oko 44% u vrlo starih osoba (≥75 godina) u usporedbi s mlađom dobnom skupinom (vidjeti dio 4.2). To može barem djelomice biti povezano s prosječnim smanjenjem funkcije bubrega u ovoj skupini bolesnika. Međutim, preporučeni režim doziranja za starije osobe je isti, iako je potreban oprez kod povećanja doze.

Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih bolesnika klirens amlodipina se smanjuje, a posljedično raste vrijednost AUC i poluvrijeme eliminacije. Povećanja AUC i poluvrijeme eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca bila su u skladu s očekivanjima s obzirom na dob ispitivanih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Ograničeni podaci ukazuju na to da je sistemski klirens hidroklorotiazida smanjen i u zdravih i u hipertenzivnih starijih osoba u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, vrijednost AUC za olmesartan u stanju dinamičke ravnoteže povećala se u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega za 62%, u onih s umjerenim oštećenjem za 82%, a u onih s teškim oštećenjem za 179% u usporedbi sa zdravim kontrolnim skupinama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Amlodipin se opsežno metabolizira u neaktivne metabolite. Deset posto tvari izlučuje se nepromijenjeno u urinu. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi ne koreliraju sa stupnjem

oštećenja funkcije bubrega. U tih bolesnika amlodipin se može primjenjivati u normalnoj dozi. Amlodipin se ne dijalizira.

Poluvrijeme hidroklorotiazida je produljeno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre
Nakon primjene pojedinačne oralne doze, vrijednosti AUC za olmesartan bile su za 6% više u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre i za 65% više u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, nego u njihovih odgovarajućih paralelnih zdravih kontrola. Nevezana frakcija olmesartana 2 sata nakon primjene doze u zdravih ispitanika iznosila je 0,26%, u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre 0,34% i 0,41% u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Nakon ponovljenog doziranja u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, srednja vrijednost AUC za olmesartan bila je ponovno oko 65% veća nego kod paralelnih zdravih kontrola. Srednje vrijednosti C_{max} za olmesartan bile su slične u ispitanika s oštećenom jetrom i u zdravih ispitanika. Olmesartanmedoksomil nije evaluiran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dostupni su vrlo ograničeni podaci vezani uz primjenu amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, a u vezi s tim i dulje poluvrijeme izlučivanja i povećanje vrijednosti AUC za otprilike 40-60% (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre ne utječe znatno na farmakokinetiku hidroklorotiazida.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija olmesartanmedoksomil/amlodipin/hidroklorotiazid
Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza na štakorima pokazala su da istodobna primjena olmesartanmedoksomila, amlodipina i hidroklorotiazida nije povećala niti jednu od prethodno prijavljenih i postojećih toksičnosti pojedinačnih tvari, niti izazivala novu toksičnost, a nisu zapaženi ni toksikološki sinergistički učinci..

S obzirom na dobro utvrđene sigurnosne profile pojedinačnih djelatnih tvari, nisu provedena dodatna ispitivanja mutagenosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti za kombinaciju olmesartan/amlodipin/hidroklorotiazid.

Olmesartanmedoksomil
U ispitivanjima kronične toksičnosti na štakorima i psima, olmesartanmedoksomil je pokazao slične učinke kao i drugi antagonisti AT_1 receptora i ACE inhibitori: povišene vrijednosti ureje (BUN, engl. *Blood Urea Nitrogen* test) i kreatinina u krvi, smanjenje mase srca, smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrocita, hemoglobina i hematokrita), histološki pokazatelji oštećenja bubrega (regenerativne lezije bubrežnog epitela, zadebljanje bazalne membrane, dilatacija tubula). Ovi štetni učinci uzrokovani farmakološkim djelovanjem olmesartanmedoksomila također su zabilježeni u nekliničkim ispitivanjima drugih antagonista AT_1 receptora i ACE inhibitora i mogu se smanjiti istodobnom peroralnom primjenom natrijevog klorida.

Kao i za druge antagoniste AT_1 receptora, i za olmesartanmedoksomil pokazalo se da povećava incidenciju cijepanja kromosoma u staničnim kulturama *in vitro*, ali ne *in vivo*. Ukupni podaci opsežnih programa ispitivanja genotoksičnosti ukazuju da je vrlo mala vjerojatnost da bi olmesartan imao genotoksične učinke u uvjetima kliničke primjene.

Olmesartanmedoksomil nije bio kancerogen u štakora ili transgeničnih miševa.

U ispitivanjima reproduktivnosti u štakora, olmesartanmedoksomil nije imao učinka na plodnost i nije bilo dokaza teratogenosti. Kao i kod drugih antagonista angiotenzina II, preživljavanje mladunaca je bilo smanjeno i opaženo je širenje bubrežne zdjelice nakon što su ženke bile izložene u kasnom stupnju skotnosti i tijekom laktacije. U kunića nije bilo naznaka fetotoksičnosti.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost
Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa pokazala su produljen termin okota, produljen okot i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama približno 50 puta višim od najviših preporučenih doza za ljude na temelju mg/kg.

Utjecaj na plodnost
Nije bilo utjecaja na plodnost štakora pri dozama amlodipina (mužjaci 64 i ženke 14 dana prije parenja) do 10 mg/kg/dan (8 puta* najviša preporučena doza za ljude od 10 mg na temelju mg/m^2). Rezultati drugog ispitivanja u kojem su mužjaci štakora dobivali amlodipinbesilat kroz 30 dana u dozama usporedivim s onima u ljudi na temelju mg/kg, pokazali su smanjene razine folikulo-stimulirajućeg hormona i testosterona, kao i smanjenje u gustoći sperme i broja zrelih spermatida i Sertolijevih stanica.

Kancerogeneza, mutageneza
Nije dokazana kancerogenost na štakorima i miševima koji su dobivali amlodipin u hrani tijekom dvije godine, u koncentracijama od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan. Najviša doza (za miševe, slično kao i za štakore dva puta* najviša preporučena klinička doza od 10 mg na temelju mg/m^2) bila je slična najvišoj podnošljivoj dozi za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala djelovanje niti na razini gena niti na razini kromosoma.

*Na temelju tjelesne mase bolesnika od 50 kg

Hidroklorotiazid
Ispitivanja s hidroklorotiazidom pokazala su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela. Međutim, opsežno iskustvo primjene hidroklorotiazida u ljudi nije pokazalo vezu između njegove primjene i povećanja neoplazmi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična (E 460)
krospovidon (E 1202)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E 551)
magnezijev stearat

Film-ovojnica
hipromeloza
laktoza hidrat
makrogol (E 1521)
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, crni (E172) *(Omelia 20 mg/5 mg/12,5 mg, Omelia 40 mg/10 mg/12,5 mg i Omelia 40 mg/10 mg/25 mg)*

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

oPA-Alu-PVC//Alu blisteri s jediničnom dozom

Pakiranja s 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 98x1 ili 100x1 filmom obloženih tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10 000 Zagreb
Republika Hrvatska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Omelia 20 mg/5 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-682555225
Omelia 40 mg/5 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-029505255
Omelia 40 mg/10 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-223977082
Omelia 40 mg/5 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-535063194
Omelia 40 mg/10 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-374767750

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

18. svibnja 2020./05. prosinca 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. prosinca 2024.