

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Asbima 5 mg/80 mg potahované tablety  
Asbima 5 mg/160 mg potahované tablety  
Asbima 10 mg/160 mg potahované tablety

### KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Asbima 5 mg/80 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát) a 80 mg valsartanu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 9,25 mg sorbitolu (E420).

Asbima 5 mg/160 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát) a 160 mg valsartanu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 18,5 mg sorbitolu (E420).

Asbima 10 mg/160 mg potahované tablety: Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg amlodipinu (jako amlodipin-besilát) a 160 mg valsartanu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 18,5 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Asbima 5 mg/80 mg potahované tablety: Žlutá kulatá potahovaná tableta o velikosti cca 9 mm.

Asbima 5 mg/160 mg potahované tablety: Světle žlutá podlouhlá potahovaná tableta o rozměrech cca 14 × 7 mm.

Asbima 10 mg/160 mg potahované tablety: Žlutá podlouhlá potahovaná tableta s půlicí rýhou, o rozměrech cca 14 × 7 mm. Půlicí rýha není určena k dělení tablety.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Přípravek Asbima je indikován k léčbě dospělých, jejichž krevní tlak není dostatečně kontrolován monoterapií buď amlodipinem, nebo valsartanem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Asbima je jedna tableta denně.

Přípravek Asbima 5 mg/80 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven samotným amlodipinem 5 mg nebo valsartanem 80 mg.

Přípravek Asbima 5 mg/160 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven samotným amlodipinem 5 mg nebo valsartanem 160 mg.

Přípravek Asbima 10 mg/160 mg může být podáván pacientům, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven samotným amlodipinem 10 mg nebo valsartanem 160 mg nebo přípravkem Asbima 5 mg/160 mg.

Před převedením na fixní kombinaci dávky se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami (tj. amlodipinem a valsartanem). Pokud je to klinicky vhodné, je možné uvažovat o přímé změně z monoterapie na fixní dávkovou kombinaci.

Pacienti, kteří dostávají valsartan a amlodipin v oddělených tabletách/tobolkách, mohou být, pro jejich pohodlí, převedeni na přípravek Asbima obsahující stejné dávky jednotlivých složek.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin nejsou dostupná žádná klinická data.

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

U středně těžké poruchy funkce ledvin se doporučuje monitorovat hladiny draslíku a kreatininu.

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek Asbima je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s poruchou funkce jater nebo obstrukční poruchou žlučových cest je při podávání přípravku Asbima nutná zvýšená opatrnost (viz bod 4.4). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy je maximální doporučená dávka valsartanu 80 mg. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkování amlodipinu.

Při změně terapie u vhodných hypertenzních pacientů (viz bod 4.1) s poruchou funkce jater na amlodipin nebo přípravek Asbima musí být podána nejnižší dostupná dávka amlodipinu v monoterapii nebo v kombinovaném přípravku.

#### *Starší pacienti (65 let věku nebo více)*

U starších pacientů je nutno zvyšovat dávku se zvýšenou opatrností. Při změně terapie u vhodných starších pacientů s hypertenzí (viz bod 4.1) na amlodipin nebo přípravek Asbima má být podána nejnižší dostupná dávka amlodipinu v monoterapii nebo v kombinovaném přípravku.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Asbima u dětí ve věku do 18 let věku nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Asbima se doporučuje zapíjet vodou. Přípravek Asbima může být užíván s jídlem nebo bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na dihydropyridinové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza nebo cholestáza.
- Současné užívání přípravku Asbima s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce levého ventrikulárního výtokového traktu (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

### Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, má být zahájen jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

### Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

V placebem kontrolovaných studiích byla u 0,4 % pacientů s nekomplikovanou hypertenzí léčených amlodipinem/valsartanem pozorována výrazná hypotenze. U pacientů s aktivací renin-angiotenzinového systému (např. u pacientů s deplecí tekutin nebo solí dostávajících vysoké dávky diuretik), kteří dostávají blokátory angiotenzinových receptorů, se může vyskytnout symptomatická hypotenze. Před podáváním amlodipinu/valsartanu se doporučuje úprava tohoto stavu nebo přísný lékařský dohled při zahájení léčby. Jestliže se u pacienta užívajícího amlodipin/valsartan objeví hypotenze, má být uložen do polohy vleže, a pokud je to nutné, má dostat intravenózní infuzi fyziologického roztoku. Jakmile je krevní tlak stabilizován, je možné pokračovat v léčbě.

### Hyperkalemie

Souběžné podávání přípravků k suplementaci draslíku, draslík šetřících diuretik, solných náhrad, které obsahují draslík nebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladinu draslíku v séru (heparin atd.), má být prováděno opatrně a mají být často monitorovány hladiny draslíku.

### Stenóza renální arterie

Amlodipin/valsartan má být používán s opatrností při léčbě hypertenze u pacientů s jednostrannou nebo oboustrannou stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u solitérní ledviny, vzhledem k tomu, že u těchto pacientů může dojít k nárůstu hladiny močoviny v krvi a kreatininu v séru.

### Transplantace ledvin

Dosud nejsou zkušenosti s bezpečným podáváním amlodipinu/valsartanu pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

### Porucha funkce jater

Valsartan je převážně vylučován v nezměněné formě žlučí. Hodnoty plazmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší, doporučené dávkování u těchto pacientů nebylo stanoveno. Zvláštní pozornost musí být věnována pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebo s obstrukční poruchou žlučových cest, kteří užívají amlodipin/valsartan.

Maximální doporučená dávka valsartanu je u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy 80 mg.

### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin ( $GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) není nutná úprava dávky amlodipinu/valsartanu. U středně těžké poruchy funkce ledvin se doporučuje monitorovat hladiny draslíku a kreatininu.

### Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nemají být léčeni valsartanem, antagonistou angiotenzinu II, protože jejich renin-angiotenzinový systém je ovlivněn primárním onemocněním.

### Angioedém

U pacientů léčených valsartanem byl hlášen angioedém včetně otoku hrtanu a hlasivek, který způsobuje obstrukci dýchacích cest a/nebo otok obličeje, rtů, hltanu a/nebo jazyka. Někteří z těchto pacientů již prodělali angioedém s jinými léčivými přípravky, včetně ACE. Pokud se objeví angioedém, léčba amlodipinem/valsartanem má být okamžitě přerušena a přípravek nemá být znovu podáván.

### Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém [včetně valsartanu] (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba valsartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

### Srdeční selhání/stav po infarktu myokardu

U citlivých jedinců je možné předpokládat změny funkce ledvin jako důsledek inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Léčba inhibitory ACE a antagonisty angiotenzinových receptorů byla u pacientů s těžkým srdečním selháním, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému, doprovázena oligurií a/nebo progresivní azotémií a (vzácně) akutním selháním ledvin a/nebo smrtí. Podobné výsledky byly hlášeny s valsartanem.

Hodnocení pacientů se srdečním selháním nebo po infarktu myokardu má vždy zahrnovat posouzení funkce ledvin.

V dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním neischemické etiologie třídy III a IV dle NYHA (New York Heart Association Classification) byl amlodipin spojen se zvýšeným hlášením plicního edému navzdory nesignifikantnímu rozdílu incidence zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem. Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům se srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

### Stenóza aortální a mitrální chlopně

Jako u všech ostatních vazodilatačních přípravků je zapotřebí zvláštní opatrnosti u pacientů s mitrální stenózou nebo signifikantní aortální stenózou, která není vysokého stupně.

### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1). Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Amlodipin/valsartan nebyl studován u jiných pacientů než pacientů s hypertenzí.

### Pomocné látky

Asbima 5 mg/80 mg potahované tablety: Tento léčivý přípravek obsahuje 9,25 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Asbima 5 mg/160 mg potahované tablety a Asbima 10 mg/160 mg potahované tablety: Tento léčivý přípravek obsahuje 18,5 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Interakce společné pro kombinaci

S amlodipinem/valsartanem a jinými léčivými přípravky nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí.

### Při souběžném podávání je nutno vzít v úvahu

#### *Ostatní antihypertenziva*

Často podávaná antihypertenziva (např. alfablokátory, diuretika) a jiné léčivé přípravky, které mohou mít hypotenzní nežádoucí účinky (např. tricyklická antidepresiva, alfablokátory pro léčbu benigní hyperplazie prostaty) mohou zvýšit antihypertenzní účinky této kombinace.

### Interakce vázané na amlodipin

#### Souběžné užívání není doporučeno

##### *Grapefruit nebo grapefruitová šťáva*

Podávání amlodipinu s grapefruitem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, což vede k zvýšení účinku na snižování krevního tlaku.

#### Při souběžném podávání je vyžadována opatrnost

##### *Inhibitory CYP3A4*

Při souběžném podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může dojít k významnému zvýšení expozice amlodipinu, což vede ke zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

##### *Induktory CYP3A4 (antiepileptika, [např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, třezalka tečkovaná - *Hypericum perforatum*)*

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

##### *Simvastatin*

Souběžné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu oproti podávání samotného simvastatinu. U pacientů léčených amlodipinem se doporučuje omezit dávky simvastatinu na 20 mg denně.

##### *Dantrolen (infuze)*

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je doporučeno se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a během léčby maligní hypertemie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciových kanálů jako je amlodipin.

##### *Takrolimus*

Při souběžném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při souběžném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávku takrolimu.

### Při souběžném podávání je nutno vzít v úvahu

#### *Ostatní*

V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu ani cyklosporinu.

### Interakce vázané na valsartan

#### Souběžné podávání není doporučeno

##### *Lithium*

Při souběžném podávání lithia a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonistů receptorů pro angiotenzin II včetně valsartanu, bylo hlášeno reverzibilní zvýšení koncentrace lithia v séru a jeho toxické účinky. Při souběžném užívání se proto doporučuje pečlivé sledování hladiny lithia v séru. Riziko toxicity lithia se může pravděpodobně dále zvětšovat, jestliže je amlodipin/valsartan podáván v kombinaci s diuretikem.

*Draslík šetřící diuretika, přípravky k suplementaci draslíku, solné náhrady, které obsahují draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku*

Jestliže jsou předepisovány léčivé přípravky, které ovlivňují hladiny draslíku v kombinaci s valsartanem, doporučuje se monitorovat hladiny draslíku v plazmě.

*Při souběžném podávání je vyžadována opatrnost*

*Nesteroidní antiflogistika (NSAID), včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/den), neselektivní NSAID*

Při souběžném podávání antagonistů angiotenzinu II s NSAID může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Navíc může souběžné podávání antagonistů angiotenzinu II a NSAID vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí a zvýšení hladiny draslíku v séru. Z tohoto důvodu se na začátku léčby doporučuje monitorování renálních funkcí, stejně jako adekvátní hydratace pacienta.

*Inhibitory membránového transportéru (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir)*

Výsledky z *in vitro* studie na lidské jaterní tkáni naznačují, že valsartan je substrátem jaterního transportéru OATP1B1 a jaterního efluxního transportéru MRP2. Současné podávání inhibitorů transportéru (rifampicin, cyklosporin) nebo efluxního transportéru (ritonavir) může zvýšit systémovou expozici k valsartanu.

*Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí blokátorů receptorů pro angiotenzin II, inhibitorů ACE nebo aliskirenu*

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

*Ostatní*

Při monoterapii valsartanem nebyly nalezeny klinicky významné interakce s následujícími léčivými látkami: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin, glibenklamid.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství

*Amlodipin*

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích na zvířatech byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3). Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

*Valsartan*

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání inhibitorů ACE během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství.

Jestliže je potvrzeno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, má být zahájen jiný způsob léčby. Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u člověka k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydrannion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vašetření funkce ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

## Kojení

### *Amlodipin*

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

### *Amlodipin/Valsartan*

Nejsou k dispozici žádné údaje ohledně podávání amlodipinu/valsartanu během kojení, a proto se tento přípravek nedoporučuje podávat. Je vhodnější zvolit jinou léčbu, s lépe prověřeným bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

## Fertilita

Klinické studie zabývající se fertilitou nebyly u amlodipinu/valsartanu provedeny.

### *Valsartan*

Valsartan neměl žádné nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6násobkem maximální doporučené dávky pro člověka počítáno v mg/m<sup>2</sup> (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

### *Amlodipin*

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii na potkanech byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pacienti užívající amlodipin/valsartan mají při řízení nebo obsluze strojů myslet na to, že se příležitostně může vyskytnout závrať nebo vyčerpanost.

Amlodipin může mít malý až mírný vliv schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti po užití amlodipinu trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou může být schopnost reakce snížena.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost amlodipinu/valsartanu byla hodnocena v pěti kontrolovaných klinických studiích u 5 175 pacientů, z toho 2 613 dostávalo valsartan v kombinaci s amlodipinem. Následující nežádoucí účinky byly zjištěny nejčastěji, nebo jsou nejvýznamnější či závažné: nazofaryngitida, chřipka, přecitlivělost, bolesti hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, edémy, hydrostatický intersticiální edém, edémy obličeje, periferní edém, únava, zrudnutí, astenie a návaly horka.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky byly seřazeny podle frekvence výskytu dle následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost		
		Amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Infekce a infestace	Nasofaryngitida	Časté	--	--
	Chřipka	Časté	--	--
Poruchy krve a lymfatického systému	Pokles hodnot hemoglobinu a hematokritu	--	--	Není známo
	Leukopenie	--	Velmi vzácné	--
	Neutropenie	--	--	Není známo
	Trombocytopenie, občas s purpurou	--	Velmi vzácné	Není známo

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost			
		Amlodipin/ valsartan	Amlodipin	Valsartan	
Poruchy imunitního systému	Přecitlivělost	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo	
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie	--	Velmi vzácné	--	
	Hyponatremie	Méně časté	--	--	
Psychiatrické poruchy	Deprese	--	Méně časté	--	
	Úzkost	Vzácné	--	--	
	Nespavost/poruchy spánku	--	Méně časté	--	
	Změny nálady	--	Méně časté	--	
	Zmatenost	--	Vzácné	--	
	Abnormální koordinace	Méně časté	--	--	
Poruchy nervového systému	Závratě	Méně časté	Časté	--	
	Posturální závratě	Méně časté	--	--	
	Dysgeusie	--	Méně časté	--	
	Extrapyramidová porucha	--	Není známo	--	
	Bolest hlavy	Časté	Časté	--	
	Hypertonie	--	Velmi vzácné	--	
	Parestezie	Méně časté	Méně časté	--	
	Periferní neuropatie, neuropatie	--	Velmi vzácné	--	
	Somnolence	Méně časté	Časté	--	
	Synkopa	--	Méně časté	--	
	Třes	--	Méně časté	--	
	Hypestezie	--	Méně časté	--	
	Poruchy oka	Poruchy zraku	Vzácné	Méně časté	--
		Postižení zraku	Méně časté	Méně časté	--
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	Vzácné	Méně časté	--	
	Vertigo	Méně časté	--	Méně časté	
Srdeční poruchy	Palpitace	Méně časté	Časté	--	
	Synkopa	Vzácné	--	--	
	Tachykardie	Méně časté	--	--	
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní)	--	Velmi vzácné	--	
	Infarkt myokardu	--	Velmi vzácné	--	
Cévní poruchy	Zarudnutí	--	Časté	--	
	Hypotenze	Vzácné	Méně časté	--	
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	--	--	
	Vaskulitida	--	Velmi vzácné	Není známo	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté	Velmi vzácné	Méně časté	
	Dyspnoe	--	Méně časté	--	
	Faryngolaryngeální bolest	Méně časté	--	--	
	Rinitida	--	Méně časté	--	
Gastrointestinální poruchy	Abdominální diskomfort či bolest horní části břicha	Méně časté	Časté	Méně časté	
	Změna způsobu vyprazdňování stolice	--	Méně časté	--	
	Zácpa	Méně časté	--	--	
	Průjem	Méně časté	Méně časté	--	
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté	--	
	Dyspepsie	--	Méně časté	--	
	Gastritida	--	Velmi vzácné	--	

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost		
		Amlodipin/ valsartan	Amlodipin	Valsartan
	Hyperplazie dásní	--	Velmi vzácné	--
	Intestinální angioedém	--	--	Velmi vzácné
	Nauzea	Méně časté	Časté	--
	Pankreatitida	--	Velmi vzácné	--
	Zvracení	--	Méně časté	--
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální výsledky jaterních testů, včetně zvýšení hladiny bilirubinu v séru	--	Velmi vzácné*	Není známo
	Hepatitida	--	Velmi vzácné	--
	Intrahepatální cholestáza, žloutenka	--	Velmi vzácné	--
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie	--	Méně časté	--
	Angioedém	--	Velmi vzácné	Není známo
	Bulózní dermatitida	--	--	Není známo
	Erytém	Méně časté	--	--
	Erythema multiforme	--	Velmi vzácné	--
	Exantém	Vzácné	Méně časté	--
	Hyperhidróza	Vzácné	Méně časté	--
	Fotosenzitivní reakce fotosenzitivity	--	Méně časté	--
	Pruritus	Vzácné	Méně časté	Není známo
	Purpura	--	Méně časté	--
	Vyrážka	Méně časté	Méně časté	Není známo
	Kožní diskolorace	--	Méně časté	--
	Kopřivka a další formy vyrážky	--	Velmi vzácné	--
	Exfoliativní dermatitida	--	Velmi vzácné	--
	Stevensův-Johnsonův syndrom	--	Velmi vzácné	--
	Quinckeho edém	--	Velmi vzácné	--
	Toxická epidermální nekrolýza	--	Není známo	--
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie	Méně časté	Méně časté	--
	Bolest zad	Méně časté	Méně časté	--
	Otoky kloubů	Méně časté	--	--
	Svalové křeče	Vzácné	Méně časté	--
	Myalgie	--	Méně časté	Není známo
	Otok kotníků	--	Časté	--
	Pocit těžkosti	Vzácné	--	--
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšení hladiny kreatininu v séru	--	--	Není známo
	Poruchy močení	--	Méně časté	--
	Nokturie	--	Méně časté	--
	Polakisurie	Vzácné	Méně časté	--
	Polyurie	Vzácné	--	--
	Renální selhání a porucha funkce ledvin	--	--	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Impotence	--	Méně časté	--
	Erekttilní dysfunkce	Vzácné	--	--
	Gynekomastie	--	Méně časté	--

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinky	Četnost		
		Amlodipin/ valsartan	Amlodipin	Valsartan
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Časté	Méně časté	--
	Diskomfort, malátnost	--	Méně časté	--
	Únava	Časté	Časté	Méně časté
	Edém obličeje	Časté	--	--
	Zrudnutí, návaly horka	Časté	--	--
	Nekardiální bolesti na hrudi	--	Méně časté	--
	Edém	Časté	Časté	--
	Periferní edém	Časté	--	--
	Bolest	--	Méně časté	--
	Hydrostatický intersticiální edém	Časté	--	--
Vyšetření	Zvýšení hladiny draslíku v séru	--	--	Není známo
	Zvýšení tělesné hmotnosti	--	Méně časté	--
	Snížení tělesné hmotnosti	--	Méně časté	--

\* nejčastěji odpovídající cholestáze

#### Další informace o kombinaci

Periferní edém, známý nežádoucí účinek amlodipinu, byl obecně pozorován s nižší incidencí u pacientů, kteří dostávali kombinaci amlodipin/valsartan, než u pacientů, kteří dostávali samotný amlodipin. Ve dvojitě zaslepených, kontrolovaných klinických studiích byl výskyt periferního edému podle dávky následující:

% pacientů, u kterých se vyskytl periferní edém	Valsartan (mg)					
	0	40	80	160	320	
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9	
5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4	
10	10,3	NA	NA	9,0	9,5	

Průměrná incidence periferního edému při kombinaci amlodipin/valsartan rovnoměrně rozložená na všechny dávky byla 5,1 %.

#### Další informace o jednotlivých složkách

Výše uvedené nežádoucí účinky pro jednotlivé komponenty (amlodipin nebo valsartan) mohou být potenciálně i nežádoucími účinky u kombinace složek amlodipin/valsartan, a to i když nebyly hlášeny během klinických studií ani po uvedení na trh. Amlodipin

Časté	Somnolence, závrať, palpitace, bolest břicha, nauzea, otok kotníků.
Méně časté	Nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese, třes, dysgeuzie, synkopa, hypestezie, porucha zraku (včetně diplopie), tinitus, hypotenze, dyspnoe, rinitida, zvracení, dyspepsie, alopecie, purpura, kožní diskolorace, hyperhidróza, pruritus, exantém, myalgie, svalové křeče, bolest, poruchy močení, zvýšená četnost močení, impotence, gynekomastie, bolest na hrudi, malátnost, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti.
Vzácné	Zmatenost.
Velmi vzácné	Leukocytopenie, trombocytopenie, alergické reakce, hyperglykemie, hypertonie, periferní neuropatie, infarkt myokardu, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace), vaskulitida, pankreatitida, gastritida, hyperplazie dásní, hepatitida, žloutenka, zvýšení hladiny jaterních enzymů*, angioedém, erythema

multiforme, kopřivka, exfoliativní dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom,  
Quinckeho edém, fotosenzitivita.  
Není známo Extrapyramidová porucha.

\* nejčastěji odpovídající cholestáze

#### Valsartan

Není známo Snížení hladiny hemoglobinu, snížení hematokritu, neutropenie, trombocytopenie, zvýšení hladiny draslíku v séru, zvýšení hodnot jaterních testů včetně zvýšení hladiny bilirubinu v séru, selhání ledvin a porucha jejich funkce, zvýšení hladiny kreatininu v séru, angioedém, myalgie, vaskulitida, hypersenzitivita včetně sérové nemoci.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### Symptomy

Dosud nejsou zkušenosti s předávkováním amlodipinem/valsartanem.

Hlavním příznakem předávkování valsartanem je výrazná hypotenze se závratěmi.

Předávkování amlodipinem může mít za následek excesivní periferní vazodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. U amlodipinu byla hlášena výrazná a potenciálně dlouhodobá systémová hypotenze, včetně šoku, s fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

### Opatření

Pokud je doba od požití léku krátká, lze zvážit vyvolání zvracení nebo výplach žaludku. Podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům bezprostředně nebo nejdéle za dvě hodiny po požití amlodipinu signifikantně snížilo absorpci amlodipinu. Klinicky významná hypotenze po předávkování přípravkem Asbima vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu, zahrnující časté monitorování srdeční a respirační funkce, zvednutí končetin, sledování cirkulačního objemu a objemu moči. Pomocí pro obnovení vaskulárního tonu a krevního tlaku může být podání vazokonstrikčních přípravků, pokud nejsou tyto přípravky kontraindikovány. Intravenózní podání kalcium glukonátu může být přínosné pro zvrácení účinků blokátorů kalciových kanálů. Není pravděpodobné, že by valsartan a amlodipin mohly být odstraněny hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, blokátory receptorů pro angiotenzin II a blokátory kalciových kanálů;  
ATC kód: C09DB01.

Přípravek Asbima kombinuje dvě antihypertenzní složky s komplementárním mechanismem účinku na úpravu krevního tlaku u pacientů s esenciální hypertenzí: amlodipin, který patří do skupiny antagonistů kalcia a valsartan, který patří do skupiny antagonistů angiotenzinu II. Kombinace těchto látek má aditivní antihypertenzní účinek a snižuje krevní tlak více než její samotné jednotlivé složky.

#### Amlodipin/valsartan

Kombinace amlodipinu a valsartanu má za následek aditivní snížení krevního tlaku závislé na dávce napříč terapeutickým dávkovým rozmezím. Antihypertenzivní účinek jedné dávky kombinace přetrvává po dobu 24 hodin.

#### *Placebem kontrolované studie*

Více než 1 400 pacientů s hypertenzí dostávalo jednou denně amlodipin/valsartan ve dvou placebem kontrolovaných studiích. Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s lehkou až středně těžkou nekomplikovanou esenciální hypertenzí (průměrný diastolický krevní tlak vsedě  $\geq 95$  a  $< 110$  mmHg). Pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem – srdeční selhání typu I a nedostatečně kontrolovaným diabetem typu II a s anamnézou infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v posledním roce byli vyřazeni.

#### *Studie s aktivní kontrolou u pacientů, kteří neodpovídali na monoterapii*

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie v paralelním uspořádání ukázala normalizaci krevního tlaku (průměrný diastolický tlak vsedě  $< 90$  mmHg na konci studie) u 75 % pacientů, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně upraven valsartanem v dávce 160 mg, pokud byli léčeni kombinací amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg a u 62 % pacientů léčených kombinací amlodipin/valsartan v dávce 5 mg/160 mg ve srovnání s 53 % pacientů léčených nadále valsartanem v dávce 160 mg. Přidání amlodipinu 10 mg a 5 mg vyvolalo další snížení systolického/diastolického tlaku krve o 6,0/4,8 mmHg a 3,9/2,9 mmHg, ve srovnání s pacienty, kterým byl i nadále podáván pouze valsartan 160 mg.

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná studie v paralelním uspořádání ukázala normalizaci krevního tlaku (průměrný diastolický tlak vsedě  $< 90$  mmHg na konci studie) u 78 % pacientů, jejichž krevní tlak nebyl dostatečně kontrolován amlodipinem v dávce 10 mg, pokud byli léčeni kombinací amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, oproti 67 % pacientů léčenými nadále amlodipinem 10 mg. Přidání valsartanu 160 mg vyvolalo další snížení systolického/diastolického tlaku krve o 2,9/2,1 mmHg ve srovnání s pacienty, kterým byl i nadále podáván pouze amlodipin 10 mg.

Amlodipin/valsartan byl také studován v aktivně kontrolované studii u 130 pacientů s hypertenzí s průměrným diastolickým krevním tlakem vsedě  $\geq 110$  mmHg a  $< 120$  mmHg. V této studii (výchozí krevní tlak 171/113 mmHg) snížil amlodipin/valsartan, titrovaný z dávky 5 mg/160 mg na 10 mg/160 mg, krevní tlak vsedě o 36/29 mmHg ve srovnání se snížením o 32/28 mmHg u kombinace lisinopril/hydrochlorothiazid v dávce 10 mg/12,5 mg, titrované na 20 mg/12,5 mg.

Ve dvou dlouhodobých následných studiích byl účinek amlodipinu/valsartanu udržován po dobu delší než jeden rok. Náhlé vysazení amlodipinu/valsartanu nebylo doprovázeno rychlým vzestupem krevního tlaku. Věk, pohlaví, rasa, nebo body mass index ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) neovlivnily na terapeutickou odpověď na amlodipin/valsartan.

Amlodipin/valsartan nebyl studován u jiné skupiny pacientů než u pacientů s hypertenzí. Valsartan byl studován u pacientů po infarktu myokardu a se srdečním selháním. Amlodipin byl studován u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris, vazospastickou anginou a angiograficky koronární nemocí.

#### Amlodipin

Amlodipinová složka amlodipinu/valsartanu inhibuje transmembránový vstup iontů vápníku do srdečního a cévního hladkého svalstva. Mechanismem antihypertenzního účinku amlodipinu je přímý relaxační účinek na hladké svalstvo cév, který působí snížení periferní vaskulární rezistence a tím i krevního tlaku.

Experimentální údaje naznačují, že se amlodipin váže jak na dihydropyridinová, tak i na nedihydropyridinová vazebná místa. Kontrakce srdečního svalu a hladkého svalstva cév jsou závislé na přestupu extracelulárních iontů vápníku do těchto buněk přes specifické iontové kanály.

Po podání terapeutické dávky pacientům s hypertenzí vyvolá amlodipin vazodilataci vedoucí ke snížení krevního tlaku vesoje a vleže. Tyto poklesy krevního tlaku nejsou při chronickém podávání doprovázeny významnou změnou srdečního rytmu nebo změnou hladin katecholaminů v plazmě.

Koncentrace v plazmě jsou v souladu s účinkem jak u mladých, tak i u starších pacientů.

U pacientů s hypertenzí a normální funkcí ledvin působí terapeutické dávky amlodipinu snížení renální vaskulární rezistence, zvýšení rychlosti glomerulární filtrace a efektivního průtoku plazmy ledvinami bez změny filtrační frakce nebo proteinurie.

Stejně jako u ostatních blokátorů kalciových kanálů bylo hemodynamickými měřeními srdeční funkce v klidu nebo během zátěže (nebo při kardiostimulaci) u pacientů léčených amlodipinem s normální ventrikulární funkcí obvykle demonstrováno malé zvýšení srdečního indexu bez signifikantního vlivu na  $dP/dt$  nebo na koncový diastolický tlak v levé komoře a na objem. V hemodynamických studiích nebyl amlodipin doprovázen negativním inotropním účinkem, pokud byl podáván v rozmezí terapeutických dávek zdravým zvířatům a lidem, i když byl lidem souběžně podáván s betablokátory.

Amlodipin nepůsobil změnu funkce sinoatriálního uzlu nebo atrioventrikulárního přenosu u zdravých zvířat nebo lidí. V klinických studiích, ve kterých byl amlodipin podáván v kombinaci s betablokátory pacientům buď s hypertenzí nebo anginou pectoris, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na elektrokardiografické parametry.

#### *Podávání u pacientů s hypertenzí*

Randomizovaná dvojité zaslepená studie zaměřená na morbiditu a mortalitu, zvaná Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), byla provedena pro srovnání novějších možností léčby lehké nebo středně těžké hypertenze: amlodipinu 2,5-10 mg/den (blokátor kalciových kanálů) nebo lisinoprilu 10-40 mg/den (inhibitor ACE) jako terapií první linie a thiazidového diuretika, chlorthalidonu 12,5-25 mg/den.

Bylo randomizováno celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 let a starší, kteří byli sledováni průměrně po dobu 4,9 let. Tito pacienti vykazovali navíc ještě minimálně jeden rizikový faktor ischemické choroby srdeční, jako: předchozí infarkt myokardu či cévní mozková příhoda (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiná prokázaná kardiovaskulární onemocnění aterosklerotického původu (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), hladiny HDL-cholesterolu < 35 mg/dl nebo < 0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofie levé srdeční komory diagnostikovaná na elektrokardiogramu nebo echokardiogramu (20,9 %) nebo kouření v době studie (21,9 %).

Primární cílový parametr byl složen z fatální ischemické choroby srdeční nebo nefatálního infarktu myokardu. V primárním cílovém parametru nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu: poměr rizika (risk ratio - RR) 0,98 95 % CI (0,90-1,07)  $p=0,65$ . V sekundárních cílových parametrech byla incidence srdečního selhání (součást složeného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině léčené chlorthalidonem (10,2 % proti 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52]  $p < 0,001$ ). V mortalitě z důvodu všech kauzalit však nebyl zjištěn významný rozdíl mezi terapií založenou na amlodipinu a terapií založenou na chlorthalidonu RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02]  $p=0,20$ .

#### Valsartan

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotenzin II. Působí selektivně na receptor podtypu  $AT_1$ , který je odpovědný za známé působení angiotenzinu II. Zvýšení hladiny angiotenzinu II po blokáde  $AT_1$  receptoru valsartanem může stimulovat neblokovaný receptor  $AT_2$ , který se zdá mít opačný účinek než  $AT_1$  receptor. Valsartan nemá žádný parciálně-agonistický účinek na  $AT_1$  receptory a má mnohem větší afinitu (přibližně 20 000krát) k receptoru  $AT_1$  než k receptoru  $AT_2$ .

Valsartan neinhibuje ACE, také známý jako kinináza II, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II a odbourává bradykinin. Protože nemá žádný účinek na ACE a nepotencuje bradykinin nebo substanci P, není pravděpodobné, že by léčba antagonisty angiotenzinu II byla doprovázena kašlem. V klinických studiích, ve kterých byl valsartan srovnáván s inhibitory ACE, byla incidence suchého kašle významně nižší

( $p < 0,05$ ) u pacientů léčených valsartanem než u těch, kteří dostávali inhibitory ACE (2,6 % proti 7,9 %). V klinické studii s pacienty, kteří měli v anamnéze během léčby inhibitory ACE suchý kašel, mělo suchý kašel 19,5 % pacientů léčených valsartanem a 19,0 % pacientů léčených thiazidovými diuretiky, zatímco u pacientů léčených inhibitory ACE se suchý kašel vyskytoval u 68,5 % ( $p < 0,05$ ). Valsartan se neváže ani neblokuje jiné hormonální receptory či iontové kanály, o kterých je známo, že jsou důležité pro kardiovaskulární regulaci.

Podávání valsartanu pacientům s hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku bez ovlivnění srdeční frekvence.

U většiny pacientů nastupuje po perorálním jednorázovém podání dávky antihypertenzní účinek během 2 hodin a maximálního snížení krevního tlaku je dosaženo za 4 až 6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání. Při opakovaném podávání je maximálního snížení krevního tlaku s jakoukoli dávkou dosaženo obvykle během 2 až 4 týdnů a je udržováno v průběhu dlouhodobé léčby. Náhlé vysazení valsartanu nevyvolá následnou (rebound hypertenze) nebo jiné nežádoucí klinické účinky.

#### Další: duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] a VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla provedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla provedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně. (viz bod 4.4).

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti skupině užívající placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Linearita

Amlodipin a valsartan mají lineární farmakokinetiku.

### Amlodipin/valsartan

Po perorálním podání amlodipinu/valsartanu jsou dosaženy vrcholové plazmatické koncentrace valsartanu za 3 hodiny a amlodipinu za 6-8 hodin. Rychlost a rozsah absorpce amlodipinu/valsartanu jsou ekvivalentní biologické dostupnosti valsartanu a amlodipinu podávaných v jednotlivých tabletách.

## Amlodipin

### *Absorpce*

Po perorálním podání terapeutické dávky samotného amlodipinu bylo dosaženo vrcholové koncentrace amlodipinu v plazmě za 6 až 12 hodin. Vypočítaná absolutní biologická dostupnost byla mezi 64 % a 80 %. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

### *Distribuce*

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie s amlodipinem ukázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího léku je vázáno na plazmatické proteiny.

### *Biotransformace*

Amlodipin je rozsáhle (přibližně z 90 %) metabolizován v játrech na neaktivní metabolity.

### *Eliminace*

Amlodipin je z plazmy vylučován dvoufázově s terminálním eliminačním poločasem přibližně 30 až 50 hodin. Rovnovážného stavu v plazmě je dosaženo po kontinuálním podávání po dobu 7-8 dnů. Močí je vylučováno 10 % nezměněného amlodipinu a 60 % metabolitů amlodipinu.

## Valsartan

### *Absorpce*

Po perorálním podání samotného valsartanu je maximální koncentrace v plazmě dosažena za 2-4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 %. Potrava snižuje expozici k valsartanu (stanoveno pomocí AUC) přibližně o 40 % a vrcholové koncentrace ( $C_{max}$ ) přibližně o 50 %, ačkoliv přibližně za 8 hodin po podání dávky jsou plazmatické koncentrace valsartanu podobné u syté skupiny a u skupiny nalačno. Toto snížení AUC však není doprovázeno klinicky významným snížením terapeutického účinku, a proto může být valsartan užíván s jídlem nebo nalačno.

### *Distribuce*

Distribuční objem je v rovnovážném stavu po intravenózním podání valsartanu přibližně 17 litrů, což naznačuje, že valsartan není extenzivně distribuován do tkání. Valsartan je silně vázán na sérové proteiny (94-97 %), převážně na albumin.

### *Biotransformace*

Valsartan není významně metabolizován, protože pouze asi 20 % z podané dávky bylo detekováno ve formě metabolitů. V plazmě byl v nízké koncentraci (méně než 10 % AUC valsartanu) nalezen jeho hydroxylovaný metabolit. Tento metabolit je farmakologicky inaktivní.

### *Eliminace*

Valsartan vykazuje multiexponenciální eliminaci ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h a  $t_{1/2\beta}$  cca 9 h). Valsartan je vylučován především stolicí (přibližně 83 % dávky) a močí (přibližně 13 % dávky), převážně v nezměněné formě. Po intravenózním podání je plazmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/h a jeho renální clearance je 0,62 l/h (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas rozpadu valsartanu je 6 hodin.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Pediatrická populace (do 18 let věku)*

U pediatrické populace nejsou farmakokinetické údaje dostupné.

### *Starší pacienti (od 65 let věku)*

Doba dosažení maximální koncentrace amlodipinu v plazmě je podobná u mladých i starších pacientů. U starších pacientů je tendence k poklesu clearance amlodipinu, což je příčinou zvýšení plochy pod křivkou (AUC) a eliminačního poločasu. Střední systémová expozice AUC valsartanu je u starších pacientů o 70 % vyšší ve srovnání s mladými, proto je při zvyšování dávkování potřebná opatrnost.

### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika amlodipinu není významně ovlivněna poruchou funkce ledvin. Jak je možné očekávat pro látky, jejichž renální clearance činí pouze 30 % celkové plazmatické clearance, nebyla pozorována korelace mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí k valsartanu.

### *Porucha funkce jater*

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. U pacientů s poruchou funkce jater byla snížena clearance amlodipinu, což mělo za následek zvýšení AUC o přibližně 40-60 %. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater byla v průměru expozice valsartanu (stanoveno pomocí AUC) dvojnásobná, než byla u zdravých dobrovolníků (upraveno na věk, pohlaví a tělesnou hmotnost). U pacientů s poruchou funkce jater je nutná opatrnost (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Amlodipin/valsartan

Nežádoucí účinky pozorované ve studiích na zvířatech s možným klinickým významem jsou následující: Histopatologické známky zánětu žaludečních žláz byly pozorovány u potkaních samců při expozici valsartanu v dávce přibližně 1,9krát a amlodipinu 2,6krát vyšší, než jsou klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipinu. Při vyšších expozicích byly nalezeny ulcerace a eroze na žaludeční sliznici potkaních samců i samic. Podobné změny byly také pozorovány u skupiny, která dostávala samotný valsartan (expozice 8,5 - 11,0násobek klinické dávky 160 mg valsartanu).

Při expozici 8-13násobku (valsartan) a 7 - 8násobku (amlodipin) klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipinu byla nalezena zvýšená incidence a závažnost renální tubulární bazofilie/hyalinizace, dilatace a válců, stejně jako intersticiální lymfocytární zánět a hypertrofie mediálních arteriol. Podobné změny byly nalezeny ve skupině se samotným valsartanem (expozice 8,5 - 11,0násobek klinické dávky 160 mg valsartanu).

Při studii embryo-fetálního vývoje u potkanů byl při expozici 12násobku (valsartan) a 10násobku (amlodipin) klinické dávky 160 mg valsartanu a 10 mg amlodipinu zaznamenán zvýšený výskyt dilatace ureterů, malformace hrudní kosti, neosifikovaných falang u přední tlapky. Dilatované uretery byly také nalezeny u skupiny, která dostávala samotný valsartan (expozice 12násobku klinické dávky 160 mg valsartanu). Známky toxicity u matky byly v této studii pouze mírné (mírné snížení tělesné hmotnosti). Žádné účinky na vývoj plodu nebyly pozorovány při 3násobné (valsartan) a 4násobné (amlodipin) klinické expozici (podle AUC).

Pro jednotlivé látky nebyla prokázána mutagenita, klastogenita nebo kancerogenita.

### Amlodipin

#### *Reprodukční toxikologie*

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

#### *Porucha fertility*

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x\* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m<sup>2</sup>). V jiné studii na potkanech, kde samci byli léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plazmatické hladiny folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

#### *Kancerogeneze, mutageneze*

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o kancerogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná\* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě mg/m<sup>2</sup>) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné s lékem související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

\*Při hmotnosti pacienta 50 kg

#### Valsartan

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům tělesné hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u člověka na základě vztahu  $\text{mg/m}^2$  (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o tělesné hmotnosti 60 kg).

V neklinických bezpečnostních studiích způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů redukci parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plazmě a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u člověka na základě vztahu  $\text{mg/m}^2$  (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o tělesné hmotnosti 60 kg).

U kosmanů užívajících srovnatelné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny byly považovány za způsobené farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek valsartanu u člověka nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou relevanci.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (mikrokrystalická celulóza, koloidní bezvodý oxid křemičitý)

Sorbitol (E420)

Uhličitan hořečnatý

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Částečně předbobtnalý kukuřičný škrob

Povidon 25

Natrium-stearyl-fumarát

Natrium-lauryl-sulfát

Krosopovidon typu A

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Mikrokrystalická celulóza

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelóza 2910/5

Makrogol 6000

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Aclar/PVC - Al blistry

7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Asbima 5 mg/80 mg: 58/162/16-C

Asbima 5 mg/160 mg: 58/163/16-C

Asbima 10 mg/160 mg: 58/164/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. 4. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 12. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 1. 2025