

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Asbima HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

Asbima HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Asbima HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Asbima HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylátu), 160 mg valsartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Asbima HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg

Biele, podlhovasté, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „LLL“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s nominálnou dĺžkou 15,3 mm a nominálnou šírkou 6,2 mm.

Asbima HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg

Bledožlté, podlhovasté, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným „HLL“ na jednej strane a hladké na druhej strane, s nominálnou dĺžkou 15,3 mm a nominálnou šírkou 6,2 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie, ako náhradná liečba u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je primerane kontrolovaný kombináciou amlodipínu, valsartanu a hydrochlórtiazidu (HCT), ktoré sa užívajú buď ako tri jednozložkové lieky, alebo ako dvojzložkový a jednozložkový liek.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie Asbimy HCT je jedna tableta denne, ktorá sa má užívať podľa možnosti ráno.

Skôr ako pacienti prejdú na liečbu Asbimou HCT, majú mať stav upravený stabilnými dávkami jednotlivých zložiek užívaných v rovnakom čase. Dávka Asbimy HCT má byť založená na dávkach jednotlivých zložiek kombinácie v čase zmeny liečby.

Maximálna odporúčaná dávka Asbimy HCT je 10 mg/320 mg/25 mg.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

Pre hydrochlórtiazidovú zložku je použitie Asbimy HCT kontraindikované u pacientov s anúriou (pozri časť 4.3) a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

Pre valsartanovú zložku je Asbima HCT kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto nie je Asbima HCT vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Odporúčania pre dávku amlodipínu neboli stanovené u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Pri zmene liečby na Asbimu HCT u vhodných pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1), ktorí majú poruchu funkcie pečene, sa má použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínovej zložky.

##### *Srdcové zlyhávanie a ischemická choroba srdca*

U pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca sú obmedzené skúsenosti s použitím kombinácie amlodipínu, valsartanu a hydrochlórtiazidu, najmä s maximálnou dávkou. Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Asbimy HCT, 10 mg/320 mg/25 mg.

##### *Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo viac)*

Opatrnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Asbimy HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené. Pri zmene liečby na Asbimu HCT u vhodných starších pacientov s hypertenziou (pozri časť 4.1) sa má použiť najnižšia dostupná dávka amlodipínovej zložky.

##### *Pediatrická populácia*

Použitie Asbimy HCT sa netýka pediatrickej populácie (pacienti vo veku menej ako 18 rokov) pre indikáciu esenciálna hypertenzia.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Asbimu HCT možno užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody, v rovnakom dennom čase, podľa možnosti ráno.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivá, na iné sulfónamidové deriváty, na dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Porucha funkcie pečene, biliárna cirhóza alebo cholestáza.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), anúria a dialyzovaní pacienti.
- Súbežné používanie Asbimy HCT s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Refraktérna hypokaliémia, hyponatriémia, hyperkalcémia a symptomatická hyperurikémia.
- Ťažká hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).

- Obštrukcia výtoky z ľavej srdcovej komory (napr. hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia a pokročilý stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

##### Pacienti s depléciou sodíka a/alebo objemu

Výrazná hypotenzia vrátane ortostatickej hypotenzie sa pozorovala u 1,7% pacientov pri liečbe maximálnou dávkou amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu (10 mg/320 mg/25 mg) v porovnaní s 1,8% pacientov pri valsartane/hydrochlórtiazide (320 mg/25 mg), 0,4% pacientov pri amlodipíne/valsartane (10 mg/320 mg) a 0,2% pacientov pri hydrochlórtiazide/amlodipíne (25 mg/10 mg) v kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou nekomplikovanou hypertenziou.

U pacientov s depléciou sodíka a/alebo objemu, napr. u pacientov užívajúcich vysoké dávky diuretík, sa po začatí liečby Asbimou HCT môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Asbima HCT sa má použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej deplécie sodíka a/alebo objemu.

Ak pri užívaní Asbimy HCT vznikne výrazná hypotenzia, pacienta je potrebné uložiť na chrbát a v prípade potreby podať intravenóznou infúziou fyziologického roztoku. V liečbe možno pokračovať po stabilizovaní krvného tlaku.

##### Zmeny elektrolytov v sére

###### Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

V kontrolovanom klinickom skúšaní amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu sa protichodné účinky valsartanu 320 mg a hydrochlórtiazidu 25 mg na draslík v sére u mnohých pacientov približne vyvážili. U iných pacientov môže prevládať jeden alebo druhý účinok. Pravidelné stanovovanie elektrolytov v sére sa má vykonávať v primeraných intervaloch, aby sa zistila možná elektrolytová nerovnováha.

Pravidelné stanovovanie sérových elektrolytov a najmä draslíka sa má robiť vo vhodných intervaloch, aby sa zistila prípadná nerovnováha elektrolytov, zvlášť u pacientov s inými rizikovými faktormi, napr. pri poruche funkcie obličiek, podávaní iných liekov alebo pri nerovnováhe elektrolytov v anamnéze.

##### Valsartan

Súbežné použitie s doplnkami draslíka, diuretikami šetriacimi draslík, náhradami solí obsahujúcimi draslík alebo inými liekmi, ktoré môžu hladinu draslíka zvyšovať (heparín atď.), sa neodporúča. Podľa potreby sa má monitorovať hladina draslíka.

##### Hydrochlórtiazid

Liečba Asbimou HCT sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkoľvek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlórtiazidom, Asbima HCT sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progresívnou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlórtiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby

Asbimou HCT vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

#### Porucha funkcie obličiek

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Asbimy HCT u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov (vrátane draslíka), koncentrácie kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Použitie Asbimy HCT je kontraindikované u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie je potrebná úprava dávky Asbimy HCT.

#### Stenóza renálnej artérie

Asbima HCT sa má používať s opatnosťou na liečbu hypertenzie u pacientov s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie pri solitérnej obličke, pretože u takýchto pacientov sa môže zvýšiť hladina močoviny v krvi a kreatinínu v sére.

#### Transplantácia obličky

Zatiaľ nie sú skúsenosti s bezpečným použitím amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu u pacientov, ktorí sa nedávno podrobili transplantácii obličky.

#### Porucha funkcie pečene

Valsartan sa eliminuje prevažne nezmenený žľou. Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávku neboli stanovené. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bez cholestázy je maximálna odporúčaná dávka valsartanu 80 mg, preto Asbima HCT nie je vhodná pre túto skupinu pacientov (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

#### Angioedém

U pacientov liečených valsartanom bol hlásený angioedém, vrátane opuchu hrtana a hlasiviek, ktorý spôsobil obštrukciu dýchacích ciest a/alebo opuch tváre, pier, hltana a/alebo jazyka. U niektorých z týchto pacientov sa v minulosti vyskytol angioedém pri užití iných liečiv, vrátane inhibítorov ACE. Asbima HCT sa má okamžite vysadiť a nemá sa znova podať pacientom, u ktorých vznikne angioedém.

#### Zlyhávanie srdca a ischemická choroba srdca/stav po infarkte myokardu

U citlivých osôb možno v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón predpokladať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca, u ktorých funkcia obličiek môže závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, sa liečba inhibítormi ACE a antagonistami receptorov angiotenzínu spájala s oligúriou a/alebo progredujúcou azotémiou a (zriedka) s akútnym zlyhaním obličiek a/alebo úmrtím. Podobné následky boli hlásené pri valsartane. Pri hodnotení stavu pacientov so zlyhávaním srdca alebo po infarkte myokardu sa má vždy vyšetriť funkcia obličiek.

V dlhodobom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní (PRAISE-2) amlodipínu u pacientov so zlyhávaním srdca triedy III a IV podľa NYHA (New York Heart Association Classification) neischemickej etiológie sa amlodipín spájal so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému napriek tomu, že v porovnaní s placebom nebol významný rozdiel v incidencii zhoršenia zlyhávania srdca. Blokátory kalciových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti. Opatnosť je potrebná u pacientov so srdcovým zlyhávaním a ischemickou

chorobou srdca, zvlášť pri maximálnej dávke Asbimy HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

#### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne

Tak ako pri všetkých ostatných vazodilatanciách, osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s mitrálnou stenózou alebo významnou aortálnou stenózou, ktorá nie je závažná.

#### Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Primárny hyperaldosteronizmus

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nemajú byť liečení antagonistom angiotenzínu II valsartanom, pretože ich systém renín-angiotenzín nie je aktivovaný. Preto sa Asbima HCT u tejto populácie neodporúča.

#### Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórtiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

#### Iné metabolické poruchy

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórtiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu, triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetom môže byť potrebné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Pre hydrochlórtiazidovú zložku je Asbima HCT kontraindikovaná pri symptomatickej hyperurikémii. Hydrochlórtiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať prechodné a mierne zvýšenie hladín vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Asbima HCT je kontraindikovaná u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalciémie. Asbima HCT sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok.

#### Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby s Asbimou HCT vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

#### Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid hydrochlórtiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok choroidálnu efúziu s poruchou zorného poľa, akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až jedného týždňa od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku.

Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlórtiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezníži. K rizikovým faktorom pre vznik

akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze.

#### Všeobecné upozornenia

Opatnosť je potrebná u pacientov, u ktorých sa v minulosti preukázala precitlivosť na iné antagonisty receptorov angiotenzínu II. Reakcie z precitlivosti na hydrochlórtiazid sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

#### Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo viac)

Opatnosť vrátane častejšieho monitorovania krvného tlaku sa odporúča u starších pacientov, zvlášť pri maximálnej dávke Asbimy HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, pretože dostupné údaje u tejto populácie pacientov sú obmedzené.

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné užívanie inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a ARB sa nemajú súbežne užívať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu. Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky hydrochlórtiazidu.

Pacientov užívajúcich hydrochlórtiazid je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko rakoviny kože. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie hydrochlórtiazidu bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa formálne interakčné štúdie amplodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu s inými liekmi. Preto sa v tejto časti uvádzajú len informácie o interakciách s inými liekmi, ktoré sú známe pre jednotlivé liečivá.

Je však dôležité vziať do úvahy, že Asbima HCT môže zvyšovať hypotenzívny účinok iných antihypertenzív.

#### Súbežné užívanie sa neodporúča

Jednotlivá zložka Asbimy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
Valsartan a HCT	<i>Lítium</i>	Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE, antagonistami receptorov angiotenzínu II vrátane valsartanu alebo tiazidmi sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Keďže tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, Asbima HCT môže pravdepodobne ďalej zvýšiť riziko toxických príznakov lítia. Preto sa počas súbežného používania odporúča starostlivo monitorovať koncentrácie lítia v sére.
Valsartan	<i>Diuretiká šetriace draslík, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík a iné látky, ktoré môžu zvyšovať hladiny draslíka</i>	Ak sa za potrebnú považuje kombinácia valsartanu s liekom, ktorý ovplyvňuje hladiny draslíka, odporúča sa časté monitorovanie plazmatických hladín draslíka.
Amlodipín	<i>Grapefruit alebo grapefruitová šťava</i>	Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.
	<i>Inhibítory CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)</i>	Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.
	<i>Induktory CYP3A4 (antikonvulzíva [napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, fosfenytoín, primidón], rifampicín, <i>Hypericum perforatum</i> [ľubovník bodkovaný])</i>	Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i> ) monitorovať krvný tlak a zvážiť reguláciu dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.
	<i>Simvastatín</i>	Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77% v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.
	<i>Dantrolén (infúzia)</i>	U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na

Jednotlivá zložka Asbimy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
		riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.
Valsartan a HCT	<i>Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny (&gt;3 g/deň) a neselektívnych NSAID</i>	NSAID môžu oslabiť antihypertenzívny účinok antagonistov angiotenzínu II aj hydrochlórtiazidu, keď sa podávajú súbežne. Okrem toho súbežné užívanie Asbimy HCT a NSAID môže mať za následok zhoršenie funkcie obličiek a zvýšenie draslíka v sére. Preto sa odporúča monitorovanie funkcie obličiek na začiatku liečby, ako aj náležitá hydratácia pacienta.
Valsartan	<i>Inhibítory transportéra vychytávania (rifampicín, cyklosporín) alebo efluxného transportéra (ritonavir)</i>	Výsledky štúdie <i>in vitro</i> s tkanivom ľudskej pečene ukazujú, že valsartan je substrátom pečeneového transportéra vychytávania OATP1B1 a pečeneového efluxného transportéra MRP2. Súbežné podávanie inhibítorov transportéra vychytávania (rifampicínu, cyklosporínu) alebo efluxného transportéra (ritonaviru) môže zvýšiť systémovú expozíciu valsartanu.
HCT	<i>Alkohol, barbituráty alebo narkotiká</i>	Súbežné podávanie tiazidových diuretik s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potencovať ortostatickú hypotenziu.
	<i>Amantadín</i>	Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.
	<i>Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka</i>	Biologická dostupnosť diuretik tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu.
	<i>Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká) – Metformín</i>	Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika.  Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlórtiazidu.
	<i>Betablokátory a diazoxid</i>	Súbežné užívanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórtiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórtiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.



Jednotlivá zložka Asbimy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
	<i>Cyklosporín</i>	Súbežná liečba cyklosporínom môže zvýšiť riziko hyperurikémie a komplikácií typu dny.
	<i>Cytotoxické látky</i>	Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovat' ich myelosupresívne účinky.
	<i>Digitálisové glykozidy</i>	Hypokaliémia alebo hypomagneziémia vyvolané tiazidmi sa môžu vyskytnúť ako nežiaduce účinky napomáhajúce vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom.
	<i>Kontrastné látky obsahujúce jód</i>	V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.
	<i>Iónomeničové živice</i>	Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlórtiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlórtiazidu a živice, keď sa hydrochlórtiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.
	<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére</i>	Hypokaliemický účinok hydrochlórtiazidu môže zvýšiť súbežné podávanie kaliuretických diuretík, kortikosteroidov, laxatív, adrenokortikotropného hormónu (ACTH), amfotericínu, karbenoxolónu, penicilínu G a derivátov kyseliny salicylovej alebo antiarytmík. Ak sa tieto lieky majú predpísať s kombináciou amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu, odporúča sa sledovať hladinu draslíka v plazme.
	<i>Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére</i>	Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatnosť.
	<i>Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes</i>	Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlórtiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať <i>torsades de pointes</i> , hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.
	<i>Lieky používané na liečbu dny (probenecid, sulfinpyrazón a alopurinol)</i>	Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlórtiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Jednotlivá zložka Asbimy HCT	Známe interakcie s nasledujúcimi látkami	Účinok interakcie s inými liekmi
	<i>Metyldopa</i>	Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súbežnom použití hydrochlórtiazidu a metyldopy.
	<i>Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)</i>	Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu potencujú účinok derivátov kurare.
	<i>Iné antihypertenzíva</i>	Tiazidy potencujú antihypertenzívny účinok iných antihypertenzív (napr. guanetidínu, metyldopy, betablokátorov, vazodilatancií, blokátorov kalciových kanálov, inhibítorov ACE, ARB a priamych inhibítorov renínu [DRI]).
	<i>Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)</i>	Hydrochlórtiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.
	<i>Vitamín D a soli vápnika</i>	Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlórtiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potencovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalcémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalcémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.

#### Duálna inhibícia RAAS pôsobením ARB, inhibítorov ACE alebo aliskirénu

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, ARB alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkalcémiia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

#### Amlodipín

Bezpečnosť podávania amlodipínu u žien počas gravidity nebola stanovená. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak niet bezpečnejšej alternatívy a ak ochorenie samotné predstavuje zvýšené riziko pre matku a plod.

#### Valsartan

Použitie antagonistov receptorov angiotenzínu II (AIIRA) sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie AIIRA je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity neboli presvedčivé; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Zatiaľ čo nie sú

kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri antagonistoch receptorov angiotenzínu II (AIIRA), podobné riziká môžu existovať pre túto skupinu liekov. Ak sa nepretržitá liečba AIIRA nepovažuje za nevyhnutnú, pacientky plánujúce graviditu je potrebné previesť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pri použití počas gravidity. Keď sa potvrdí gravidita, liečba AIIRA sa má okamžite ukončiť a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia AIIRA pri liečbe počas druhého a tretieho trimestra gravidity vyvoláva u ľudí fetotoxické účinky (porucha funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a toxické účinky u novorodencov (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k expozícii AIIRA od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali AIIRA, je potrebné dôsledne sledovať pre možnú hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Hydrochlórtiazid

S použitím hydrochlórtiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórtiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlórtiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

#### Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

Nie sú skúsenosti s používaním amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu u gravidných žien. Na základe existujúcich údajov o jeho zložkách sa použitie amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu neodporúča počas prvého trimestra a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7%, s maximom 15%. Účinok amlodipínu na deti nie je známy. Nie sú dostupné informácie o použití valsartanu počas dojčenia. Hydrochlórtiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka. Použitie Asbimy HCT sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Asbima HCT používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie. Vhodnejšie sú iné druhy liečby s lepšie preukázaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodencov alebo predčasne narodených detí.

#### Fertilita

Nie sú žiadne klinické štúdie o fertilitate pri amlodipíne/valsartane/hydrochlórtiazide.

#### Valsartan

Valsartan nemal nežiaduce účinky na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc potkana pri perorálnych dávkach do 200 mg/kg/deň. Táto dávka je 6-krát vyššia než maximálna odporúčaná dávka u ľudí pri prepočte na mg/m<sup>2</sup> (výpočty vychádzajú z perorálnej dávky 320 mg/deň u pacienta s telesnou hmotnosťou 60 kg).

#### Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermii. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdiu u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti užívajúci Asbimu HCT majú pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov vziať do úvahy, že občas sa môže vyskytnúť závrat alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci Asbimu HCT trpia závratom, bolesťou hlavy, únavou alebo nutkaním na vracanie, ich schopnosť reagovať môže byť narušená.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Bezpečnostný profil amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu uvedený nižšie je založený na klinických štúdiách vykonaných s amlodipínom/valsartanom/hydrochlórtiazidom a na známom bezpečnostnom profile jeho jednotlivých zložiek amlodipínu, valsartanu a hydrochlórtiazidu.

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnosť amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu sa vyhodnotila pri jeho maximálnej dávke 10 mg/320 mg/25 mg v jednej kontrolovanej krátkodobej (8 týždňov) klinickej štúdii s 2 271 pacientmi, z ktorých 582 dostávalo valsartan v kombinácii s amlodipínom a hydrochlórtiazidom. Nežiaduce reakcie boli spravidla mierne a prechodné a len zriedkavo vyžadovali ukončenie liečby. V tomto klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom boli najčastejšími dôvodmi na ukončenie liečby amlodipínom/valsartanom/hydrochlórtiazidom závrat a hypotenzia (0,7%).

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov sa nepozorovali žiadne významné nové alebo neočakávané nežiaduce reakcie pri liečbe trojkombináciou v porovnaní so známymi účinkami zložiek v monoterapii alebo pri liečbe dvojkombináciou.

V kontrolovanej klinickej štúdii trvajúcej 8 týždňov boli pozorované zmeny laboratórnych parametrov pri kombinácii amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu len malé a v súlade s farmakologickým mechanizmom účinku látok použitých v monoterapii. Prítomnosť valsartanu v trojkombinácii oslabila hypokaliemický účinok hydrochlórtiazidu.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie, uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie, sa týkajú kombinácie amlodipínu/valsartanu/HCT a samostatne amlodipínu, valsartanu a HCT.

Veľmi časté:  $\geq 1/10$ ; časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ; menej časté:  $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ; zriedkavé:  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ; veľmi zriedkavé  $< 1/10\ 000$ , neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánového systému MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia			
		Amlodipín/valsartan/HCT	Amlodipín	Valsartan	HCT
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)	-	-	-	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Agranulocytóza, zlyhanie kostnej drene	-	-	-	Veľmi zriedkavé

	Znížený hemoglobín a hematokrit	-	-	Neznáme	-
	Hemolytická anémia	-	-	-	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia	-	Veľmi zriedkavé	-	Veľmi zriedkavé
	Neutropénia	-	-	Neznáme	-
	Trombocytopénia, niekedy s purpurou	-	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Zriedkavé
	Aplastická anémia	-	-	-	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	-	Veľmi zriedkavé	Neznáme	Veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Anorexia	Menej časté	-	-	-
	Hyperkalciémia	Menej časté	-	-	Zriedkavé
	Hyperglykémia	-	Veľmi zriedkavé	-	Zriedkavé
	Hyperlipidémia	Menej časté	-	-	-
	Hyperurikémia	Menej časté	-	-	Časté
	Hypochloremická alkalóza	-	-	-	Veľmi zriedkavé
	Hypokaliémia	Časté	-	-	Veľmi časté
	Hypomagneziémia	-	-	-	Časté
	Hyponatriémia	Menej časté	-	-	Časté
	Zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete	-	-	-	Zriedkavé
Psychické poruchy	Depresia		Menej časté	-	Zriedkavé
	Nespavosť/poruchy spánku	Menej časté	Menej časté	-	Zriedkavé
	Kolísanie nálady	-	Menej časté	-	-
	Zmätenosť	-	Zriedkavé	-	-
Poruchy nervového systému	Abnormálna koordinácia	Menej časté		-	-
	Závrat	Časté	Časté	-	Zriedkavé
	Posturálny závrat, závrat pri námahe	Menej časté	-	-	-
	Dysgeúzia	Menej časté	Menej časté	-	-
	Extrapiramídový syndróm	-	Neznáme	-	-
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	-	Zriedkavé
	Hypertónia	-	Veľmi zriedkavé	-	-
	Letargia	Menej časté		-	-
	Parestézia	Menej časté	Menej časté	-	Zriedkavé
	Periférna neuropatia, neuropatia	Menej časté	Veľmi zriedkavé	-	-
	Somnolencia	Menej časté	Časté	-	-
	Synkopa	Menej časté	Menej časté	-	-
	Tremor	-	Menej časté	-	-
Hypoestézia	-	Menej časté	-	-	
Poruchy oka	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	-	-	-	Neznáme

	Porucha videnia	-	Menej časté	-	-
	Zhoršenie videnia	Menej časté	Menej časté	-	Zriedkavé
	Choroidálna efúzia	-	-	-	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus	-	Menej časté	-	-
	Vertigo	Menej časté	-	Menej časté	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie		Časté	-	-
	Tachykardia	Menej časté	-	-	-
	Arytmie (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)	-	Veľmi zriedkavé	-	Zriedkavé
	Infarkt myokardu	-	Veľmi zriedkavé	-	-
Poruchy ciev	Sčervenenie	-	Časté	-	-
	Hypotenzia	Časté	Menej časté	-	-
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	-	-	Časté
	Flebitída, tromboflebitída	Menej časté	-	-	-
	Vaskulitída	-	Veľmi zriedkavé	Neznáme	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Menej časté	-
	Dyspnoe	Menej časté	Menej časté	-	-
	Respiračná tieseň, pľúcny edém, pneumonitída	-	-	-	Veľmi zriedkavé
	Rinitída	-	Menej časté	-	-
	Podráždenie hrdla	Menej časté	-	-	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Neprijemný pocit v bruchu, bolesť v hornej časti brucha	Menej časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
	Zapáchajúci dych	Menej časté	-	-	-
	Zmena vo vyprázdňovaní čriev	-	Menej časté	-	-
	Zápcha	-	-	-	Zriedkavé
	Znížená chuť do jedla	-	-	-	Časté
	Hnačka	Menej časté	Menej časté	-	Zriedkavé
	Sucho v ústach	Menej časté	Menej časté	-	-
	Dyspepsia	Časté	Menej časté	-	-
	Gastritída	-	Veľmi zriedkavé	-	-
	Hyperplázia ďasien	-	Veľmi zriedkavé	-	-
	Nauzea	Menej časté	Časté	-	Časté
	Pankreatitída	-	Veľmi zriedkavé	-	Veľmi zriedkavé
	Vracanie	Menej časté	Menej časté	-	Časté

Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálne výsledky testov funkcie pečene vrátane zvýšenia bilirubínu v krvi	-	Veľmi zriedkavé**	Neznáme	-
	Hepatitída	-	Veľmi zriedkavé	-	-
	Intrahepatálna cholestáza, ikterus	-	Veľmi zriedkavé	-	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Alopécia	-	Menej časté	-	-
	Angioedém	-	Veľmi zriedkavé	Neznáme	-
	Bulózna dermatitída	-	-	Neznáme	-
	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus	-	-	-	Veľmi zriedkavé
	Multiformný erytém	-	Veľmi zriedkavé	-	Neznáme
	Exantém	-	Menej časté	-	-
	Hyperhidróza	Menej časté	Menej časté	-	-
	Reakcia z fotosenzitivity *		Veľmi zriedkavé	-	Zriedkavé
	Pruritus	Menej časté	Menej časté	Neznáme	-
	Purpura	-	Menej časté	-	Zriedkavé
	Exantém	-	Menej časté	Neznáme	Časté
	Zmena farby kože	-	Menej časté	-	-
	Urtikária a iné formy exantému	-	Veľmi zriedkavé	-	Časté
	Nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza	-	Neznáme	-	Veľmi zriedkavé
	Exfoliatívna dermatitída	-	Veľmi zriedkavé	-	-
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	Veľmi zriedkavé	-	-
Quinckeho edém	-	Veľmi zriedkavé	-	-	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	-	Menej časté	-	-
	Bolesť chrbta	Menej časté	Menej časté	-	-
	Opuch kĺbov	Menej časté	-	-	-
	Svalové kŕče	Menej časté	Menej časté	-	Neznáme
	Svalová slabosť	Menej časté	-	-	-
	Myalgia	Menej časté	Menej časté	Neznáme	-
	Bolesť končatín	Menej časté	-	-	-
	Opuch členkov	-	Časté	-	-
Poruchy obličiek a močových ciest	Zvýšený kreatinín v krvi	Menej časté	-	Neznáme	-
	Porucha močenia	-	Menej časté	-	-
	Nyktúria	-	Menej časté	-	-
	Polakizúria	Časté	Menej časté	-	-

	Dysfunkcia obličiek	-	-	-	Neznáme
	Akútne zlyhanie obličiek	Menej časté	-	-	Neznáme
	Zlyhanie a porucha funkcie obličiek	-	-	Neznáme	Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Impotencia	Menej časté	Menej časté	-	Časté
	Gynekomastia	-	Menej časté	-	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Abázia, porucha chôdze	Menej časté	-	-	-
	Asténia	Menej časté	Menej časté	-	Neznáme
	Neprijemný pocit, celková nevoľnosť	Menej časté	Menej časté	-	-
	Únava	Časté	Časté	Menej časté	-
	Nekardiálna bolesť v hrudníku	Menej časté	Menej časté	-	-
	Edém	Časté	Časté	-	-
	Bolesť	-	Menej časté	-	-
	Pyrexia	-	-	-	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie hladiny lipidov	-	-	-	Veľmi časté
	Zvýšenie hladiny močovínového dusíka v krvi	Menej časté	-	-	-
	Zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi	Menej časté	-	-	-
	Glykozúria	-	-	-	Zriedkavé
	Znížená hladina draslíka v krvi	Menej časté	-	-	-
	Zvýšená hladina draslíka v krvi	-	-	Neznáme	-
	Zvýšenie telesnej hmotnosti	Menej časté	Menej časté	-	-
	Zníženie telesnej hmotnosti	-	Menej časté	-	-

\* Pozri časť 4.4 Fotosenzitivita

\*\* Najčastejšie charakteru cholestázy

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi hydrochlórtiazidom a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Symptómy



S predávkovaním amlodipínom/valsartanom/hydrochlórtiazidom nie sú skúsenosti. Hlavným príznakom predávkovania valsartanom je pravdepodobne výrazná hypotenzia so závratmi. Predávkovanie amlodipínu môže mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a prípadne reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a potenciálne dlhodobá systémová hypotenzia vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

## Liečba

### Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním amlodipínom/valsartanom/hydrochlórtiazidom vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú liečbu, vrátane častého monitorovania funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia končatín a sledovania objemu cirkulujúcich tekutín a vylučovania moču. Pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku môže pomôcť vazokonstrikčná látka za predpokladu, že jej podanie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie glukonátu vápenatého môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády vápnikových kanálov.

### Amlodipín

Ak k požitiu lieku došlo nedávno, možno zvážiť vyvolanie vracania alebo výplach žalúdka. Ukázalo sa, že podanie aktívneho uhlia zdravým dobrovoľníkom ihneď alebo do dvoch hodín od požitia amlodipínu významne znížilo jeho absorpciu.

Odstránenie amlodipínu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

### Valsartan

Odstránenie valsartanu hemodialýzou nie je pravdepodobné.

### Hydrochlórtiazid

Predávkovanie hydrochlórtiazidom sa spája s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a s hypovolémiou, ktoré sú dôsledkom nadmernej diurézy. Najčastejšími príznakmi a prejavmi predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojenej so súbežným podávaním digitálistových glykozidov alebo niektorých antiarytmík.

Miera odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou sa nestanovila.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: liečivá s účinkom na systém renínu-angiotenzínu, antagonisty angiotenzínu II, iné kombinácie, ATC kód: C09DX01.

#### Mechanizmus účinku

Asbima HCT kombinuje tri antihypertenzívne zlúčeniny s komplementárnymi mechanizmami znižovania krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do triedy antagonistov kalcia a valsartan do triedy antagonistov angiotenzínu II a hydrochlórtiazid patrí do triedy tiazidových diuretík. Kombinácia týchto látok má aditívny antihypertenzívny účinok.

### Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid sa skúmal v dvojito slepej štúdii kontrolovanej účinným liekom u pacientov s hypertenziou. Celkovo 2 271 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou (priemerná východisková hodnota systolického/diastolického krvného tlaku bola 170/107 mmHg)

dostávalo liečbu amlodipínom/valsartanom/hydrochlórtiazidom 10 mg/320 mg/25 mg, valsartanom/hydrochlórtiazidom 320 mg/25 mg, amlodipínom/valsartanom 10 mg/320 mg alebo hydrochlórtiazidom/amlodipínom 25 mg/10 mg. Na začiatku štúdie pacienti dostávali nižšie dávky ich liečebnej kombinácie a na plnú terapeutickú dávku boli titrovaní do 2. týždňa.

V 8. týždni bol priemerný pokles systolického/diastolického krvného tlaku 39,7/24,7 mmHg pri amlodipíne/valsartane/hydrochlórtiazide, 32,0/19,7 mmHg pri valsartane/hydrochlórtiazide, 33,5/21,5 mmHg pri amlodipíne/valsartane a 31,5/19,5 mmHg pri amlodipíne/hydrochlórtiazide. Liečba trojkombináciou bola štatisticky lepšia ako liečba ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií vzhľadom na zníženie diastolického a systolického krvného tlaku. Pokles systolického/diastolického krvného tlaku pri amlodipíne/valsartane/hydrochlórtiazide bol o 7,6/5,0 mmHg väčší ako pri valsartane/hydrochlórtiazide, o 6,2/3,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/valsartane a o 8,2/5,3 mmHg väčší ako pri amlodipíne/hydrochlórtiazide. Plný hypotenzívny účinok sa dosiahol po 2 týždňoch užívania ich maximálnej dávky amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu. U štatisticky vyššieho podielu pacientov sa dosiahol zníženie krvného tlaku (<140/90 mmHg) pri amlodipíne/valsartane/hydrochlórtiazide (71%) v porovnaní s liečbou ktoroukoľvek z troch dvojkombinácií (45-54%) ( $p < 0,0001$ ).

V podskupine 283 pacientov zameranej na ambulantné monitorovanie krvného tlaku sa pozoroval klinicky a štatisticky lepší pokles 24-hodinového systolického a diastolického krvného tlaku pri trojkombinácii v porovnaní s valsartanom/hydrochlórtiazidom, valsartanom/amlodipínom a hydrochlórtiazidom/amlodipínom.

### Amlodipín

#### Mechanizmus účinku

Zložka amlodipínu v Asbime HCT inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku.

#### Farmakodynamické účinky

Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta. Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprievádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie ani plazmatických hladín katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bezo zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia  $dP/dt$  alebo koncového objemu v ľavej komore alebo koncového diastolického tlaku. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súbežne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoatriálneho uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Amlodipín sa skúmal u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky potvrdenou ischemickou chorobou srdca.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlórťalidónom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením do klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5%), diabetu 2. typu (36,1%), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6%), hypertrofie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9%), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9%).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórťalidóne: pomer rizika (RR) 0,98, 95% IS (0,90-1,07), p=0,65. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhávania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlórťalidónu (10,2% oproti 7,7%, RR 1,38, 95% IS [1,25-1,52], p<0,001). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórťalidóne: RR 0,96, 95% IS [0,89-1,02], p=0,20.

#### Valsartan

##### Mechanizmus účinku

Valsartan je perorálne aktívny, účinný a špecifický antagonist receptorov angiotenzínu II. Účinkuje selektívne na receptor podtypu AT1, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Podávanie valsartanu pacientom s hypertenziou vyvoláva pokles krvného tlaku bez ovplyvnenia tepovej frekvencie.

U väčšiny pacientov po podaní jednorazovej perorálnej dávky nastupuje antihypertenzívny účinok v priebehu 2 hodín a maximálny pokles krvného tlaku sa dosiahne počas 4-6 hodín. Antihypertenzívny účinok pretrváva 24 hodín po podaní. Pri opakovanom podávaní maximálne zníženie krvného tlaku pri akejkoľvek dávke sa spravidla dosiahne v priebehu 2-4 týždňov.

#### Hydrochlórtiazid

##### Mechanizmus účinku

Miesto účinku tiazidových diuretík je primárne v distálnom stočenom tubule obličiek. Ukázalo sa, že v kôre obličiek sa vyskytuje vysokoafinitný receptor ako primárne väzbové miesto pre pôsobenie tiazidových diuretík a inhibíciu transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Tiazidy účinkujú prostredníctvom inhibície symportéra Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>, možno kompetíciou o miesto Cl<sup>-</sup>, čím ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne

rovnakom rozsahu, a týmto diuretickým účinkom nepriamo znižujú objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej aktivity renínu, sekrécie aldosterónu a strát draslíka močom, aj znížením draslíka v sére.

#### Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi hydrochlórtiazidom a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok hydrochlórtiazidu ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upraveným pomerom šanci (odds ratio, OR) 1,29 (95 % IS: 1,23–1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68–4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením hydrochlórtiazidu: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upraveným OR 2,1 (95 % IS: 1,7–2,6), ktorý sa zvýšil na OR 3,9 (3,0–4,9) pre používanie vysokých dávok ( $\sim 25\,000$  mg) a OR 7,7 (5,7–10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ( $\sim 100\,000$  mg) (pozri aj časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s amlodipínom/valsartanom/hydrochlórtiazidom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre esenciálnu hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

#### Iné:

##### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] a VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a ARB.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a ARB. Inhibítory ACE a ARB sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou (pozri časť 4.4).

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo ARB u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Linearita

Amlodipín, valsartan a hydrochlórtiazid vykazujú lineárnu farmakokinetiku.

### Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

Po perorálnom podaní amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu zdravým dospelým osobám sa dosiahnu maximálne plazmatické koncentrácie amlodipínu za 6-8 hodín, valsartanu za 3 hodiny a hydrochlórtiazidu za 2 hodiny. Rýchlosť a rozsah absorpcie amlodipínu, valsartanu a hydrochlórtiazidu z Asbimy HCT sú rovnaké ako pri podávaní v osobitných liekoch.

#### Amlodipín

##### Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa vypočítala medzi 64% a 80%. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

##### Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že približne 97,5% cirkulujúceho liečiva sa viaže na bielkoviny plazmy.

##### Biotransformácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90%) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity.

##### Eliminácia

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne hladiny v plazme sa dosiahnu po kontinuálnom podávaní za 7-8 dní. Močom sa vylúči 10% pôvodného amlodipínu a 60% jeho metabolitov.

#### Valsartan

##### Absorpcia

Po perorálnom podaní samotného valsartanu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 2-4 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť je 23%. Jedlo znižuje expozíciu valsartanu (stanovené ako AUC) asi o 40% a maximálnu plazmatickú koncentráciu ( $C_{max}$ ) asi o 50%, aj keď asi po 8 hodinách od podania sú koncentrácie valsartanu v plazme podobné v skupinách, ktoré ho užili buď s jedlom, alebo nalačno. Tento pokles AUC však nesprievádza klinicky významné zníženie terapeutického účinku, a preto sa valsartan môže užívať buď s jedlom, alebo bez jedla.

##### Distribúcia

Rovnovážny distribučný objem valsartanu po intravenóznom podaní je asi 17 litrov, čo naznačuje, že valsartan sa extenzívne nedistribuuje do tkanív. Valsartan sa vo vysokej miere viaže na bielkoviny séra (94-97%), prevažne na sérový albumín.

##### Biotransformácia

Valsartan sa netransformuje vo veľkom rozsahu, pretože iba asi 20% dávky sa objavuje ako metabolity. V plazme bol v nízkych koncentráciách zistený hydroxymetabolit (menej ako 10% AUC valsartanu). Tento metabolit je farmakologicky neaktívny.

##### Eliminácia

Valsartan vykazuje multiexponenciálnu kinetiku rozkladu ( $t_{1/2\alpha} < 1$  hod a  $t_{1/2\beta}$  asi 9 hod). Valsartan sa primárne eliminuje stolicou (asi 83% dávky) a močom (asi 13% dávky), prevažne ako nezmenené liečivo. Po intravenóznom podaní plazmatický klírens valsartanu je asi 2 l/hod a jeho renálny klírens 0,62 l/hod (asi 30% celkového klírnsu). Polčas valsartanu je 6 hodín.

#### Hydrochlórtiazid

##### Absorpcia

Absorpcia hydrochlórtiazidu po perorálnom podaní je rýchla ( $T_{max}$  približne 2 hodiny). V terapeutickom rozmedzí je vzostup priemernej AUC lineárny a úmerný dávke.

Vplyv jedla na absorpciu hydrochlórtiazidu má, pokiaľ vôbec, malú klinickú významnosť. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlórtiazidu po perorálnom podaní je 70%.

#### Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlórtiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70%), hlavne na sérový albumín. Hydrochlórtiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch v hladine približne 3-krát vyššej ako v plazme.

#### Biotransformácia

Hydrochlórtiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina.

#### Eliminácia

Hydrochlórtiazid sa eliminuje z plazmy s priemerným polčasom 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Po opakovanom podávaní hydrochlórtiazidu sa kinetika nemení a akumulácia je minimálna, keď sa podáva raz denne. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči ako nezmenená látka močom. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Pediatrickí pacienti (vo veku menej ako 18 rokov)

Nie sú dostupné farmakokinetické údaje u pediatrickej populácie.

##### Starší pacienti (vo veku 65 rokov alebo viac)

Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u mladých a starších pacientov. U starších pacientov klírens amlodipínu má tendenciu klesať, čo spôsobuje zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie polčasu eliminácie. Priemerná systémová AUC valsartanu je o 70% vyššia u starších ako u mladých ľudí, preto je pri zvyšovaní dávkovania potrebná opatrnosť.

Systémová expozícia valsartanu je mierne zvýšená u starších pacientov v porovnaní s mladšími, ale neprekázalo sa, že by to bolo klinicky významné.

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórtiazidu je znížený u zdravých aj hypertenzných starších osôb v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi.

Keďže tieto tri zložky tolerujú rovnako dobre mladší aj starší pacienti, odporúčajú sa normálne dávkovacie režimy (pozri časť 4.2).

##### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetiku amlodipínu porucha funkcie obličiek významne neovplyvňuje. Podľa očakávania pri zlúčenine, ktorej renálny klírens predstavuje iba 30% celkového plazmatického klírnsu, sa nepozorovala žiadna korelácia medzi funkciou obličiek a systémovou expozíciou valsartanu.

Pacienti s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek môžu preto dostať obvyklú začiatocnú dávku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlórtiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 3-násobné zvýšenie AUC hydrochlórtiazidu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo 8-násobné zvýšenie AUC. Asbima HCT je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, anúriou alebo u dialyzovaných pacientov (pozri časť 4.3).

##### Porucha funkcie pečene

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60%. V priemere je u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým chronickým ochorením pečene expozícia (stanovená hodnotami AUC) valsartanu dvojnásobná v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (so zodpovedajúcim vekom, pohlavím a telesnou hmotnosťou). Pre valsartanovú zložku je Asbima HCT kontraindikovaná u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Amlodipín/valsartan/hydrochlórtiazid

V rôznych predklinických štúdiách bezpečnosti amlodipínu, valsartanu, hydrochlórtiazidu, valsartanu/hydrochlórtiazidu, amlodipínu/valsartanu a amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu vykonaných na viacerých živočíšnych druhoch sa nepreukázala systémová ani cieľová orgánová toxicita, ktorá by nepriaznivo ovplyvnila vývoj amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu pre klinické použitie u ľudí.

Predklinické štúdie bezpečnosti trvajúce do 13 týždňov sa vykonali s amlodipínom/valsartanom/hydrochlórtiazidom na potkanoch. Kombinácia viedla k očakávanému poklesu erytrocytovej masy (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu a retikulocytov), vzostupu močoviny v sére, vzostupu kreatinínu v sére, zvýšeniu draslíka v sére, k juxtaglomerulárnej (JG) hyperplázii v obličke a fokálnym eróziám v žľazovom žalúdku potkanov. Všetky tieto zmeny boli reverzibilné po 4-týždňovom období zotavenia a boli považované za vystupňované farmakologické účinky.

Kombinácia amlodipínu/valsartanu/hydrochlórtiazidu sa netestovala na genotoxicitu alebo karcinogenitu, pretože nebol žiaden dôkaz o akejkolvek interakcii medzi týmito látkami, ktoré sú už dlhý čas na trhu. Amlodipín, valsartan a hydrochlórtiazid však boli samostatne testované na genotoxicitu a karcinogenitu s negatívnymi výsledkami.

#### Amlodipín

##### Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

##### Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu). V inej štúdii s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínom-bezylátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertoliho buniek.

##### Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej\* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

\* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

### Valsartan

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Maternálne toxické dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) počas posledných dní gestácie a laktácie viedli u potomkov k nižšiemu prežívaniu, nižšiemu prírastku hmotnosti a oneskorenému vývoju (oddelenie vonkajšej chrupavkovej časti ucha a otvorenie ušného kanála) (pozri časť 4.6). Tieto dávky u potkanov (600 mg/kg/deň) sú približne 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m<sup>2</sup> (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

V predklinických štúdiách bezpečnosti vyvolali vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg telesnej hmotnosti) u potkanov zníženie parametrov krvných buniek (erytrocytov, hemoglobínu, hematokritu) a dokázané zmeny renálnej hemodynamiky (mierne zvýšenie dusíka močoviny v krvi a hyperpláziu obličkových tubulov a bazofiliu u samcov). Tieto dávky u potkanov (200 až 600 mg/kg/deň) sú približne 6- až 18-krát vyššie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí na mg/m<sup>2</sup> (výpočty predpokladajú perorálnu dávku 320 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg).

Pri porovnateľných dávkach u opíc kozmáčov boli zmeny podobné, hoci závažnejšie, najmä v obličkách, kde sa vyvinuli do nefropatie, vrátane zvýšeného dusíka močoviny a kreatinínu v krvi.

U oboch druhov sa pozorovala aj hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Za príčinu všetkých zmien sa považoval farmakologický účinok valsartanu, ktorý zvlášť u kozmáčov vyvoláva dlhodobú hypotenziu. Vzhľadom na terapeutické dávky valsartanu u ľudí sa nezdá, že by hypertrofia obličkových juxtaglomerulárnych buniek bola významná.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická  
krospovidón  
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý  
stearát horečnatý

#### Obal tablety

##### Asbima HCT 5 mg/ 160 mg/ 12,5 mg:

hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol/polyetylén glykol (E1521), mastenec (E553b)

##### Asbima HCT 10 mg/ 160 mg/ 12,5 mg:

hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol/polyetylén glykol (E1521), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), mastenec (E553b)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

24 mesiacov



#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

*Pre PVC/PVDC/hliníkové blistre*

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Blistre uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

*Pre PVC/PCTFE/ hliníkové blistre*

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajúte v blistroch na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

*Pre hliníkovo/ hliníkové blistre*

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie; uchovávajúte v blistroch na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/PVDC/hliníkové blistre, PVC/PCTFE/hliníkové blistre a hliníkovo/hliníkové blistre.

Veľkosti balenia:

Asbima HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg:

- 14 filmom obalených tabliet
- 28 filmom obalených tabliet
- 30 filmom obalených tabliet
- 90 filmom obalených tabliet
- 98 filmom obalených tabliet

Asbima HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg:

- 28 filmom obalených tabliet
- 30 filmom obalených tabliet
- 90 filmom obalených tabliet
- 98 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Česká republika

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Asbima HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg : 58/0004/21-S

Asbima HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg : 58/0006/21-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22.01.2021

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2021