

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bevacomb 5 mg/80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Bevacomb 5 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

Bevacomb 10 mg/160 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Bevacomb 5 mg/80 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 80 mg valsartaania.

Yksi Bevacomb 5 mg/160 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

Yksi Bevacomb 10 mg/160 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg amlodipiinia (amlodipiinibesilaattina) ja 160 mg valsartaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg/80 mg

Keltainen, 8 mm:n pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”I” ja vastakkaiselle puolelle ”LD”.

5 mg/160 mg

Keltainen 13,5 x 7 mm:n soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”2” ja vastakkaiselle puolelle ”LD”.

10 mg/160 mg

Valkoinen, 13,5 x 7 mm:n soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”3” ja vastakkaiselle puolelle ”LD”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon.

Bevacomb on tarkoitettu sellaisten aikuisten hoitoon, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan amlodipiinilla tai valsartaanilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelua Bevacomb-annos on yksi tabletti vuorokaudessa.

Bevacomb 5 mg/80 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 5 mg:lla amlodipiinia tai 80 mg:lla valsartaania.

Bevacomb 5 mg/160 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 5 mg:lla amlodipiinia tai 160 mg:lla valsartaania.

Bevacomb 10 mg/160 mg -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden verenpaine ei laske riittävästi yksinomaan 10 mg:lla amlodipiinia tai 160 mg:lla valsartaania.

Bevacomb voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Yksilöllisen annoksen titrausta erillisillä lääkeaineilla (ts. amlodipiinilla ja valsartaanilla) suositellaan, ennen kuin siirrytään kiinteään yhdistelmäannokseen. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään yhdistelmäannokseen voidaan harkita silloin, kun se on hoidon kannalta tarkoituksenmukaista.

Eri tableteissa/kapseleissa valsartaania ja amlodipiinia saavat potilaat voivat hoidon helpottamiseksi siirtyä käyttämään sitä Bevacomb-valmistetta, jossa on sama yhdistelmäannos.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kliinistä tutkimustietoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta suositellaan kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Bevacomb on kontraindisoitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa (ks. kohta 4.3).

Varovaisuutta on noudatettava, kun Bevacombia annetaan potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa tai sappiteiden obstruktiivisia tiloja (ks. kohta 4.4). Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia. Amlodipiinin annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Kun sopivien maksan vajaatoimintaa sairastavien verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa amlodipiini- tai Bevacomb-valmisteeseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiiniannosta monoterapiana tai vastaavasti amlodipiinikomponenttina tulee käyttää.

#### *Iäkkäät henkilöt (65-vuotiaat tai vanhemmat)*

Nostettaessa iäkkäiden potilaiden annosta tulee noudattaa varovaisuutta. Kun sopivien iäkkäiden verenpainepotilaiden (ks. kohta 4.1) hoito ollaan vaihtamassa amlodipiini- tai Bevacomb-valmisteeseen, pienintä saatavilla olevaa amlodipiiniannosta monoterapiana tai vastaavasti amlodipiinikomponenttina tulee käyttää.

#### *Pediatriiset potilaat*

Bevacombin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Bevacomb suositellaan otettavaksi pienen vesimäärän kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, dihydropyridiinijohdannaisille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta, sappikiirrosi tai kolestaasi.
- Bevacomb-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Vaikea hypotensio.

- Sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki).
- Sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia ja vaikea-asteinen aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

##### Raskaus

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

##### Natriumin puute ja/tai nestehukka

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa liian alhaista verenpainetta todettiin 0,4 prosentilla potilaista, joiden komplisoitumatonta hypertensiota hoidettiin Bevacombilla. Symptomaattista hypotensiota voi esiintyä potilailla, joilla on aktivoitunut reniini-angiotensiinijärjestelmä (esim. nestehukasta ja/tai natriumin puutteesta kärsivät potilaat, jotka saavat suuria diureettiannoksia), ja jotka saavat angiotensiinireseptorin salpaajia. Tällöin suositellaan tilan korjaamista ennen Bevacombin antamista tai tarkkaa seuranta hoidon alkuvaiheessa.

Jos Bevacomb-hoidon aikana ilmenee hypotensiota, potilas on laitettava selälleen ja tarvittaessa annettava hänelle laskimoon normaalia suolaliuosta. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verenpaine on taas vakaa.

##### Hyperkalemia

Samanaikaisen kaliumlisän, kaliumia säästävien diureettien, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden elimistön kaliumpitoisuutta suurentavien lääkkeiden (hepariini jne.) käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, ja potilaiden kaliumpitoisuutta tulee tarkkailla säännöllisesti.

##### Munuaisvaltimoiden ahtauma

Bevacombia tulisi käyttää varoen hypertension hoitoon potilailla, joilla on toispuoleinen tai kummankin tai ainoan munuaisen munuaisvaltimon ahtauma, sillä veren urea- ja seerumin kreatiinipitoisuus saattavat kohota näillä potilailla.

##### Munuaisensiirto

Toistaiseksi ei ole kokemusta Bevacombin turvallisesta käytöstä äskettäin munuaissiirteeseen saaneilla potilailla.

##### Maksan vajaatoiminta

Valsartaani eliminoiduu pääasiallisesti muuttumattomana sapen kautta. Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) lisääntyy potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, kun Bevacombia annetaan lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville tai sappiteiden tukoksista kärsiville potilaille.

Suurin suositeltu valsartaaniannos on 80 mg lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla ei ole kolestaasia.

### Munuaisten vajaatoiminta

Bevacomb-annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (GFR > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sairastaville potilaille. Kalium- ja kreatiniinitasojen seuranta suositellaan kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

### Primaari hyperaldosteronismi

Primaarista hyperaldosteronismia sairastavia potilaita ei tule hoitaa valsartaanilla, joka on angiotensiini II -reseptorin salpaaja, koska perussairaus vaikuttaa heidän reniini-angiotensiinijärjestelmäänsä.

### Angioedeema

Valsartaanilla hoidetuilla potilailla on raportoitu angioedeemaa, kurkunpään ja äänihuulten alueen turvotus mukaan lukien, johon on liittynyt hengitysteiden ahtautumista ja/tai kasvojen, huulten, nielun ja/tai kielen turvotusta. Joillakin näistä potilaista oli ollut angioedeema aikaisemmin muiden lääkkeiden, mukaan lukien ACE:n estäjien, yhteydessä. Bevacomb-hoito tulee välittömästi lopettaa potilailla, joille kehittyi angioedeema eikä sitä tule aloittaa uudestaan.

### Sydämen vajaatoiminta/postinfarktioireyhtymä

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän inhibition seurauksena munuaisten toimintamuutoksia voidaan ennakoida niille alttiilla potilailla. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joiden munuaistoiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toiminnasta, ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt oliguriaa ja/tai progressiivista atsotemiaa ja (harvoin) akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja/tai kuolema. Vastaavia tapauksia on raportoitu valsartaanilla. Sydämen vajaatoiminta- tai postinfarktioireyhtymästä kärsivien potilaiden arvioinnin tulisi aina sisältää munuaistoiminnan kartoitus.

Pitkäaikaisessa lumekontrolloidussa amlodipiinitutkimuksessa (PRAISE-2) potilaat, jotka sairastivat NYHA-luokitusten III ja IV mukaista sydämen vajaatoimintaa, jonka syy ei ollut iskeeminen, amlodipiini yhdistettiin lisääntyneisiin ilmoituksiin keuhkoödeemasta, vaikka merkittävää eroa sydämen vajaatoiminnan pahenemisen ilmaantumisessa ei havaittu lumelääkkeeseen verrattuna.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia, amlodipiini mukaan lukien, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

### Aortta- ja mitraaliläppästennoosi

Kuten kaikkia verisuonia laajentavia lääkeaineita käytettäessä, erityistä varovaisuutta tulee noudattaa hoidettaessa potilaita, joilla on mitraalistennoosi tai merkittävä, mutta ei vaikea-asteinen, aortan ahtauma.

### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa, ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Bevacombia ei ole tutkittu muissa potilasryhmissä kuin verenpainepotilailla.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Yhdistelmään liittyvät yleiset yhteisvaikutukset

Bevacombin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

### Huomioitava samanaikaisessa käytössä

#### *Muut verenpainelääkkeet*

Yleisesti käytetyt verenpainelääkkeet (esim. alfasalpaajat, diureetit) ja muut lääkkeet, jotka voivat aiheuttaa verenpainetta alentavia hättävää vaikutuksia (esim. trisykliset masennuslääkkeet, hyvänlaatuisen eturauhasen liikakasvun hoitoon käytetyt alfasalpaajat) voivat lisätä yhdistelmän verenpainetta alentavaa vaikutusta.

### Amlodipiiniin liittyvät yhteisvaikutukset

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

##### *Greippi tai greippimehu*

Amlodipiinin antoa greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, koska sen biologinen hyötyosuus voi suurentua joillakin potilailla aiheuttaen verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumisen.

#### Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

##### *CYP3A4:n estäjät*

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

##### *CYP3A4:n indusoijat (antikonvulsantit [esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, fosfenytoiini, primidoni], rifampisiini, mäkikuisma)*

Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Veren takrolimuuspitoisuus saattaa suurentua, kun takrolimuusia käytetään yhdessä amlodipiinin kanssa. Jos takrolimuusia käyttävälle potilaalle annetaan amlodipiinia, potilaan veren takrolimuuspitoisuutta on seurattava ja takrolimuusiannosta säädettävä tarvittaessa, jotta takrolimuusin toksisuus vältetään.

Klaritromysiini on CYP3A4:n estäjä. Hypotension riski saattaa lisääntyä, jos potilas saa klaritromysiiniä yhdessä amlodipiinin kanssa. Potilaiden tarkkaa seuranta suositellaan, kun amlodipiinia annetaan yhdessä klaritromysiinin kanssa.

##### *Simvastatiini*

Toistuvan amlodipiini 10 mg -annoksen yhteiskäyttö simvastatiinin 80 mg:n kanssa johti 77 % suurempaan simvastatiinialtistukseen verrattuna pelkkään simvastatiinihoitoon. Simvastatiinin päivittäisannos suositellaan rajoitettavaksi 20 mg:aan amlodipiinia käyttävillä potilailla.

##### *Dantroleeni (infuusio)*

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

### Huomioitava samanaikaisessa käytössä

#### *Muut*

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin eikä siklosporiinin farmakokinetiikkaan.

### Valsartaaniin liittyvät yhteisvaikutukset

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

##### *Litium*

Ohimenevää seerumin litiumpitoisuuksien nousua ja toksisuutta on raportoitu annosteltaessa litiumia samanaikaisesti angiotensiinikonvertaasin estäjien tai angiotensiini II -reseptorin salpaajien, mukaan lukien valsartaanin, kanssa. Seerumin litiumtasojen huolellinen seuranta on tästä syystä suositeltavaa litiumin samanaikaisessa annostelussa. Mikäli käytössä on myös diureetti, litiumtoksisuuden riski oletettavasti kasvaa entisestään käytettäessä Bevacombia.

*Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisä, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut aineet, jotka voivat nostaa kaliumarvoja*

Jos potilaalle määrätään kaliumarvoihin vaikuttavaa lääkettä valsartaanin kanssa, plasman kaliumarvojen seuranta suositellaan.

#### Varovaisuutta noudatettava samanaikaisessa käytössä

*Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAIDit), mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja ei-selektiiviset steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet*

Kun angiotensiini II -reseptorin salpaajia annetaan yhtä aikaa steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa, niiden verenpainetta alentava vaikutus voi heiketä. Lisäksi angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa heikentää munuaistoimintaa ja nostaa seerumin kaliumarvoja. Sen vuoksi munuaistoiminnan seuranta hoidon alussa suositellaan samoin kuin potilaan riittävää nesteytystä.

*Sisäänottokuljettajaproteiinin (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin (ritonaviiri) estäjät*

Ihmisen maksakudoksella tehdyt *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että valsartaani on maksan sisäänottokuljettajaproteiinin OATP1B1:n ja maksan effluksikuljettajaproteiinin MRP2:n substraatti. Sisäänottokuljettajaproteiinin estäjien (rifampisiini, siklosporiini) tai effluksikuljettajaproteiinin estäjien (ritonaviiri) yhteiskäyttö saattaa suurentaa valsartaanin systeemistä altistusta.

*RAA-järjestelmän kaksoisesto angiotensiini II -reseptorin salpaajilla, ACE:n estäjillä tai aliskireenillä*

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy häiritsevien vaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

#### *Muut*

Valsartaanimonoterapiassa kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu seuraavien aineiden kanssa: simetidiini, varfariini, furosemidi, digoksiini, atenololi, indometasiini, hydroklooritiatsidi, amlodipiini, glibenklamidi.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

#### *Amlodipiini*

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu. Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

#### *Valsartaani*

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

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

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

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta.

Koska ei ole olemassa tietoa valsartaanin käytöstä imetyksen aikana, Bevacomb-valmisteeseen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

### Hedelmällisyys

Bevacombilla ei ole suoritettu kliinisiä hedelmällisyystutkimuksia.

#### *Valsartaani*

Valsartaanilla ei esiintynyt haitallisia vaikutuksia uros- ja naarasrottien lisääntymiskykyyn suun kautta annetuilla annoksilla 200 mg/kg/vrk saakka. Tämä annos on kuusinkertainen ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/m<sup>2</sup>) nähden (laskelmat perustuvat 60 kg:n painoiselle potilaalle suun kautta annettavaan annokseen 320 mg/vrk).



## Amlodipiini

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

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Bevacombia käyttävien potilaiden on ajettaessa tai koneita käytettäessä otettava huomioon, että valmiste voi joskus aiheuttaa heitehuimausta tai väsymystä.

Amlodipiinilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiinia käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt.

### 4.8 Haittavaikutukset

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Bevacombin turvallisuutta on selvitetty viidessä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa 5 175 potilaalla, joista 2 613 sai valsartaani–amlodipiini-yhdistelmähoitoa. Näissä tutkimuksissa yleisimmin ilmaantuneet haittavaikutukset tai merkittävimmät tai vakavimmat haittavaikutukset olivat: nasofaryngiitti, influenssa, yliherkkyys, päänsärky, pyörtyminen, ortostaattinen hypotensio, turvotus, kuoppaturvotus (pitting-edeema), kasvojen turvotus, perifeerinen edeema, uupumus, punoitus, voimattomuus ja kuumat aallot.

#### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Haittavaikutukset on lueteltu esiintyvyyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| MedDRA:n mukainen elinjärjestelmäluokka | Haittavaikutus  | Esiintyvyys       |                   |             |
|---|---|-------------------|-------------------|-------------|
|   |   | Bevacomb          | Amlodipiini       | Valsartaani |
| Infektiot                               | Nasofaryngiitti                                       | Yleinen           | --                | --          |
|   | Influenssa  | Yleinen           | --                | --          |
| Veri ja imukudos                        | Hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin pieneneminen | --                | --                | Tuntematon  |
|   | Leukopenia  | --                | Hyvin harvinainen | --          |
|   | Neutropenia   | --                | --                | Tuntematon  |
|   | Trombosytopenia, johon joskus liittyy purppuraa       | --                | Hyvin harvinainen | Tuntematon  |
| Immuunijärjestelmä                      | Yliherkkyys   | Harvinainen       | Hyvin harvinainen | Tuntematon  |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus           | Ruokahaluttomuus                                      | Melko harvinainen | --                | --          |
|   | Hyperkalsemia   | Melko harvinainen | --                | --          |
|   | Hyperglykemia   | --                | Hyvin harvinainen | --          |
|   | Hyperlipidemia  | Melko harvinainen | --                | --          |

| MedDRA:n mukainen elinjärjestelmäluokka | Haittavaikutus                      | Esiintyvyys       |                   |                   |
|---|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|   |                                     | Bevacomb          | Amlodipiini       | Valsartaani       |
|   | Hyperurikemia                       | Melko harvinainen | --                | --                |
|   | Hypokalemia                         | Yleinen           | --                | --                |
|   | Hyponatremia                        | Melko harvinainen | --                | --                |
| Psykkiset häiriöt                       | Masentuneisuus                      | --                | Melko harvinainen | --                |
|   | Ahdistuneisuus                      | Harvinainen       | --                | --                |
|   | Unettomuus/unihäiriöt               | --                | Melko harvinainen | --                |
|   | Mielialan vaihtelut                 | --                | Melko harvinainen | --                |
|   | Sekavuus                            | --                | Harvinainen       | --                |
| Hermosto                                | Koordinaatiokyvyn poikkeavuudet     | Melko harvinainen | --                | --                |
|   | Heitehuimaus                        | Melko harvinainen | Yleinen           | --                |
|   | Asentoon liittyvä heitehuimaus      | Melko harvinainen | --                | --                |
|   | Makuhäiriö                          | --                | Melko harvinainen | --                |
|   | Ekstrapyramidaalioireyhtymä         | --                | Tuntematon        | --                |
|   | Päänsärky                           | Yleinen           | Yleinen           | --                |
|   | Hypertonia                          | --                | Hyvin harvinainen | --                |
|   | Parestesiat                         | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --                |
|   | Perifeerinen neuropatia, neuropatia | --                | Hyvin harvinainen | --                |
|   | Uneliaisuus                         | Melko harvinainen | Yleinen           | --                |
|   | Pyörtyminen                         | --                | Melko harvinainen | --                |
|   | Vapina                              | --                | Melko harvinainen | --                |
|   | Hypestesia                          | --                | Melko harvinainen | --                |
| Silmät                                  | Näköhäiriöt                         | Harvinainen       | Melko harvinainen | --                |
|   | Näön heikkeneminen                  | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --                |
| Kuulo ja tasapainoelin                  | Tinnitus                            | Harvinainen       | Melko harvinainen | --                |
|   | Kiertohuimaus                       | Melko harvinainen | --                | Melko harvinainen |
| Sydän                                   | Sydämentykytys                      | Melko harvinainen | Yleinen           | --                |
|   | Pyörtyminen                         | Harvinainen       | --                | --                |

| MedDRA:n mukainen elinjärjestelmäluokka  | Haittavaikutus   | Esiintyvyys       |                    |                   |
|--|--|-------------------|--------------------|-------------------|
|  |  | Bevacomb          | Amlodipiini        | Valsartaani       |
|  | Takykardia   | Melko harvinainen | --                 | --                |
|  | Sydämen rytmihäiriöt (kuten bradykardia, kammioperäinen takykardia ja eteisvärinä)     | --                | Hyvin harvinainen  | --                |
|  | Sydäninfarkti  | --                | Hyvin harvinainen  | --                |
| Verisuonisto                             | Punoitus   | --                | Yleinen            | --                |
|  | Hypotensio   | Harvinainen       | Melko harvinainen  | --                |
|  | Ortostaattinen hypotensio  | Melko harvinainen | --                 | --                |
|  | Verisuonitulehdus  | --                | Hyvin harvinainen  | Tuntematon        |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yskä   | Melko harvinainen | Hyvin harvinainen  | Melko harvinainen |
|  | Hengenahdistus   | --                | Melko harvinainen  | --                |
|  | Nielun ja kurkunpään kipu  | Melko harvinainen | --                 | --                |
|  | Nuha   | --                | Melko harvinainen  | --                |
| Ruoansulatuselimistö                     | Epämiellyttävä tunne vatsassa, ylävatsakipu  | Melko harvinainen | Yleinen            | Melko harvinainen |
|  | Suolentoiminnan muutokset  | --                | Melko harvinainen  | --                |
|  | Ummetus  | Melko harvinainen | --                 | --                |
|  | Ripuli   | Melko harvinainen | Melko harvinainen  | --                |
|  | Suun kuivuminen  | Melko harvinainen | Melko harvinainen  | --                |
|  | Dyspepsia  | --                | Melko harvinainen  | --                |
|  | Mahatulehdus   | --                | Hyvin harvinainen  | --                |
|  | Ienten liikakasvu  | --                | Hyvin harvinainen  | --                |
|  | Pahoinvointi   | Melko harvinainen | Yleinen            | --                |
|  | Haimatulehdus  | --                | Hyvin harvinainen  | --                |
|  | Oksentelu  | --                | Melko harvinainen  | --                |
| Maksa ja sappi                           | Maksan toimintakokeen poikkeavuudet, myös seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen | --                | Hyvin harvinainen* | Tuntematon        |

| MedDRA:n mukainen elinjärjestelmäluokka | Haittavaikutus                        | Esiintyvyys       |                   |             |
|---|---------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|
|   |                                       | Bevacomb          | Amlodipiini       | Valsartaani |
|   | Hepatiitti                            | --                | Hyvin harvinainen | --          |
|   | Intrahepaattinen kolestaasi, ikterus  | --                | Hyvin harvinainen | --          |
| Iho ja ihonalainen kudos                | Alopesia                              | --                | Melko harvinainen | --          |
|   | Angioedeema                           | --                | Hyvin harvinainen | Tuntematon  |
|   | Rakkulaihottuma                       | --                | --                | Tuntematon  |
|   | Eryteema                              | Melko harvinainen | --                | --          |
|   | Erythema multiforme                   | --                | Hyvin harvinainen | --          |
|   | Eksanteema                            | Harvinainen       | Melko harvinainen | --          |
|   | Liikahikoilu                          | Harvinainen       | Melko harvinainen | --          |
|   | Valoyliherkkyysoireyhtymät            | --                | Melko harvinainen | --          |
|   | Kutina                                | Harvinainen       | Melko harvinainen | Tuntematon  |
|   | Purppura                              | --                | Melko harvinainen | --          |
|   | Ihottuma                              | Melko harvinainen | Melko harvinainen | Tuntematon  |
|   | Ihon värimuutos                       | --                | Melko harvinainen | --          |
|   | Nokkosihottuma ja muut ihottumamuodot | --                | Hyvin harvinainen | --          |
|   | Eksfoliatiiivinen dermatiitti         | --                | Hyvin harvinainen | --          |
|   | Stevens–Johnsonin oireyhtymä          | --                | Hyvin harvinainen | --          |
|   | Quincken edeema                       | --                | Hyvin harvinainen | --          |
|   | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi    | --                | Tuntematon        | --          |
| Luusto, lihakset ja sidekudos           | Nivelkipu                             | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --          |
|   | Selkäkipu                             | Melko harvinainen | Melko harvinainen | --          |
|   | Nivelturvotus                         | Melko harvinainen | --                | --          |
|   | Lihaskouristukset                     | Harvinainen       | Melko harvinainen | --          |
|   | Lihassärky                            | --                | Melko harvinainen | Tuntematon  |
|   | Nilkkojen turvotus                    | --                | Yleinen           | --          |

| MedDRA:n mukainen elinjärjestelmäluokka       | Haittavaikutus                                      | Esiintyvyys |                   |                   |
|---|---|-------------|-------------------|-------------------|
|   |   | Bevacomb    | Amlodipiini       | Valsartaani       |
|   | Painon tunne  | Harvinainen | --                | --                |
| Munuaiset ja virtsatie                        | Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen           | --          | --                | Tuntematon        |
|   | Virtsaamishäiriöt                                   | --          | Melko harvinainen | --                |
|   | Tihentynyt virtsaamistarve yöllä                    | --          | Melko harvinainen | --                |
|   | Tiheävirtsaus                                       | Harvinainen | Melko harvinainen | --                |
|   | Runsasvirtsaus                                      | Harvinainen | --                | --                |
|   | Munuaisten vajaatoiminta ja toiminnan heikkeneminen | --          | --                | Tuntematon        |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     | Impotenssi  | --          | Melko harvinainen | --                |
|   | Erektiohäiriö                                       | Harvinainen | --                | --                |
|   | Gynekomastia  | --          | Melko harvinainen | --                |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Astenia   | Yleinen     | Melko harvinainen | --                |
|   | Epämiehyttävä olo, huonovointisuus                  | --          | Melko harvinainen | --                |
|   | Uupumus   | Yleinen     | Yleinen           | Melko harvinainen |
|   | Kasvojen turvotus                                   | Yleinen     | --                | --                |
|   | Ohimenevä punoitus, kuumat aallot                   | Yleinen     | --                | --                |
|   | Muu kuin sydänperäinen rintakipu                    | --          | Melko harvinainen | --                |
|   | Turvotus  | Yleinen     | Yleinen           | --                |
|   | Perifeerinen turvotus                               | Yleinen     | --                | --                |
|   | Kipu  | --          | Melko harvinainen | --                |
| Kuoppaturvotus                                | Yleinen   | --          | --                |                   |
| Tutkimukset                                   | Veren kaliumpitoisuuden suureneminen                | --          | --                | Tuntematon        |
|   | Painon nousu  | --          | Melko harvinainen | --                |
|   | Painon lasku  | --          | Melko harvinainen | --                |

\* Viittaa useimmiten kolestaasiin

#### Lisätietoja yhdistelmästä

Amlodipiinin tunnettua haittavaikutusta, perifeeristä edeemaa, havaittiin yleensä harvemmin potilailla, jotka saivat amlodipiini-valsartaaniyhdistelmää kuin niillä potilailla, jotka saivat ainoastaan amlodipiinia. Kaksoissokkoutetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa perifeerisen edeman ilmaantuvuus eri annoksilla on kuvattu seuraavassa taulukossa:

| % potilaista, joilla oli perifeeristä edeemaa |     | Valsartaani (mg) |     |     |     |     |
|---|-----|------------------|-----|-----|-----|-----|
|   |     | 0                | 40  | 80  | 160 | 320 |
| <b>Amlodipiini (mg)</b>                       | 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 |

Perifeerisen edeeman keskimääräinen ilmaantuvuus painotettuna tasaisesti kaikkien annosten kesken oli amlodipiini-valsartaaniyhdistelmällä 5,1 %.

#### Lisätietoa yhdistelmän lääkaineista

Aiemmin yhdistelmän jommastakummasta lääkaineesta (amlodipiinista tai valsartaanista) raportoidut haittavaikutukset voivat olla myös Bevacombin mahdollisia haittavaikutuksia, vaikka niitä ei olisi havaittu kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

#### Amlodipiini

##### *Yleiset*

Uneliaisuus, heitehuimaus, sydämentykytys, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus.

##### *Melko harvinaiset*

Unettomuus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistuneisuus), masennus, vapina, makuaiistin muutokset, pyörtyminen, hypestesia, näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia), tinnitus, hypotensio, hengenahdistus, nuha, oksentelu, dyspesia, alopesia, purppura, ihon värimuutos, lisääntynyt hikoilu, kutina, eksanteema, lihaskipu, lihaskrampit, kipu, virtsaamishäiriöt, tihentynyt virtsaamistarve, impotenssi, gynekomastia, rintakipu, huonovointisuus, painon nousu, painon lasku.

##### *Harvinaiset*

Sekavuus.

##### *Hyvin harvinaiset*

Leukopenia, trombosytopenia, allergiset reaktiot, hyperglykemia, lisääntynyt lihasjännitys, perifeerinen neuropatia, sydäninfarkti, rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä), verisuonitulehdus, haimatulehdus, gastriitti, ienhyperplasia, maksatulehdus, keltaisuus, kohonneet maksaentsyymiarvot\*, angioedeema, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys.

\* viittaa useimmiten kolestaasiin

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

#### Valsartaani

##### *Tuntematon*

Hemoglobiinin lasku, hematokriitin lasku, neutropenia, trombosytopenia, seerumin kaliumarvojen nousu, maksa-arvojen kohoaminen, mukaan lukien seerumin bilirubiini, munuaisten vajaatoiminta ja munuaistoiminnan heikkeneminen, seerumin kreatiniinin nousu, angioedeema, lihaskipu, vaskuliitti, yliherkkyys, mukaan lukien seerumitauti.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Bevacombin yliannostuksesta ei ole kokemuksia. Valsartaanin yliannostuksen yleisin oire on mahdollisesti korostunut hypotensio, johon liittyy heitehuimausta. Amlodipiinin yliannostus voi johtaa perifeeristen verisuonten liialliseen laajenemiseen ja mahdollisesti reflektoriseen takykardiaan. Joissakin tapauksissa on raportoitu tuntuva ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota, josta on saattanut olla seurauksena jopa fataali sokki.

### Hoito

Jos tabletti on juuri otettu, oksennuttamista tai vatsahuuhtelua voidaan harkita. On osoitettu, että aktiivihillen antaminen terveille vapaaehtoisille kahden tunnin kuluessa amlodipiinitabletin ottamisen jälkeen hidastaa merkittävästi amlodipiinin imeytymistä. Bevacomb-yliannoksen aiheuttama kliinisesti merkittävä hypotensio vaatii aktiivista kardiovaskulaarista hoitoa, mukaan lukien tiheä sydän- ja hengitystoimintojen tarkkailu, raajojen nostaminen koholle sekä verenkierron nestemäärän ja erittyvän virtsamäärän seuranta. Verisuonia supistava lääkeaine voi olla avuksi verisuonitonuksen ja verenpaineen palauttamisessa entiselleen, jos sen käytölle ei ole esteitä. Laskimoon annettu kalsiumglukonaatti voi auttaa hoidettaessa kalsiuminestäjien vaikutuksia.

Valsartaani ja amlodipiini eivät todennäköisesti eliminoidu hemodialyysissä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet; angiotensiini II -reseptorin salpaajat, yhdistelmävalmisteet; angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09DB01

Bevacombissa on yhdistettynä kaksi verenpainetta alentavaa yhdistettä, joiden toisiaan täydentävät mekanismit auttavat hallitsemaan essentiaalista verenpainetta: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjien ja valsartaani angiotensiini II -reseptorin salpaajien lääkeryhmään. Näiden aineiden yhdistelmä lisää antihypertensiivistä vaikutusta ja laskee verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponenteista yksinään.

### Amlodipiini/valsartaani

Amlodipiinin ja valsartaanin yhdistelmällä aikaansaadaan annosriippuvainen ja additiivinen verenpainetta alentava vaikutus koko terapeuttisella annosalueella. Kerta-annoksen verenpainetta alentavan vaikutuksen on todettu kestävän 24 tunnin ajan.

### *Plasebokontrolloidut kliiniset tutkimukset*

Yli 1 400 verenpainepotilasta sai Bevacombia kerran vuorokaudessa kahdessa plasebokontrolloidussa tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui aikuisia, joilla oli lievä tai kohtalainen komplisoitumaton essentiaalinen verenpainetauti (keskimääräinen diastolinen verenpaine istuen  $\geq 95$  ja  $< 110$  mmHg). Tutkimuksiin ei osallistunut potilaita, joilla oli suuria kardiovaskulaarisia riskejä – sydämen vajaatoiminta, tyypin I diabetes tai huonossa hoitotasapainossa oleva tyypin II diabetes sekä sydäninfarkti tai aivohalvaus edellisen vuoden aikana.

*Aktiivikontrolloidut tutkimukset potilailla, jotka eivät saaneet hoitovastetta monoterapialla*  
Satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva rinnakkaisryhmillä tehty monikeskuskaksoissokkotutkimus osoitti, että jos potilaan verenpainetta ei saatu perusjaksolla hallintaan valsartaaniannoksella 160 mg, verenpaine normalisoitui (tutkimuksen lopussa diastolinen verenpaine istuen < 90 mmHg) 75 % :lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg ja 62 % :lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 5 mg/160 mg verrattuna 53 % :iin pelkästään 160 mg:n valsartaaniannosten käyttöä jatkaneen ryhmän potilaista. 10 mg:n ja 5 mg:n amlodipiiniannoksien lisääminen laski systolista/diastolista verenpainetta 6,0/4,8 mmHg ja 3,9/2,9 mmHg enemmän kuin pelkkä 160 mg valsartaania.

Satunnaistettu, vaikuttavaan lääkeaineeseen vertaileva rinnakkaisryhmillä tehty monikeskuskaksoissokkotutkimus osoitti, että jos potilaan verenpainetta ei saatu perusjaksolla riittävästi hallintaan amlodipiiniannoksella 10 mg, verenpaine normalisoitui (tutkimuksen lopussa diastolinen verenpaine istuen < 90 mmHg) 78 % :lla potilaista yhdistelmällä amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg verrattuna 67 % :iin pelkästään 10 mg:n amlodipiiniannosten käyttöä jatkaneen ryhmän potilaista. 160 mg:n valsartaaniannoksen lisääminen laski systolista/diastolista verenpainetta 2,9/2,1 mmHg enemmän kuin pelkkä 10 mg amlodipiinia.

Bevacombia tutkittiin myös vaikuttavaan lääkeaineeseen vertailevassa 130 hypertensiopotilaan tutkimuksessa, jossa potilaiden keskimääräinen diastolinen verenpaine istuessa mitattuna oli  $\geq 110$  ja < 120 mmHg. Tutkimuksessa (lähtötason verenpaine 171/113 mmHg) Bevacomb-annos 5 mg/160 mg titrattuna annokseen 10 mg/160 mg laski verenpainetta istuma-asennossa 36/29 mmHg, kun taas lisinopriili/hydroklooritiatsidiannos 10 mg/12,5 mg titrattuna annokseen 20 mg/12,5 mg laski verenpainetta 32/28 mmHg.

Kahdessa pitkäaikaisessa seurantatutkimuksessa Bevacombin teho säilyi yli vuoden ajan. Bevacomb-hoidon äkilliseen keskeyttämiseen ei ole liittynyt nopeaa verenpaineen nousua.

Ikä, sukupuoli, rotu tai painoindeksi ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, < 30 kg/m<sup>2</sup>) eivät vaikuttaneet Bevacomb-vasteeseen.

Bevacombia ei ole tutkittu muissa potilasryhmissä kuin verenpainepotilailla. Valsartaania on tutkittu sydäninfarktin ja sydämen vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla. Amlodipiinia on tutkittu kroonista stabiilia rasisurintakipua, vasospastista rintakipua ja angiografisesti todennettua sepelvaltimotautia sairastaneilla potilailla.

### Amlodipiini

Bevacombin amlodipiinikomponentti estää kalsiumioneja läpäisemästä sydämen ja verisuoniston sileän lihaskudoksen kalvoa. Amlodipiinin antihypertensiivinen mekanismi perustuu sen verisuonten sileää lihaskudosta relaksoivaan vaikutukseen, mikä vähentää ääreissuonten vastusta ja verenpainetta. Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että amlodipiini sitoutuu sekä paikkoihin, joissa on dihydropyridiiniä, että paikkoihin, joissa sitä ei ole. Sydänlihaksen ja verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyky riippuu solunulkoisten kalsiumionien siirtymisestä soluihin erityisten ionikanavien läpi.

Amlodipiinin hoitoannos laajentaa hypertensiopotilaiden verisuonia, mikä alentaa verenpainetta sekä makuu- että seisoma-asennossa. Pitkäaikaisen käytön aiheuttama verenpaineen aleneminen ei muuta merkittävästi sydämen lyöntitiheyttä eikä plasman katekoliamiinitasoa.

Plasmapitoisuudet korreloivat vaikutuksen kanssa sekä nuorilla että iäkkäillä potilailla.

Hypertensiopotilailla, joilla on normaali munuaistoiminta, amlodipiinin terapeutiset annokset vähensivät munuaisten verisuonten vastusta ja lisäsivät glomerulusten suodatusnopeutta ja munuaisten plasmavirtausta vaikuttamatta suodattumisfraktioon tai valkuaisvirtaisuuteen.



Kuten muillakin kalsiuminestäjillä, myös amlodipiinilla hoidetuilla potilailla, joilla on normaali kammion toiminta, sydämen toiminnan hemodynaamiset mittaukset levossa ja rasituksessa (tai tahdistuksessa) ovat yleensä osoittaneet pientä sydänindeksin nousua ilman mainittavia vaikutuksia dP/dt-arvoihin tai vasemman kammion loppudistoliseen paineeseen tai volyymiin. Hemodynaamisissa tutkimuksissa amlodipiini ei ole vaikuttanut negatiivisesti lihassupistuksen voimaan, kun sitä on annettu terapeuttisina annoksina hyväkuntoisille eläimille ja ihmisille, ihmisille jopa samaan aikaan beetasalpaajien kanssa.

Amlodipiini ei muuta hyväkuntoisten eläinten eikä ihmisten sinussolmukkeeseen toimintoja eikä eteis-kammiojohtumista. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa amlodipiinia annettiin yhdessä beetasalpaajien kanssa angina pectoris- tai verenpainepotilaille, ei havaittu EKG-muutoksia.

#### *Hypertensiiviset potilaat*

Uudempien hoitovaihtoehtojen, eli 2,5–10 mg/vrk amlodipiinin (kalsiumkanavan salpaaja) sekä 10–40 mg/vrk lisinopriilin (ACE:n estäjä), vertailemiseksi tiatsididiureetti klooritalidoniin (12,5–25 mg/vrk) ensilinjan hoitona lievän tai keskivaikean hypertension hoidossa tehtiin satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu sairastuvuus- ja kuolleisuustutkimus ”Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT).

Yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiaasta verenpainepotilasta satunnaistettiin, ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuoden ajan. Näillä potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin lisäriskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kuukautta ennen tutkimukseen ottoa) tai jokin toinen ateroskleroottinen kardiovaskulaarisairaus (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabetes (36,1 %), HDL-kolesteroli < 35 mg/dl tai < 0,906 mmol/l (11,6 %), EKG:n tai kaikukuvauksen avulla todettu vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai edelleen jatkuva tupakointi (21,9 %).

Tutkimuksen ensisijaisena päätemuuttujana oli sepelvaltimotautikuolemien ja ei-fataalien sydäninfarktien yhdistelmä. Ensisijaisessa päätemuuttujassa ei ollut merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä: riskisuhde (RR) oli 0,98; 95 %:n luottamusväli 0,90–1,07 ja  $p = 0,65$ . Sekundaaristen päätemuuttujien osalta sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (yhdistetyn kardiovaskulaarisen päätemuuttujan osatekijä) oli merkittävästi suurempaa amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs 7,7 %,  $RR = 1,38$ ; 95 %:n luottamusväli 1,25–1,52 ja  $p < 0,001$ ). Kokonaiskuolleisuudessa ei kuitenkaan todettu merkittävää eroa amlodipiini- ja klooritalidonipohjaisen hoidon välillä;  $RR = 0,96$ ; 95 %:n luottamusväli 0,89–1,02,  $p = 0,20$ .

#### Valsartaani

Valsartaani on suun kautta annettaessa aktiivinen, tehokas ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin salpaaja. Se salpaa selektiivisesti tyypin AT<sub>1</sub>-reseptoria, jonka kautta välittyy angiotensiini II:n tunnetut vaikutukset. Valsartaanin aiheuttamasta AT<sub>1</sub>-reseptorin salpauksesta johtuva plasman angiotensiini II -pitoisuuksien suureneminen saattaa stimuloida salpaamatonta AT<sub>2</sub>-reseptoria, mikä näyttää toimivan AT<sub>1</sub>-reseptorin välittämän vaikutuksen vastavaikuttajana. Valsartaani ei ole AT<sub>1</sub>-reseptorin osittainen agonisti, ja valsartaanilla on paljon suurempi (noin 20 000-kertainen) affiniteetti AT<sub>1</sub>-reseptoriin kuin AT<sub>2</sub>-reseptoriin.

Valsartaani ei estä ACE:tä eli kininaasi II:ta, joka muuttaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi ja hajottaa bradykiniiniä. Koska se ei vaikuta ACE:hen eikä vahvasta bradykiniiniä tai substanssi-P:tä, angiotensiini II -reseptorin salpaajat eivät todennäköisesti aiheuta yskää. Kliinisissä tutkimuksissa valsartaania verrattiin ACE:n estäjään, ja kuivan yskän ilmaantuvuus oli merkittävästi ( $p < 0,05$ ) vähäisempää valsartaania saaneilla potilailla kuin ACE:n estäjää saaneilla potilailla (2,6 % vs 7,9 %). Kliinisessä tutkimuksessa potilaille, joilla oli ollut kuivaa yskää ACE:n estäjähoidon aikana, valsartaaniryhmän koehenkilöistä 19,5 % ja tiatsididiureettiryhmän koehenkilöistä 19,0 % koki yskää, kun taas ACE:n estäjää saaneessa ryhmässä yskää esiintyi 68,5 %:lla ( $p < 0,05$ ). Valsartaani ei sitoudu eikä salpaa muita hormonireseptoreita eikä ionikanavia, joiden tiedetään olevan tärkeitä kardiovaskulaarisen säätelyn kannalta.

Valsartaani laskee hypertensiopotilaiden verenpainetta vaikuttamatta pulssitasoon.

Suurimmalla osalla potilaista yksi suun kautta otettu annos laskee verenpainetta kahden tunnin kuluessa, ja alhaisimmat verenpaine-arvot saavutetaan 4–6 tunnin kuluessa. Verenpainetta alentava vaikutus kestää > 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Toistuvassa käytössä maksimaalinen verenpainetta laskeva teho saavutetaan yleensä 2–4 viikon kuluessa millä tahansa annoksella, ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon ajan. Valsartaanin käytön äkillinen lopettaminen ei ole aiheuttanut rebound-hypertensiota eikä muita kliinisiä haittatapahtumia.

#### Muuta: Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Lineaarisuus

Amlodipiinilla ja valsartaanilla on lineaarinen farmakokineetiikka.

### Amlodipiini/Valsartaani

Suun kautta otetun Bevacomb-annoksen jälkeen plasman huippupitoisuudet saavutetaan 3 (valsartaani) ja 6–8 (amlodipiini) tunnin kuluessa. Bevacombin imeytymisen nopeus ja laajuus vastaavat hyötyosuutta silloin, kun amlodipiini ja valsartaani annostellaan erillisinä tabletteina.

### Amlodipiini

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otettujen terapeuttisten amlodipiiniannosten jälkeen amlodipiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6–12 tunnin kuluttua. Absoluuttisen hyötyosuuden on laskettu olevan 64–80 %. Ruuan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

### *Jakautuminen*

Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -amlodipiinitutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta lääkkeestä sitoutuu plasman proteiineihin.

### *Biotransformaatio*

Amlodipiini metaboloituu suurelta osin (noin 90-prosenttisesti) maksassa inaktiivisiksi metaboliiteiksi.

### *Eliminaatio*

Amlodipiini eliminoituu plasmasta kaksivaiheisesti, ja sen terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 30–50 tuntia. Vakaan tilan plasmapitoisuudet saavutetaan 7–8 vuorokauden jatkuvan käytön jälkeen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliiteina.

### Valsartaani

#### *Imeytyminen*

Suun kautta otetun valsartaaniannoksen jälkeen valsartaanin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnin kuluessa. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on 23 %. Ruoka vähentää valsartaanialtistusta (mitattuna AUC:llä) noin 40 % ja huippupitoisuuksia plasmassa ( $C_{max}$ ) noin 50 %, vaikka 8 tuntia annoksen jälkeen ruokaa nauttineen ja paastonneen ryhmän valsartaanipitoisuudet ovat samanlaisia. AUC:n vähenemiseen ei kuitenkaan liity kliinisesti merkitsevää hoitotehon heikkenemistä, ja valsartaania voidaan sen vuoksi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa.

### *Jakautuminen*

Valsartaanin vakaan tilan jakautumistilavuus laskimoannon jälkeen on noin 17 litraa, mikä tarkoittaa sitä, ettei valsartaani jakaudu laajalti kudoksiin. Valsartaani sitoutuu voimakkaasti seerumin proteiineihin (94–97 %), pääasiassa seerumin albumiiniin.

### *Biotransformaatio*

Valsartaani ei metaboloitu suuressa määrin, koska vain noin 20 % annoksesta havaitaan metaboliiteina. Hydroksimetaboliittia, joka on farmakologisesti inaktiivinen, on löydetty plasmasta alhaisina pitoisuuksina (alle 10 % valsartaanin AUC:stä).

### *Eliminaatio*

Valsartaanilla on multiekspontiaalinen hajoamiskinetiikka ( $t_{1/2\alpha} < 1$  h ja  $t_{1/2\beta}$  noin 9 h). Valsartaani eliminoituu pääasiallisesti muuttumattomana ensisijaisesti ulosteeseen (noin 83 % annoksesta) ja virtsaan (noin 13 % annoksesta). Laskimoon annetun valsartaanin plasmapuhdistuma on noin 2 l/h ja munuaispuhdistuma 0,62 l/h (noin 30 % kokonaispuhdistumasta). Valsartaanin puoliintumisaika on kuusi tuntia.

### Erikoisryhmät

#### *Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)*

Lapsipotilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

#### *Iäkkäät (65-vuotiaat tai vanhemmat)*

Plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluu sama aika nuorilla ja iäkkäillä potilailla. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma näyttää heikkenevän, mikä nostaa käyrän alapuolisen alueen (AUC) arvoja ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa. Valsartaanin systeeminen AUC-keskiarvo on iäkkäillä 70 % suurempi kuin nuorilla, minkä vuoksi annosta nostettaessa on noudatettava varovaisuutta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Kuten voidaan odottaa yhdisteeltä, jossa munuaispuhdistuman osuus on vain 30 % plasman kokonaispuhdistumasta, munuaistoiminnan ja systeemisen valsartaanialtistuksen välillä ei ole korrelaatiota.

### Maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, minkä vuoksi AUC lisääntyy noin 40–60 %. Lievää tai kohtalaista kroonista maksasairautta sairastavien potilaiden valsartaanialtistus (mitattuna AUC-arvoilla) on keskimäärin kaksi kertaa suurempi kuin terveillä vapaaehtoisilla (iän, sukupuolen ja painon suhteen samanlaisilla verrokeilla). Maksan vajaatoimintapotilailla on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### *Amlodipiini/Valsartaani*

Eläinkokeissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia, joilla voi olla kliinistä merkitystä: Rauhasmahan kudospatologisia tulehdusoireita havaittiin urosrotilla altistuksella, joka oli noin 1,9-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen ja 2,6-kertainen 10 mg:n amlodipiinihoitoannokseen verrattuna. Suuremmalla altistuksella sekä naaras- että urosrotilla näkyi mahan limakalvon haavaumia ja syöpymistä. Samanlaisia muutoksia havaittiin yksinomaan valsartaania käyttäneessä ryhmässä (altistus 8,5–11-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden).

Lisääntynyttä ja pahentunutta munuaistiehyeen basofiliaa/hyalinisaatiota, laajentumista ja lieriöitä, kuten myös solunvälisten lymfosyyttien tulehduksia ja valtimon keskiosan liikakasvua havaittiin, kun altistus oli 8–13-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen ja 7–8-kertainen 10 mg:n amlodipiinihoitoannokseen nähden. Samanlaisia muutoksia havaittiin myös yksinomaan valsartaania saaneiden ryhmässä (altistus 8,5–11-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden).

Rotilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystutkimuksessa havaittiin virtsanjohtimien laajentumista, rintalastan epämuodostumia ja luutumattomia etukäpälän sormijäseniä, kun altistus oli noin 12-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannoksiin ja 10-kertainen 10 mg:n amlodipiinihoitoannoksiin nähden. Laajentuneita virtsanjohtimia löydettiin myös pelkästään valsartaania käyttäneiden ryhmästä (altistus 12-kertainen 160 mg:n valsartaanihoitoannokseen nähden). Tässä tutkimuksessa havaittiin vain pieniä merkkejä emoon kohdistuneesta toksisuudesta (paino putosi jonkin verran). Kehitysvaikutuksia ei ollut havaittavissa (perusteena AUC) hoitoaltistukseen nähden kolminkertaisia (valsartaani) ja nelinkertaisia (amlodipiini) altistuksia käytettäessä.

Yksittäisten lääkeaineiden ei havaittu aiheuttavan mutageenisuutta, klastogeenisuutta eikä karsinogeenisuutta.

### *Amlodipiini*

#### Lisääntymistoksisuus

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

#### Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8\* kertaa ihmiselle suositeltu kehon pinta-alaan perustuva [mg/m<sup>2</sup>] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisen kehon pinta-alaan (mg/m<sup>2</sup>) perustuvaan annokseen, todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatiidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

### Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksina, joiden laskettiin vastaavan 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk vuorokausiannostaso, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen\* suurimpaan suositeltuun kehon pinta-alaan perustuvaan [mg/m<sup>2</sup>] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

\*perustuu potilaan painoon 50 kg

### *Valsartaani*

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotalla emolle toksiset annokset (600 mg/kg/vrk) tiineyden viimeisten päivien ja imetyksen aikana johtivat poikasten eloonjäämisprosentin pienenemiseen, poikasten painon nousun vähenemiseen ja niiden kehityksen (ulkokorvien ja korvakäytävän aukeaminen) viivästymiseen (ks. kohta 4.6). Nämä rotalle annetut annokset (600 mg/kg/vrk) ovat mg/m<sup>2</sup>-vertailussa noin 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Ei-kliinisissä turvallisuustutkimuksissa suuret valsartaaniannokset (200–600 mg/kg) johtivat rotilla veren punasoluarvojen (punasolut, hemoglobiini, hematokriitti) pienenemiseen ja munuaisten hemodynamiikassa havaittaviin muutoksiin (hieman suurentunut veren ureatyyppipitoisuus, urosten munuaistubulusten hyperplasia ja basofilia). Nämä rotalle annetut annokset (200–600 mg/kg/vrk) ovat mg/m<sup>2</sup>-vertailussa noin 6 ja 18 kertaa ihmisen suurimpien suositusannosten suuruisia (laskelmissa oletetaan, että annos on 320 mg/vrk suun kautta ja potilaan paino 60 kg).

Marmoseteilla todettiin vertailukelpoisilla annoksilla samankaltaisia, joskin vaikeampia muutoksia etenkin munuaisissa, joissa muutokset johtivat nefropatiaan, mukaan lukien veren urea- ja kreatiniiniarvojen suurenemiseen.

Molemmilla lajeilla todettiin myös munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa. Kaikkien muutosten katsottiin johtuvan valsartaanin farmakologisista vaikutuksista, sillä lääke aiheuttaa etenkin marmoseteilla pitkittynyttä hypotensiota. Ihmisen terapeuttisia valsartaaniannoksia käytettäessä munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiolla ei nähtävästi ole lainkaan merkitystä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletitydin:

Selluloosa, mikrokiteinen

Povidoni (K-29/32)

Kroskarmelloosinatrium

Talkki

Magnesiumstearaatti

Päälyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli

*Vain 5 mg/80 mg ja 5 mg/160 mg tabletit:*  
Rautaoksidi, keltainen (E 172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC/PVDC-AL-läpipainopakkaukset

Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 tai 280 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavikurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg/ 80 mg: 33085  
5 mg/ 160 mg: 33086  
10 mg/ 160 mg: 33087

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. maaliskuuta 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.8.2018