

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bevacomb, 5 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Bevacomb, 10 mg/160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg/160 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.
10 mg/160 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina) ja 160 mg valsartaani.
INN. *Amlodipinum, Valsartanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

5 mg/160 mg

Kollased 13,5 mm pikkused ja 7 mm laiused ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „2“ ja teisel küljel „LD“.

10 mg/160 mg

Valged 13,5 mm pikkused ja 7 mm laiused ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pime trükk „3“ ja teisel küljel „LD“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel, kellel amlodipiini või valsartaani monoteeraapia ei taga piisavat vererõhu langust.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Bevacomb'i soovitatav annus on üks tablett ööpäevas.

Bevacomb 5 mg/160 mg võib manustada patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust 5 mg amlodipiini või 160 mg valsartaani eraldi kasutamisel.

Bevacomb 10 mg/160 mg võib manustada patsientidele, kellel ei ole saavutatud piisavat vererõhu langust 10 mg amlodipiini või 160 mg valsartaani eraldi kasutamisel või Bevacomb 5 mg/160 mg kasutamisel.

Bevacomb'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Enne fikseeritud annuse kombinatsiooni kasutuselevõtmist on soovitatav üksikkomponentide (st amlodipiini ja valsartaani) annused individuaalselt tiitrida. Kui see on kliiniliselt otstarbekas, võib kaaluda vahetut üleminekut monoteeraapialt fikseeritud kombinatsiooni kasutamisele.

Ravi mugavuse tagamiseks võib patsiendid, kes saavad valsartaani ja amlodipiini eraldi tablettide/kapslitena, üle viia samades annustes toimeaineid sisaldava Bevacomb'i kasutamisele.

Neerukahjustus

Puuduvad kliinilised andmed raske neerukahjustusega patsientide kohta. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka neerukahjustustega patsientidel on soovitatav jälgida kaaliumi ja kreatiniini taset.

Maksakahjustus

Bevacomb on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Bevacomb'i manustamisel maksakahjustuse või sapiteede obstruktsiooniga patsientidele (vt lõik 4.4) tuleb rakendada ettevaatust. Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele ei ole amlodipiini annustamissoovitusi kindlaks määratud. Maksakahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel (vt lõik 4.1) tuleb ravi amlodipiiniga või Bevacomb'iga alustada vastavalt amlodipiini monoterapia või amlodipiini komponendi väikseima võimaliku annusega.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Eakatel patsientidel on annuste suurendamisel vajalik ettevaatus. Eakatel hüpertensiivsetel patsientidel (vt lõik 4.1) tuleb ravi amlodipiiniga või Bevacomb'iga alustada vastavalt amlodipiini monoterapia või amlodipiini komponendi väikseima võimaliku annusega.

Lapsed

Bevacomb'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Bevacomb'i soovitatakse võtta koos vähese koguse veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske maksakahjustus, biliaarne tsirroos või kolestaas.
- Bevacomb'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega patsientidel ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (kaasa arvatud kardiogeenne šokk).
- Südame vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia ja raske aordi stenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi korral ei ole tõestatud.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega (AIIRA) ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AIIRAGA ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRAGA otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsiendid

Platseebokontrolliga uuringutes täheldati ülemäärast vererõhu langust 0,4% Bevacomb-ravi saanud

tüsistumata hüpertensiooniga patsientidest. Aktiveeritud reniin-angiotensiini süsteemiga patsientidel (nt diureetikumi suuri annuseid saavatel naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel), kes saavad angiotensiini retseptorite blokaatoreid, võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Soovitatav on selle seisundi korrigeerimine enne Bevacomb'i manustamist või hoolikas meditsiiniline jälgimine ravi alustamise ajal.

Kui Bevacomb'i kasutamisel tekib hüpotensioon, tuleb patsient panna lamavasse asendisse ja vajadusel manustada intravenoossel infusioonil füsioloogilist lahust. Ravi võib pärast vererõhu stabiliseerimist jätkata.

Hüperkaleemia

Kaaliumipreparaatide, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või kaaliumisisaldust suurendava võivate ravimite (hepariin jt) kasutamisel koos Bevacomb'iga tuleb olla ettevaatlik ning jälgida tihti kaaliumi taset.

Neeruarteri stenoos

Bevacomb'i tuleb kasutada ettevaatusega hüpertensiooni raviks ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel, sest sellistel patsientidel võib suureneva vere urea- ja seerumi kreatiniinisaldus.

Neerusiirdamine

Seni puuduvad kogemused, mis kinnitaksid amlodipiini/valsartaani kasutamise ohutust hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

Maksakahjustus

Valsartaan eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovitatavaid annuseid ei ole kindlaks määratud. Bevacomb'i manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustuse või sapiteede obstruktsiooniga patsientidele tuleb rakendada erilist ettevaatust.

Ilma kolestaasita kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel on valsartaani maksimaalne soovitatav annus 80 mg.

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidel ei ole vaja Bevacomb'i annust kohandada. Mõõduka neerukahjustustega patsientidel on soovitatav jälgida kaaliumi ja kreatiniini taset.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi ravida angiotensiin II antagonist valsartaaniga, kuna nendel patsientidel mõjutab põhihaigus reniin-angiotensiini süsteemi.

Angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on teatatud angioödeemist, sealhulgas kõri ja häälepaelte turset, mis põhjustab hingamisteede takistust ja/või näo, huulte, kurgu ja/või keele turset. Mõnedel neist patsientidest oli eelnevalt esinenud angioödeem teiste ravimitega, sealhulgas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega. Patsientidel, kellel tekib angioödeem, tuleb Bevacomb'i kasutamine koheselt lõpetada ja seda ei tohi uuesti manustada.

Südamepuudulikkus/müokardiinfarktjärgne seisund

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel võivad tundlikel inimestel tekkida neerufunktsiooni muutused. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest, on ravi AKE inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistidega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemia ning (harva) ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Sarnastest tagajärgedest on teatatud valsartaani puhul. Südamepuudulikkusega või müokardiinfarktjärgsetel patsientidel peab alati hindama neerufunktsiooni.

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus (PRAISE-2), mis hindas amlodipiini kasutamist mitteisheemilise etioloogiaga NYHA (*New York Heart Association Classification*, New Yorgi Südameassotsiatsiooni klassifikatsiooni järgi) III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravis, seostati amlodipiini kopsuturse esinemissageduse suurenemisega vaatamata sellele, et amlodipiini ja platseebo võrdlemisel ei esinenud olulist erinevust südamepuudulikkuse süvenemise sageduses.

Kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini tuleb südame paispuudulikkusega patsientidel kasutada ettevaatusega, kuna need võivad suurendada edasiste kardiovaskulaarsete sündmuste riski ja suremust.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos

Nagu ka kõigi teiste vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema mitraalklapi stenoosiga või märkimisväärse, kuid mitte kõrgema astme aordistenoosiga patsientide ravimisel.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, AIIRade või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei ole soovitatav RAASi kahekordselt blokeerida, kasutades kombinatsiooni AKE inhibiitorite, AIIRade või aliskireeniga (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, elektrolüüte ja vererõhku. AKE inhibiitoreid ja AIIRA ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Bevacomb'i ei ole uuritud teistel patsiendirühmadel peale hüpertensioonipatsientide.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonile iseloomulikud koostoimed

Bevacomb'i ja teiste ravimitega ei ole ravimite koostoime uuringuid läbi viidud.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Teised antihüpertensiivsed ained

Sageli kasutatavad antihüpertensiivsed ained (nt alfablokaatorid, diureetikumid) ja teised ravimid, mis võivad põhjustada hüpotensiivseid kõrvaltoimeid (nt tritsüklilised antidepressandid, alfablokaatorid eesnäärme healoomulise hüperplaasia raviks) võivad suurendada kombinatsiooni antihüpertensiivset toimet.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Greip või greibimahla

Amlodipiini manustamine koos greibi või greibimahlaga ei ole soovitatav, kuna see võib põhjustada mõnedel patsientidel amlodipiini biosaadavuse suurenemist, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Samaaegsel kasutamisel peab rakendama ettevaatust

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega (proteasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini plasmakontsentratsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad (antikongulsandid [nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoin, fosfenütoin, primidoon], rifampitsiin, liht-naistepuna ürt)

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna) puhul.

Manustamisel koos amlodipiiniga esineb risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres. Selleks et ära hoida takroliimuse toksilist toimet, tuleb amlodipiini manustamisel takroliimus-ravi saavatele patsientidele jälgida vere takroliimuse taset ning vajaduse korral kohandada takroliimuse annust.

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Patsientidel, kes saavad klaritromütsiini koos amlodipiiniga, on suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks. Amlodipiini samaaegsel manustamisel koos klaritromütsiiniga on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida.

Simvastatiin

10 mg amlodipiini korduval manustamisel koos 80 mg simvastatiiniga oli tulemuseks simvastatiini plasmakontsentratsiooni 77% suurenemine võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini saavatel patsientidel on soovitatav simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiaid ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Muud

Kliinilistes koostoime uuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

Valsartaaniga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Liitium

Liitiumi samaaegsel kasutamisel koos AKE inhibiitorite või angiotensiin II retseptorite antagonistidega (sh valsartaan) on esinenud seerumi liitiumikontsentratsioonide pöörduvat tõusu ja toksilisust. Seetõttu on selle kombinatsiooni kasutamisel soovitatav hoolikalt jälgida seerumi liitiumitaset. Kui kasutatakse ka diureetikumi, siis võib liitiumi toksilisuse risk kasutamisel koos Bevacomb'iga eeldatavalt veelgi tõusta.

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud kaaliumisisaldust suurendada võivad ained

Kaaliumisisaldust mõjutava ravimi kasutamisel koos valsartaaniga on soovitatav plasma kaaliumisisaldust jälgida.

Samaaegsel kasutamisel on vajalik ettevaatus

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVAd), sh selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVAd

Angiotensiin II antagonistide samaaegsel manustamisel koos MSPVAdega võib antihüpertensiivne toime väheneda. Lisaks sellele võib angiotensiin II antagonistide ja MSPVAdede samaaegsel kasutamisel suurendada risk neerufunktsiooni languseks ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemiseks. Seetõttu on ravi alguses soovitatav jälgida neerufunktsiooni, samuti patsiendi piisavat hüdratsiooni.

Tagasihaarde transporterite inhibiitorid (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu transporterite inhibiitorid (ritonaviir)

Inimese maksakudedel teostatud *in vitro* uuringu tulemused viitavad sellele, et valsartaan on maksa

tagasihaarde transporteri OATP1B1 ja maksa väljavoolu transporteri MRP2 substraat. Samaaegne manustamine koos tagasihaarde transporterite inhibiitoritega (rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu transporterite inhibiitoritega (ritonaviiir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni.

RAASi kahekordne blokaad AIIRAd, AKE inhibiitorite või aliskireeniga

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et RAASi kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE inhibiitorite, AIIRAd või aliskireeniga on seotud kõrvaltoimete, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes RAASi toimiva aine monoterapia kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Muud

Valsartaani monoterapia puhul ei ole leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ravimitega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenoolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amlodipiin

Amlodipiini ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Loomkatsetes täheldati reproduktiivtoksilisust suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3). Amlodipiini kasutamine raseduse ajal on soovitatav üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumisel ning juhul kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

Valsartaan

Angiotensiin II retseptorite antagonistide (AIIRAd) ei ole soovitatav kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRAd kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).
--

Epidemioloogilised andmed teratogeensusriski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole võimaldanud järeldusi teha; riski vähest suurenemist ei saa siiski välistada. Kuigi angiotensiin II retseptorite antagonistide (AIIRAd) kasutamisega seotud riski kohta puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed, võivad samasugused riskid esineda ka selle ravimirühma puhul. Kui ravi jätkamist AIIRAgaga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRAgaga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga.

AIIRAd kasutamine teisel ja kolmandal trimestril põhjustab teadaolevalt toksilisust inimese lootel (neerufunktsiooni halvenemine, oligohüdramnion, kolju aeglasem luustumine) ja vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon ja hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRAsid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav kontrollida ultraheliuuringul neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on kasutanud AIIRAsid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Puuduvad andmed Bevacomb'i kasutamise kohta imetamise ajal. Seetõttu ei soovitata Bevacomb'i imetamise ajal kasutada ja eelistada tuleks alternatiivset antihüpertensiivset ravi, millel on parem ohutusprofiil kasutamiseks imetamise ajal, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised uuringud Bevacomb'i mõju kohta fertiilsusele.

Valsartaan

Valsartaan ei kahjustanud isaste ega emaste rottide reproduktiivsuvõimekust suukaudsete annuste juures kuni 200 mg/kg/ööpäevas. See annus on 6 korda suurem kui maksimaalne inimesele soovitatav annus mg/m² alusel (arvutatud eeldusel, et suukaudne annus on 320 mg/ööpäevas ja patsiendi kehakaal on 60 kg).

Amlodipiin

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatotsüütide peades. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendid, kes võtavad Bevacomb'i, peavad autojuhtimisel või masinatega töötamisel arvestama sellega, et ravi ajal võib mõnikord tekkida pearinglus või väsimus.

Amlodipiin võib kergelt või mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui amlodipiini võtvatel patsientidel esineb pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib see mõjutada reaktsioonivõimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Bevacomb'i ohutust on hinnatud viies kontrollrühmaga kliinilises uuringus, kus osales 5175 patsienti, kellest 2613 said valsartaani kombinatsioonis amlodipiiniga. Kõige sagedamini ilmsid või kõige märkimisväärsamad või raskekujulisemad olid järgmised kõrvaltoimed: ninaneelupõletik, gripp, ülitundlikkus, peavalu, minestus, ortostaatiline hüpotensioon, tursed, pehme turse, näo turse, perifeerne turse, väsimus, õhetus, asteenia ja kuumahood.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimed on järjestatud vastavalt nende esinemissagedusele alljärgneva kokkulepitud sõnastuse alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Bevacomb	Amlodipiin	Valsartaan
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ninaneelupõletik	Sage	--	--
	Gripp	Sage	--	--
Vere ja lümfisüsteemi häired	Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine	--	--	Teadmata
	Leukopeenia	--	Väga harv	--
	Neutropeenia	--	--	Teadmata
	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga	--	Väga harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Harv	Väga harv	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Aeg-ajalt	--	--
	Hüperkaltseemia	Aeg-ajalt	--	--
	Hüperglükeemia	--	Väga harv	--
	Hüperlipideemia	Aeg-ajalt	--	--
	Hüperurikeemia	Aeg-ajalt	--	--

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Bevacomb	Amlodipiin	Valsartaan
	Hüpokaleemia	Sage	--	--
	Hüponatreemia	Aeg-ajalt	--	--
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	--	Aeg-ajalt	--
	Ärevus	Harv	--	--
	Unetus/nehäired	--	Aeg-ajalt	--
	Meeleolu kõikumised	--	Aeg-ajalt	--
	Segasus	--	Harv	--
Närvisüsteemi häired	Koordinatsioonihäired	Aeg-ajalt	--	--
	Pearinglus	Aeg-ajalt	Sage	--
	Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt	--	--
	Düsgeusia	--	Aeg-ajalt	--
	Ekstrapüramidaalne sündroom	--	Teadmata	--
	Peavalu	Sage	Sage	--
	Hüpertoonius	--	Väga harv	--
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
	Perifeerne neuropaatia, neuropaatia	--	Väga harv	--
	Somnolentsus	Aeg-ajalt	Sage	--
	Minestus	--	Aeg-ajalt	--
	Treemor	--	Aeg-ajalt	--
	Hüpesteesia	--	Aeg-ajalt	--
Silma kahjustused	Nägemishäired	Harv	Aeg-ajalt	--
	Nägemiskahjustus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	Harv	Aeg-ajalt	--
	Peapööritus	Aeg-ajalt	--	Aeg-ajalt
Südame häired	Südamepekslemine	Aeg-ajalt	Sage	--
	Minestus	Harv	--	--
	Tahhükardia	Aeg-ajalt	--	--
	Rütmihäired (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)	--	Väga harv	--
	Müokardiinfarkt	--	Väga harv	--
Vaskulaarsed häired	Õhetus	--	Sage	--
	Hüpotensioon	Harv	Aeg-ajalt	--
	Ortostaatiline hüpotensioon	Aeg-ajalt	--	--
	Vaskuliit	--	Väga harv	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha	Aeg-ajalt	Väga harv	Aeg-ajalt
	Düspnoe	--	Aeg-ajalt	--
	Farüngolarüngeaalne valu	Aeg-ajalt	--	--
	Riniit	--	Aeg-ajalt	--
Seedetrakti häired	Ebamugavustunne kõhus, valu ülakõhus	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
	Sooletegevuse muutus	--	Aeg-ajalt	--
	Kõhukinnisus	Aeg-ajalt	--	--
	Kõhulahtisus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
	Düspepsia	--	Aeg-ajalt	--
	Gastriit	--	Väga harv	--
	Igemete hüperplaasia	--	Väga harv	--
	Iiveldus	Aeg-ajalt	Sage	--
	Pankreatiit	--	Väga harv	--
Oksendamine	--	Aeg-ajalt	--	

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Bevacomb	Amlodipiin	Valsartaan
Maksa ja sapiteede häired	Maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded, sh bilirubiini sisalduse tõus veres	--	Väga harv*	Teadmata
	Hepatiit	--	Väga harv	--
	Intrahepaatiline kolestaas, ikterus	--	Väga harv	--
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia	--	Aeg-ajalt	--
	Angioödeem	--	Väga harv	Teadmata
	Bulloosne dermatiit	--	--	Teadmata
	Erüteem	Aeg-ajalt	--	--
	Multiformne erüteem	--	Väga harv	--
	Eksanteem	Harv	Aeg-ajalt	--
	Liighigistamine	Harv	Aeg-ajalt	--
	Valgusülitundlikkusreaktsioon	--	Aeg-ajalt	--
	Kihelus	Harv	Aeg-ajalt	Teadmata
	Purpur	--	Aeg-ajalt	--
	Lööve	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Teadmata
	Naha värvuse muutus	--	Aeg-ajalt	--
	Urtikaaria ja muud lööbe vormid	--	Väga harv	--
	Eksfoliatiivne dermatiit	--	Väga harv	--
	Stevensi-Johnsoni sündroom	--	Väga harv	--
	Quincke ödeem	--	Väga harv	--
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	--	Teadmata	--
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesevalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
	Seljavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	--
	Liigeste turse	Aeg-ajalt	--	--
	Lihasspasm	Harv	Aeg-ajalt	--
	Lihavalu	--	Aeg-ajalt	Teadmata
	Hüppeliigeste turse	--	Sage	--
	Raskustunne	Harv	--	--
Neerude ja kuseteede häired	Vere kreatiniinitaseme tõus	--	--	Teadmata
	Urineerimistungihäire	--	Aeg-ajalt	--
	Nüktuuria	--	Aeg-ajalt	--
	Sage urineerimine	Harv	Aeg-ajalt	--
	Polüuuria	Harv	--	--
	Neerupuudulikkus ja -kahjustus	--	--	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus	--	Aeg-ajalt	--
	Erektsioonihäired	Harv	--	--
	Günekomaastia	--	Aeg-ajalt	--
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Sage	Aeg-ajalt	--
	Ebamugavustunne, halb enesetunne	--	Aeg-ajalt	--
	Väsimus	Sage	Sage	Aeg-ajalt
	Näo turse	Sage	--	--
	Õhetus, kuumahood	Sage	--	--
	Südamega mitteseotud rindkerevalu	--	Aeg-ajalt	--
	Tursed	Sage	Sage	--
	Perifeersed tursed	Sage	--	--

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus		
		Bevacomb	Amlodipiin	Valsartaan
	Valu	--	Aeg-ajalt	--
	„Lohuga“ turse	Sage	--	--
Uuringud	Vere kaaliumisisalduse tõus	--	--	Teadmata
	Kehakaalu suurenemine	--	Aeg-ajalt	--
	Kehakaalu langus	--	Aeg-ajalt	--

*enamasti koos kolestaasiga

Lisateave kombinatsiooni kohta

Amlodipiini teadaolev kõrvaltoime perifeersed tursed esines amlodipiin/valsartaan kombinatsiooni kasutamisel üldiselt väiksema esinemissagedusega kui ainult amlodipiini kasutamisel.

Topeltpimendates kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes oli perifeersete tursete esinemissagedus annuste järgi järgmine:

% patsientidest, kellel esinesid perifeersed tursed		Valsartaan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipiin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

Keskmiselt esines perifeerset turset amlodipiin/valsartaan kombinatsiooni kõikide annuste kasutamisel 5,1% patsientidest.

Lisateave üksikkomponentide kohta

Üksikkomponentide (amlodipiini või valsartaani) puhul eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimed võivad olla ka Bevacomb'i võimalikeks kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud antud ravimi kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

Amlodipiin

Sage

Unisus, pearinglus, südamepekslemine, kõhuvalu, iiveldus, hüpelliigeste turse.

Aeg-ajalt

Unetus, meeleolu muutused (sh ärevus), depressioon, treemor, düsgeusia, minestus, hüpoesteesia, nägemishäired (sh diploopia), tinnitus, hüpotensioon, düspnoe, riniit, oksendamine, düspepsia, alopeetsia, purpur, naha värvuse muutused, liighigistamine, kihelus, nahalööve, lihasvalu, lihaskrambid, valu, urineerimistungi häire, sagenenud urineerimine, impotentsus, günekomastia, valu rinnus, halb enesetunne, kehakaalu tõus, kehakaalu langus.

Harv

Segasus.

Väga harv

Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia, allergilised reaktsioonid, hüperglükeemia, hüpertoonius, perifeerne neuropaatia, müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus), vaskuliit, pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia, hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse tõus*, angioödem, multiformne erüteem, urtikaaria, ekfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödem, valgustundlikkus.

* enamasti koos kolestaasiga

On teatud erandlikest ekstrapüramidaalse sündroomi juhtudest.

Valsartaan

Teadmata

Hemoglobiinitaseme langus, hematokriti langus, neutropeenia, trombotsütopeenia, seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, maksafunktsiooni väärtuste tõus, sh

bilirubiini taseme tõus seerumis, neerupuudulikkus ja neerukahjustus, seerumi kreatiniinisalduse tõus, angioödeem, lihasvalu, vaskuliit, ülitundlikkus sh seerumtõbi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Bevacomb'i üleannustamise kogemus puudub. Valsartaani üleannustamise põhiline sümptom on ilmselt väljendunud hüpotensioon koos peeringlusega. Amlodipiini üleannustamine võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalik on ka reflektorne tahhükardia. On teatatud ka väljendunud ja potentsiaalselt pikaajalisest süsteemisest hüpotensioonist, sh surmaga lõppevast šokist.

Ravi

Kui ravimi manustamisest on möödunud vähe aega, võib kaaluda oksendamise esilekutsumist või maoloputust. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast amlodipiini manustamist vähendas oluliselt amlodipiini imendumist. Bevacomb'i üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik aktiivne südameveresoonekonda toetav ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sage monitooring, jäsemete ülestõstmine ning ringleva vere mahu ja uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, eeldusel et selle kasutamiseks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisisene manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

Valsartaan ja amlodipiin ei ole tõenäoliselt hemodialüüsi teel eemaldatavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiin II antagonistide kombinatsioonid, angiotensiin II antagonistid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09DB01.

Bevacomb sisaldab kahte antihüpertensiivset toimeainet, millel on teineteist täiendav vererõhku langetav toimemehhanism essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel: amlodipiin kuulub kaltsiumikanali blokaatorite ja valsartaan angiotensiin II antagonistide ravimirühma. Nende toimeainete kombinatsioonil on aditiivne antihüpertensiivne toime, mille tulemusena saavutatakse suurem vererõhu langus kui kummagi ravimi eraldi kasutamisel.

Amlodipiin/valsartaan

Amlodipiini ja valsartaani kombinatsiooni terapeutiline annusevahemik kutsus esile annusest sõltuva aditiivse vererõhu languse. Kombinatsiooni ühekordse annuse antihüpertensiivne toime püsis 24 tundi.

Platseebokontrolliga uuringud

Kahes platseebokontrolliga uuringus said Bevacomb'i üks kord ööpäevas kokku rohkem kui 1400 hüpertensiooniga patsienti. Uuringusse kaasati kerge kuni mõõduka tüsistumata essentsiaalse hüpertensiooniga täiskasvanud (keskmine istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk ≥ 95 ja < 110 mmHg). Uuringusse ei kaasatud kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsiente (südamepuudulikkus, I tüüpi diabeet ja halvasti ravile alluv II tüüpi diabeet ning anamneesis viimase aasta jooksul esinenud müokardiinfarkt või insult).

Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringud patsientidel, kellel puudus ravivastus monoteeraapiale
Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltblindas aktiivse võrdlusravimi kontrolliga

paralleelgruppidega uuringus ilmnes vererõhu normaliseerumine (minimaalne istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk < 90 mmHg uuringu lõppedes) 75% amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg saanud patsientidest ja 62% amlodipiini/valsartaani 5 mg/160 mg saanud patsientidest (need patsiendid ei olnud eelnevalt saavutanud piisavat vererõhu langust 160 mg valsartaani kasutamisel) võrreldes 53%-ga patsientide seas, kes jätkasid valsartaani 160 mg annuse kasutamist. Amlodipiini 10 mg ja 5 mg lisamine viis süstoolse/diastoolse vererõhu täiendava languseni vastavalt 6,0/4,8 mmHg ja 3,9/2,9 mmHg võrra võrreldes patsientidega, kes jätkasid ainult 160 mg valsartaani võtmist.

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas aktiivse võrdlusravimi kontrolliga paralleelgruppidega uuringus ilmnes vererõhu normaliseerumine (minimaalne istuvas asendis mõõdetud diastoolne vererõhk < 90 mmHg uuringu lõppedes) 78% amlodipiini/valsartaani 10 mg/160 mg saanud patsientidest (need patsiendid ei olnud eelnevalt saavutanud piisavat vererõhu langust 10 mg amlodipiini kasutamisel) võrreldes 67%-ga patsientide seas, kes jätkasid amlodipiini 10 mg annuse kasutamist. 160 mg valsartaani lisamine viis süstoolse/diastoolse vererõhu täiendava languseni vastavalt 2,9/2,1 mmHg võrreldes patsientidega, kes jätkasid ainult 10 mg amlodipiini võtmist.

Bevacomb'i uuriti ka aktiivse võrdlusravimi kontrolliga uuringus, kus osales 130 hüpertensiivset patsienti keskmise istuvas asendis mõõdetud diastoolse vererõhuga ≥ 110 ja < 120 mmHg. Selles uuringus (vererõhu algväärtus 171/113 mmHg) viis Bevacomb'i manustamine (esialgu annuses 5 mg/160 mg, mida suurendati 10 mg/160 mg-ni) istuvas asendis mõõdetud vererõhu languseni 36/29 mmHg võrra. Võrdlusravimi lisiinopriili/hüdroklorotiasiidi (esialgu annuses 10 mg/12,5 mg, mida suurendati 20 mg/12,5 mg-ni) puhul täheldatud vererõhu langus oli 32/28 mmHg.

Kahes pikaajalises jätku-uuringus püsis Bevacomb'i toime ühe aasta jooksul. Bevacomb-ravi järsk lõpetamine ei kutsu esile vererõhu kiiret tõusu.

Vanus, sugu, rass ega kehamassi indeks (≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²) ei mõjutanud ravivastust Bevacomb'ile.

Bevacomb'i ei ole uuritud teistel patsiendirühmadel kui hüpertensiooni patsiendid. Valsartaani on uuritud müokardiinfarkti järgselt ja südamepuudulikkusega patsientidel. Amlodipiini on uuritud kroonilise stabiilse stenokardia, vasospastilise stenokardia ja angiograafiliselt dokumenteeritud koronaararterite haiguse korral.

Amlodipiin

Bevacomb'i amlodipiinkomponent inhibeerib kaltsiumioonide transmembraanset sisenemist südame- ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini hüpertensioonivastase toime mehhanism on seotud ravimi otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toimega, mille tulemusena väheneb nii perifeersete veresoonte vastupanu kui langeb vererõhk. Eksperimentaalsed andmed näitavad, et amlodipiin seondub nii dihüdropüridiini kui mitte-dihüdropüridiini seondumiskohtadega. Südamelihase ja veresoonte silelihase kontraktiilsus sõltub ekstratsellulaarsete kaltsiumioonide liikumisest nendesse rakkudesse spetsiifiliste ionikanalite kaudu.

Pärast ravimi terapeutiliste annuste manustamist hüpertensiooniga patsientidele kutsub amlodipiin esile vasodilatatsiooni, mille tulemusena langeb nii lamavas kui seisvas asendis mõõdetud vererõhk. Ravimi pikaajalisel manustamisel ei kaasne vererõhu langusega südame löögisageduse või plasma katehoolamiinide sisalduse olulist muutust.

Plasmakontsentratsioon on korrelatsioonis ravimi toimega nii noortel kui eakatel patsientidel.

Normaalse neerufunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel väheneb amlodipiini terapeutiliste annuste manustamise tulemusena neeruveresoonte vastupanu ning suurenes glomerulaarfiltratsiooni kiirus ja efektiivne plasmavool neerudes ilma filtratsioonifraktsiooni muutuse või proteiinuuria tekketa.

Nagu ka teiste kaltsiumikanali blokaatorite puhul, on puhkeolekus ja koormusel mõõdetud

südamefunktsiooni hemodünaamilised näitajad amlodipiiniga ravitud normaalse vatsakeste funktsiooniga patsientidel üldjuhul näidanud südameindeksi vähest suurenemist ilma olulise mõjuta dP/dt -le või vasaku vatsakese lõppdiastoolsele rõhule või mahule. Hemodünaamika uuringutes ei ole amlodipiinil negatiivset inotropset toimet, kui seda manustada terapeutilistes annustes tervetele loomadele ja inimestele (isegi koos beetablokaatoritega manustamisel inimestele).

Amlodipiin ei muuda tervetel loomadel ega inimestel sinuatriaalsõlme funktsiooni või atrioventrikulaarset ülejuhtimist. Kliinilistes uuringutes, kus amlodipiini manustati koos beetablokaatoritega hüpertensiooni või stenokardiaga patsientidele, ei täheldatud elektrokardiograafiliste näitajate muutusi.

Kasutamine hüpertensiooniga patsientidel

Uuemate medikamentoosse ravi meetodite võrdlemiseks viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks tehtava hüpertensioonivastase ja lipiide vähendava ravi uuringuks (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT): amlodipiini 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili 10...40 mg ööpäevas (AKE inhibiitor) esimese rea ravimina võrreldes tiasiiddiureetikum kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või üle selle ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aastat. Patsientidel oli vähemalt üks täiendav koronaartõve (*coronary heart disease*, CHD) riskitegur, mis hõlmas müokardiinfarkti või insulti anamneesis (> 6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist) või tõestust muu aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse kohta (üldskoor 51,5%), 2. tüüpi diabeeti (36,1%), HDL-kolesterooli < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofiat (20,9%) või suitsetamist käesoleval hetkel (21,9%).

Esmase tulemusnäitaja komponentideks olid letaalne koronaartõbi või mitteletaalne müokardiinfarkt. Oluline erinevus esmase tulemusnäitaja osas amlodipiini- ja kloortalidoonipõhise ravi vahel puudus: RR 0,98, 95% usaldusvahemik (0,90...1,07), $p=0,65$. Teistest tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% versus 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusvahemik (1,25...1,52), $p<0,001$]. Sellele vaatamata puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96 95% usaldusvahemik (0,89...1,02), $p=0,20$.

Valsartaan

Valsartaan on suukaudsel manustamisel aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. See avaldab selektiivset toimet AT_1 -retseptorite alatuübile, mis vastutab angiotensiin II teadaolevate toimete eest. Valsartaani poolt põhjustatud AT_1 -retseptorite blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse suurenemine plasmas võib stimuleerida blokeerimata AT_2 -retseptoreid, mis ilmselt tasakaalustab AT_1 -retseptorite toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT_1 -retseptoritele ja sellel on tunduvalt (ligikaudu 20 000 korda) suurem afiinsus AT_1 -retseptorite suhtes kui AT_2 -retseptorite suhtes.

Valsartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (tuntud ka kui kininaas II), mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lagundab bradükiniini. Kuna puudub toime angiotensiini konverteerivale ensüümile ja bradükiniini või substants P toime tugevnemisele, ei ole tõenäoline, et angiotensiin II antagonistid põhjustaksid kõha. Kliinilistes uuringutes, kus valsartaani võrreldi AKE inhibiitoriga, oli valsartaani kasutamisel kuiva kõha esinemissagedus märkimisväärselt ($p < 0,05$) väiksem kui AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel (vastavalt 2,6% ja 7,9%). Kliinilises uuringus patsientidega, kellel oli anamneesis AKE inhibiitorravi ajal esinenud kuiv kõha, tekkis kõha 19,5% valsartaani saanud isikutest ja 19% tiasiiddiureetikumi saanud isikutest, võrreldes 68,5%-ga AKE inhibiitorit saanud isikutest ($p < 0,05$). Valsartaan ei seondu ega blokeeri teisi hormoonretseptoreid ega ionkanaleid, mis on teadaolevalt olulised kardiovaskulaarses regulatsioonis.

Valsartaani manustamisel hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu.

Pärast üksikannuse suukaudset manustamist saabub enamusel patsientidest antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul, suurim vererõhu langus saavutatakse 4...6 tunniga. Pärast manustamist püsib antihüpertensiivne toime üle 24 tunni. Korduval manustamisel ükskõik millistes annustes saabus maksimaalne vererõhu langus üldiselt 2...4 nädalaga ja püsis pikaajalise ravi ajal. Valsartaanravi järsk katkestamine ei ole põhjutanud tagasilöögi-hüpertensiooni ega muid kliinilisi kõrvaltoimeid.

Muud: reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud kontrolliga uuringus (ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE inhibiitori ja angiotensiini retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Need uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE inhibiitorite ja angiotensiini retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE inhibiitoreid ja angiotensiini retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel (vt lõik 4.4).

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE inhibiitori või angiotensiini retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerufunktsiooni häire) teatati aliskireeni rühmas palju sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lineaarsus

Amlodipiinil ja valsartaanil on lineaarne farmakokineetika.

Amlodipiin/valsartaan

Pärast Bevacomb'i suukaudset manustamist saabub valsartaani ja amlodipiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas vastavalt 3 ja 6...8 tunni möödudes. Bevacomb'i imendumise kiirus ja ulatus on samaväärsed eraldi tablettidena manustatud valsartaani ja amlodipiini biosaadavusega.

Amlodipiin

Imendumine

Pärast amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 6...12 tunni jooksul. Arvutuslik absoluutne biosaadavus on 64...80%. Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi manustamine koos toiduga.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud amlodipiiniga on näidanud, et hüpertensiivsetel patsientidel on ligikaudu 97,5% ringlevast ravimist seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Amlodipiini eliminatsioon plasmast on kahefaasiline, terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saabub pärast 7...8-päevast manustamist. 10% amlodipiinist eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% amlodipiini metaboliitidest eritub uriiniga.

Valsartaan

Imendumine

Pärast valsartaani suukaudset üksinda manustamist saabub valsartaani maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2...4 tunni jooksul. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Koos toiduga manustamisel väheneb valsartaani ekspositsioon (hinnatuna AUC järgi) ligikaudu 40% ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ligikaudu 50%, kuigi alates ligikaudu 8. manustamisjärgsest tunnist on valsartaani plasmakontsentratsioon sarnane nii ravimit täis- kui tühja kõhuga manustanud isikutel. Sellise AUC vähenemisega ei kaasne siiski terapeutilise toime kliiniliselt olulist vähenemist, mistõttu võib valsartaani manustada nii koos toiduga kui ilma.

Jaotumine

Veenisese manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult seerumi valkudega (94...97%), peamiselt seerumi albumiiniga.

Biotransformatsioon

Valsartaan ei metaboliseeru suurel määral, kuna ainult ligikaudu 20% annusest eritub metaboliitidena. Plasmas on väikestes kontsentratsioonides (alla 10% valsartaani AUC-st) kindlaks tehtud ravimi hüdroksümetaboliit. See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Eritumine

Valsartaanil on multieksponentsiaalne kineetika ($t_{1/2\alpha} < 1$ h ja $t_{1/2\beta}$ ligikaudu 9 h). Valsartaan eritub peamiselt muutumatul kujul rooja (ligikaudu 83% annusest) ja uriiniga (ligikaudu 13% annusest). Pärast veenisest manustamist on valsartaani plasma kliirens ligikaudu 2 l/h ja selle renaalne kliirens 0,62 l/h (ligikaudu 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

Patsientide erirühmad

Lapsed (alla 18-aastased)

Laste kohta puuduvad farmakokineetilised andmed.

Eakad (65-aastased või vanemad)

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg on noortel ja eakatel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel kipub amlodipiini kliirens aeglustuma, mille tulemusena suureneb kõvera alune pindala (AUC) ja pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg. Valsartaani keskmine AUC on eakatel 70% kõrgem kui noortel ning seetõttu tuleb annuse suurendamisel olla ettevaatlik.

Neerukahjustus

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat. Kuna valsartaani renaalne kliirens moodustab ainult 30% kogu plasmakliirensist, ei täheldatud korrelatsiooni neerufunktsiooni ja ravimi süsteemse ekspositsiooni vahel.

Maksakahjustus

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksakahjustusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusena suureneb AUC ligikaudu 40...60%. Kerge kuni keskmise raskusega kroonilise maksahaigusega patsientidel on valsartaani ekspositsioon (mõõdetud AUC väärtustena) keskmiselt kaks korda suurem kui tervetel vabatahtlikel (kohandatud vanuse, soo ja kehakaalu järgi). Maksahaigusega patsientide ravimisel tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Amlodipiin/valsartaan

Loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed, millel võib olla kliiniline tähtsus, olid järgmised: isastel rottidel täheldati näärmelise mao põletiku patohistoloogilisi tunnuseid annuste puhul, mis olid ligikaudu 1,9 (valsartaan) ja 2,6 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Suuremate annuste puhul täheldati nii emastel kui isastel rottidel maolimaskesta haavandeid ja erosioone. Sarnaseid muutusi täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 8,5...11,0 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg).

Neerude tubulaarse basofiilia/hüalinisatsiooni, dilatatsiooni ja silindrite, samuti lümfotsütaarse interstitsiaalse põletiku ja arterioolide mediaalse hüpertroofia esinemissageduse ja raskuse suurenemist täheldati annuste puhul, mis olid 8...13 (valsartaan) ja 7...8 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Sarnaseid muutusi täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 8,5...11,0 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg).

Embrüo/loote arengu uuringus rottidel täheldati kusejuha laienemist, rinnakulülide väärarenguid ja esikäpa luustumata faalankseid sagedamini annuste puhul, mis olid ligikaudu 12 (valsartaan) ja 10 (amlodipiin) korda suuremad valsartaani 160 mg ja amlodipiini 10 mg kliinilisest annusest. Kusejuhade laienemist täheldati ka ainult valsartaani grupis (ekspositsioon 12 korda suurem valsartaani kliinilisest annusest 160 mg). Selles uuringus täheldati vaid minimaalseid emaslooma mürgistuse tunnuseid (möödukas kehakaalu langus). Mõju arengule puudus kliinilisest ekspositsioonist (põhineb AUC-l) 3 (valsartaan) ja 4 (amlodipiin) korda suuremate väärtuste puhul.

Üsikkomponentide puhul ei ole täheldatud mutageenset, klastogeenset ega kartsinogeenset toimet.

Amlodipiin

Reproduktsoonitoksilisus

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsusuuringutes ilmnesid inimestele soovitatavast maksimaalsetest annusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) poegimise aja edasilükkumine, poegimise pikenedamine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Kahjulik toime fertiilsusele

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, mg/m² arvestuse alusel), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesilaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti sperma tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogeensus, mutageensus

Kahe aasta jooksul amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeensusse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtub 50 kg kaaluvast patsiendist.

Valsartaan

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensusse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg/ööpäevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnes järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja

arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need annused rottidel (600 mg/kg/ööpäevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatud annusest mg/m² alusel (arvutustes eeldatakse, et 60 kg kehakaaluga patsiendi suukaudne annus on 320 mg ööpäevas).

Mittekliinilistes ohutusuuringutes vähendas valsartaani kasutamine suurtes annustes (200...600 mg kehamassi kg kohta) rottidel punaliblede parameetreid (erütrotsüüdid, hemoglobiin, hematokrit) ja tekitas muutusi neerude hemodünaamikas (vähene vere jääklämmastiku suurenemine ja neerutuubulite hüperplaasia ning basofiilia isasloomadel). Need rottidel kasutatud annused (200 ja 600 mg/kg/ööpäevas) on ligikaudu 6 ja 18 korda suuremad valsartaani maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m² baasil (arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas 60 kg kaaluval patsiendil).

Küünisahvidel tekkisid võrreldavatel annustel sarnased muutused, kuigi raskemad, eelkõige neerudes. Neerukahjustused kulgesid koos urea ja kreatiniini kontsentratsiooni tõusuga kuni nefropaatiani.

Mõlemal liigil tekkis ka neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia. Kõik muutused leiti olevat seotud valsartaani farmakoloogilise toimega, mis kutsub eelkõige küünisahvidel esile pikaajalise hüpotensiooni. Inimestel kasutatavate valsartaani annuste puhul ei näi neerude jukstaglomerulaarrakkude hüpertroofia olevat asjakohane.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Povidoon (K-29/32)

Naatriumkroskarmelloos

Talk

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool

Ainult 5 mg/160 mg tabletid:

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC-alumiinium blistrid

Pakendi suurused: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 või 280 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Bevacomb, 5 mg/160 mg: 924416
Bevacomb, 10 mg/160 mg: 924516

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.12.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2018