

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bevacomb 5 mg/80 mg filmdrasjerte tabletter
Bevacomb 5 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter
Bevacomb 10 mg/160 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

5 mg/80 mg

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 80 mg valsartan.

5 mg/160 mg

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

10 mg/160 mg

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg amlodipin (som amlodipinbesilat) og 160 mg valsartan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

5 mg/80 mg

Gul, 8 mm, rund, bikonveks filmdrasjert tablett. Den ene siden er merket "I" og den andre siden er merket "LD".

5 mg/160 mg

Gul, 13,5 x 7 mm, oval, bikonveks filmdrasjert tablett. Den ene siden er merket "2" og den andre siden er merket "LD".

10 mg/160 mg

Hvit, 13,5 x 7 mm, oval, bikonveks filmdrasjert tablett. Den ene siden er merket "3" og den andre siden er merket "LD".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av essensiell hypertensjon.

Bevacomb er indisert til voksne som ikke oppnår tilstrekkelig blodtrykkskontroll med amlodipin eller valsartan monoterapi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av Bevacomb er én tablett daglig.

Bevacomb 5 mg/80 mg kan gis til pasienter når blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med amlodipin 5 mg eller valsartan 80 mg alene.

Bevacomb 5 mg/160 mg kan gis til pasienter når blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med amlodipin 5 mg eller valsartan 160 mg alene.

Bevacomb 10 mg/160 mg kan gis til pasienter når blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med amlodipin 10 mg eller valsartan 160 mg alene eller med Bevacomb 5 mg/160 mg.

Bevacomb kan tas med eller uten mat.

Individuell dosetitrering med de enkelte komponentene (dvs. amlodipin og valsartan) anbefales før bytte til fast dosekombinasjon. Direkte bytte fra monoterapi til fast dosekombinasjon kan vurderes når det er klinisk forsvarlig.

For pasienter som får valsartan og amlodipin som separate tabletter/kapsler, kan det være passende å bytte til den styrken av Bevacomb som inneholder samme dose av hver komponent.

Nedsatt nyrefunksjon

Kliniske data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke tilgjengelig. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Det anbefales å kontrollere kalium- og kreatininnivåene ved moderat nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Bevacomb er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Forsiktighet bør utvises når Bevacomb gis til pasienter med nedsatt leverfunksjon eller obstruktive gallesykdommer (se pkt. 4.4). Maksimal anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan. Anbefalt dosering av amlodipin hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke fastsatt. Ved bytte til amlodipin eller Bevacomb hos egnede hypertensive pasienter (se pkt. 4.1) med nedsatt leverfunksjon, bør den laveste tilgjengelige dosen av henholdsvis amlodipin monoterapi eller av amlodipinkomponenten brukes.

Eldre (65 år eller eldre)

Forsiktighet skal utvises ved doseøkning hos eldre pasienter. Ved bytte til amlodipin eller Bevacomb hos egnede eldre hypertensive pasienter (se pkt. 4.1), bør den laveste tilgjengelige dosen av henholdsvis amlodipin monoterapi eller av amlodipinkomponenten brukes.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Bevacomb hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

Det anbefales å ta Bevacomb sammen med litt vann.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene, dihydropyridinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon, biliær cirrhose eller kolestase.
- Samtidig bruk av Bevacomb og legemidler som inneholder aliskiren hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR <60 ml/minutt/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Alvorlig hypotensjon.
- Sjokk (inkludert kardiogent sjokk).

- Venstre ventrikkels utløpsobstruksjon (f.eks. obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati og alvorlig aortastenose).
- Hemodynamisk ustabil hjertesvikt etter akutt hjerteinfarkt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt av amlodipin ved hypertensiv krise er ikke fastslått.

Graviditet

Behandling med angiotensin-II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Når graviditet er påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og alternativ behandling igangsettes dersom det er hensiktsmessig (se pkt. 4.3 og 4.6).

Pasienter med natrium- og/eller væskemangel

I placebokontrollerte studier ble det observert uttalt hypotensjon hos 0,4 % av pasientene med ukomplisert hypertensjon som ble behandlet med amlodipin/valsartan. Symptomatisk hypotensjon kan forekomme hos pasienter med aktivert renin-angiotensinsystem (f.eks. pasienter med væske- og/eller saltmangel som behandles med høye doser diuretika) som får angiotensin-reseptor-blokkere. Det anbefales at denne tilstanden korrigeres før administrering av Bevacomb, eller at det foretas en nøye medisinsk oppfølging ved behandlingsstart.

Dersom hypotensjon forekommer med Bevacomb, bør pasienten plasseres i liggende stilling. Dersom det er nødvendig gis en intravenøs infusjon med vanlig saltvann. Behandlingen kan gjenopptas så snart blodtrykket er stabilisert.

Hyperkalemi

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av kaliumtilskudd, kaliumsparende diuretika, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivået (f.eks. heparin). Kaliumnivået bør kontrolleres hyppig.

Nyrearteriastenose

Bevacomb bør brukes med forsiktighet ved behandling av hypertensjon hos pasienter med unilateral eller bilateral nyrearteriastenose eller stenose i én gjenværende nyre siden blodurea og serumkreatinin kan øke hos slike pasienter.

Nyretransplantasjon

Det foreligger per i dag ingen erfaring med sikker bruk av Bevacomb hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Valsartan elimineres hovedsakelig uforandret via gallen. Halveringstiden for amlodipin forlenges og AUC-verdiene er høyere hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men doseringsanbefalinger er ikke fastsatt. Det bør utvises særskilt forsiktighet når Bevacomb gis til pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon eller obstruktive gallesykdommer.

Maksimal anbefalt dose hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon uten kolestase er 80 mg valsartan.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av Bevacomb er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR >30 ml/minutt/1,73 m²). Det anbefales å kontrollere kalium- og kreatininnivåene ved moderat nedsatt nyrefunksjon.

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme bør ikke behandles med angiotensin-II-antagonisten valsartan, siden disse pasientenes renin-angiotensinsystem påvirkes av primærsykdommen.

Angioødem

Angioødem, inkludert hevelse av strupehode og glottis, som forårsaker luftveisobstruksjon og/eller hevelse i ansikt, lepper, svelg og/eller tunge, er rapportert hos pasienter behandlet med valsartan. Noen av disse pasientene hadde tidligere opplevd angioødem med andre legemidler, inkludert ACE-hemmere. Bevacomb skal seponeres umiddelbart hos pasienter som utvikler angioødem og skal ikke readministreres.

Intestinalt angioødem

Intestinalt angioødem er rapportert hos pasienter behandlet med angiotensin II-reseptorantagonister, [inkludert valsartan] (se pkt. 4.8). Disse pasientene hadde magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Symptomene forsvant etter seponering av angiotensin II-reseptorantagonister. Dersom intestinalt angioødem blir diagnostisert, bør amlodipin/valsartan avsluttes og adekvat overvåkning initieres inntil symptomene er helt borte.

Hjertesvikt/tidligere hjerteinfarkt

Som følge av hemmingen av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) kan det oppstå endringer i nyrefunksjonen hos utsatte pasienter. Hos pasienter med alvorlig hjertesvikt, hvor nyrefunksjonen kan være avhengig av aktiviteten til RAAS, har behandling med ACE-hemmere og angiotensin-reseptorantagonister vært forbundet med oliguri og/eller progressiv azotemi, og (i sjeldne tilfeller) akutt nyresvikt og/eller død. Tilsvarende er rapportert med valsartan. Vurdering av nyrefunksjonen bør alltid utføres hos pasienter med hjertesvikt eller tidligere hjerteinfarkt.

I en placebokontrollert langtidsstudie (PRAISE-2) med amlodipin hos pasienter med NYHA (New York Heart Association Classification) III og IV hjertesvikt med ikke-iskemisk etiologi, ble amlodipin assosiert med et økt antall rapporter om lungeødem. Dette til tross for at det ikke ble sett signifikant forskjell i insidens av forverret hjertesvikt sammenlignet med placebo.

Kalsiumkanalblokkere, inkludert amlodipin, bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kongestiv hjertesvikt, da de kan gi økt risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser og mortalitet.

Aorta- og mitralklaffstenose

I likhet med andre vasodilatorer skal særskilt forsiktighet utvises hos pasienter med mitralklaffstenose eller signifikant aortastenose som ikke er alvorlig.

Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, skal det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Bevacomb er ikke undersøkt hos andre pasientpopulasjoner enn hypertensive pasienter.

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vanlige interaksjoner for kombinasjonen

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med Bevacomb og andre legemidler.

Hva som skal tas hensyn til ved samtidig bruk

Andre antihypertensiver

Den blodtrykkssenkende effekten av kombinasjonen kan øke ved samtidig bruk av vanlig brukte antihypertensiver (f.eks. alfablokkere, diuretika) samt andre legemidler som kan gi blodtrykkssenkning som bivirkning (f.eks. trisykliske antidepressiver, alfablokkere til behandling av benign prostatahyperplasi).

Interaksjoner forbundet med amlodipin

Samtidig bruk anbefales ikke

Grapefrukt eller grapefruktjuice

Administrering av amlodipin samtidig med inntak av grapefrukt eller grapefruktjuice anbefales ikke, da noen pasienter kan få økt biotilgjengelighet som fører til økt blodtrykkssenkende effekt.

Forsiktighet kreves ved samtidig bruk

CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av amlodipin og kraftige eller moderate CYP3A4-hemmere (proteasehemmere, azol-antimykotika, makrolider som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan gi betydelig eksponering for amlodipin. Klinisk betydning av disse farmakokinetiske variasjonene kan være mer uttalt hos eldre. Klinisk monitorering og dosejustering kan derfor være nødvendig.

Klaritromycin er en hemmer av CYP3A4. Det er økt risiko for hypotensjon hos pasienter som får klaritromycin samtidig med amlodipin. Nøye oppfølging av pasienter anbefales når amlodipin gis samtidig med klaritromycin.

CYP3A4-induktorer (antiepileptika [f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon], rifampicin, Hypericum perforatum (Johannesurt))

Ved samtidig administrasjon av kjente induktorer av CYP3A4 kan plasmakonsentrasjonen av amlodipin variere. Blodtrykket bør derfor overvåkes og doseendring vurderes både under og etter samtidig behandling, spesielt ved bruk av sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, hypericum perforatum).

Simvastatin

Samtidig bruk av flere doser amlodipin 10 mg og simvastatin 80 mg ga en 77 % økning i eksponering for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det er anbefalt å begrense dosen simvastatin til 20 mg daglig hos pasienter som bruker amlodipin.

Dantrolen (infusjon)

Hos dyr er det observert dødelig ventrikulær fibrillering og kardiovaskulær kollaps i forbindelse med hyperkalemi etter administrering av verapamil og intravenøs dantrolen. På grunn av risiko for hyperkalemi er det anbefalt at samtidig administrering av kalsiumkanalblokkere, slik som amlodipin, unngås hos pasienter som er utsatte for for malign hypertermi, og ved behandling av malign hypertermi.

Takrolimus

Det er en risiko for økt konsentrasjon av takrolimus i blodet ved samtidig administrering av amlodipin. For å unngå takrolimustoksisitet når amlodipin gis til en pasient som behandles med takrolimus er det nødvendig med monitorering av takrolimus i blodet og takrolimUSDosen må eventuelt justeres.

Hva som må tas hensyn til ved samtidig bruk

Annet

I kliniske interaksjonsstudier påvirket ikke amlodipin farmakokinetikken til atorvastatin, digoksin, warfarin eller ciklosporin.

Interaksjoner forbundet med valsartan

Samtidig bruk ikke anbefalt

Litium

Reversible økninger i serumlitiumkonsentrasjon og toksisitet er rapportert ved samtidig administrering av litium og ACE-hemmere eller angiotensin II-reseptorantagonister, inkludert valsartan. Nøye monitorering av serumlitiumnivået er derfor anbefalt ved samtidig bruk. Risiko for litiumtoksisitet kan antagelig øke ytterligere ved bruk av et diuretika sammen med Bevacomb.

Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium og andre legemidler som kan øke kaliumnivået

Kontroll av kaliumnivået i plasma anbefales dersom et legemiddel som påvirker kaliumnivået skal forskrives sammen med valsartan.

Forsiktighet kreves ved samtidig bruk

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID), inkl. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (>3 g per dag), og ikke-selektive NSAIDs

Når angiotensin-II-antagonister gis samtidig med NSAIDs, kan den antihypertensive effekten svekkes. Videre kan samtidig bruk av angiotensin-II-antagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen og økt kaliumnivå i serum. Det anbefales derfor å kontrollere nyrefunksjonen ved behandlingsstart samt å sørge for at pasienten er tilstrekkelig hydrert.

Hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir)

Resultater fra en *in vitro* studie med humant levervev tyder på at valsartan er et substrat for den hepatiske opptakstransportøren OATP1B1 og for den hepatiske efflukstransportøren MRP2. Samtidig bruk av hemmere av opptakstransportører (rifampicin, ciklosporin) eller efflukstransportører (ritonavir) kan øke systemisk eksponering for valsartan.

Dobbel blokade av RAAS med angiotensin-II reseptorantagonister, ACE-hemmere eller aliskiren

Data fra kliniske studier viser at dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Annet

Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert ved samtidig bruk av valsartan monoterapi og følgende legemidler: cimetidin, warfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hydroklortiazid, amlodipin, glibenklamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Amlodipin

Sikkerhet av amlodipin ved graviditet er ikke fastslått hos mennesker. I dyrestudier ble reproduksjonstoksisitet observert ved høye doser (se pkt. 5.3). Bruk under graviditet anbefales kun dersom det ikke finnes et tryggere alternativ, og når sykdommen i seg selv utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Valsartan

Bruk av angiotensin-II-reseptorantagonister (AII-reseptorantagonister) er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt 4.4). I andre og tredje trimester av svangerskapet er bruk av AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for ACE-hemmere i første trimester av svangerskapet fører til økt risiko for teratogenisitet, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ingen kontrollerte epidemiologiske data for risiko ved bruk av angiotensin-II-reseptorantagonister, men tilsvarende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister anses som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Når graviditet er påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og alternativ behandling igangsettes dersom det er hensiktsmessig.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i løpet andre og tredje trimester av svangerskapet hos mennesker kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnios, forsinket beindannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) (se pkt. 5.3).

Ultralydkontroll for å undersøke nyrefunksjon og skallen anbefales dersom fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister fra andre trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amming

Amlodipin skilles ut i morsmelk. Andelen av maternal dose som overføres til spedbarnet er estimert med et interkvartilt område på 3-7 %, med et maksimum på 15 %. Effekten av amlodipin på spedbarn er ukjent. Det finnes ingen tilgjengelig informasjon vedrørende bruk av valsartan under amming. Bevacomb er derfor ikke anbefalt, og behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil under amming bør benyttes, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske studier med Bevacomb på fertilitet.

Valsartan

Valsartan ga uønskede effekter på reproduksjon hos hann- og hunnrotter ved perorale doser på opptil 200 mg/kg/dag. Denne dosen er 6 ganger den maksimale anbefalte dosen hos mennesker basert på mg/m² (beregninger forutsetter en peroral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Amlodipin

Reversible biokjemiske endringer i sædcellehodet er rapportert hos enkelte pasienter som er behandlet med kalsiumkanalblokkere. Kliniske data er utilstrekkelige med hensyn til potensiell effekt av amlodipin på fertilitet. I en studie hos rotte, ble det vist uønskede effekter på fertilitet hos hannrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som bruker Bevacomb og kjører bil eller bruker maskiner, bør være oppmerksomme på at svimmelhet eller tretthet av og til kan oppstå.

Amlodipin kan ha en liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis pasienter som bruker Bevacomb lider av svimmelhet, hodepine, fatigue eller kvalme, kan reaksjonsevnen bli nedsatt.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhet av amlodipin/valsartan er vurdert i fem kontrollerte kliniske studier med 5175 pasienter, hvorav 2613 fikk valsartan i kombinasjon med amlodipin. Følgende bivirkninger var enten hyppigst forekommende eller mest signifikant eller alvorlig: Nasofaryngitt, influensa, overfølsomhet, hodepine, synkope, ortostatisk hypotensjon, ødem, pittingødem, ansiktsødem, perifert ødem, fatigue, rødming, asteni og hetetokter.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er rangert i henhold til frekvens og med følgende frekvensinndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

MedDRA Organklasse- system	Bivirkninger	Frekvens		
		Bevacomb	Amlodipin	Valsartan
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	Vanlige	--	--
	Influensa	Vanlige	--	--
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Redusert hemoglobin og hematokrit	--	--	Ikke kjent
	Leukopeni	--	Svært sjeldne	--
	Nøytropeni	--	--	Ikke kjent
	Trombocytopeni, av og til med purpura	--	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi	--	Svært sjeldne	--
	Hyponatremi	Mindre vanlige	--	--
Psykiatriske lidelser	Depresjon	--	Mindre vanlige	--
	Angst	Sjeldne	--	--
	Insomni/søvnforstyrrelser	--	Mindre vanlige	--
	Humørsvingninger	--	Mindre vanlige	--
	Forvirring	--	Sjeldne	--

Nevrologiske sykdommer	Unormal koordinasjon	Mindre vanlige	--	--
	Svimmelhet	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Postural svimmelhet	Mindre vanlige	--	--
	Dysgeusi	--	Mindre vanlige	--
	Ekstrapyrimidalt syndrom	--	Ikke kjent	--
	Hodepine	Vanlige	Vanlige	--
	Hypertoni	--	Svært sjeldne	--
	Parestesi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Perifer nevropati, nevropati	--	Svært sjeldne	--
	Somnolens	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Synkope	--	Mindre vanlige	--
	Tremor	--	Mindre vanlige	--
	Hypoestesi	--	Mindre vanlige	--
Øyesykdommer	Synsforstyrrelse	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Nedsatt syn	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Vertigo	Mindre vanlige	--	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Synkope	Sjeldne	--	--
	Takykardi	Mindre vanlige	--	--
	Arytmier (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer)	--	Svært sjeldne	--
	Hjerteinfarkt	--	Svært sjeldne	--
Karsykdommer	Rødming	--	Vanlige	--
	Hypotensjon	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Ortostatisk hypotensjon	Mindre vanlige	--	--
	Vaskulitt	--	Svært sjeldne	Ikke kjent

Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Hoste	Mindre vanlige	Svært sjeldne	Mindre vanlige
	Dyspné	--	Mindre vanlige	--
	Faryngolaryngal smerte	Mindre vanlige	--	--
	Rhinitt	--	Mindre vanlige	--
Gastrointestinale sykdommer	Abdominalt ubehag, smerter i øvre del av magen	Mindre vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
	Endret avføringsmønster	--	Mindre vanlige	--
	Forstoppelse	Mindre vanlige	--	--
	Diaré	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Munntørrehet	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Dyspepsi	--	Mindre vanlige	--
	Gastritt	--	Svært sjeldne	--
	Gingivahyperplasi	--	Svært sjeldne	--
	Kvalme	Mindre vanlige	Vanlige	--
	Pankreatitt	--	Svært sjeldne	--
	Oppkast	--	Mindre vanlige	--
	Intestinalt angioødem	--	--	Svært sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier	Unormal leverfunksjonsprøve, inkludert økning i nivået av bilirubini blodet	--	Svært sjeldne*	Ikke kjent
	Hepatitt	--	Svært sjeldne	--
	Intrahepatisk kolestase, gulsott	--	Svært sjeldne	--

Hud- og underhuds-sykdommer	Alopesi	--	Mindre vanlige	--
	Angioødem	--	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Bulløs dermatitt	--	--	Ikke kjent
	Erytem	Mindre vanlige	--	--
	Erythema multiforme	--	Svært sjeldne	--
	Eksantem	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Hyperhidrose	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Fotosensitivetsreaksjoner	--	Mindre vanlige	--
	Pruritus	Sjeldne	Mindre vanlige	Ikke kjent
	Purpura	--	Mindre vanlige	--
	Utslett	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
	Misfarging av huden	--	Mindre vanlige	--
	Urtikaria og andre former for utslett	--	Svært sjeldne	--
	Eksfoliativ dermatitt	--	Svært sjeldne	--
	Stevens-Johnson syndrom	--	Svært sjeldne	--
	Quinckes ødem	--	Svært sjeldne	--
	Toksisk epidermal nekrolyse		Ikke kjent	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Ryggsmerte	Mindre vanlige	Mindre vanlige	--
	Leddhevelse	Mindre vanlige	--	--
	Muskelkrampe	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Myalgi	--	Mindre vanlige	Ikke kjent
	Ankelhevelser	--	Vanlige	--
	Tyngdefølelse	Sjeldne	--	--

Sykdommer i nyre og urinveier	Økt nivå av kreatinin i blodet	--	--	Ikke kjent
	Vannlatingsproblemer	--	Mindre vanlige	--
	Nokturi	--	Mindre vanlige	--
	Pollakiuri	Sjeldne	Mindre vanlige	--
	Polyuri	Sjeldne	--	--
	Nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon	--	--	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Impotens	--	Mindre vanlige	--
	Erektile dysfunksjoner	Sjeldne	--	--
	Gynekomasti	--	Mindre vanlige	--
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni	Vanlige	Mindre vanlige	--
	Ubehag, malaise	--	Mindre vanlige	--
	Fatigue	Vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
	Ansiktsødem	Vanlige	--	--
	Rødming, hetetokter	Vanlige	--	--
	Ikke-kardiale brystmerter	--	Mindre vanlige	--
	Ødem	Vanlige	Vanlige	--
	Perifert ødem	Vanlige	--	--
	Smerte	--	Mindre vanlige	--
	Pittingødem	Vanlige	--	--
Undersøkelser	Økt nivå av kalium i blodet	--	--	Ikke kjent
	Vektøkning	--	Mindre vanlige	--
	Vektreduksjon	--	Mindre vanlige	--

* Oftest sammen med kolestase

Ytterligere informasjon om kombinasjonen

Insidens av perifert ødem, en kjent bivirkning av amlodipin, var generelt sett lavere hos pasienter som fikk kombinasjonen amlodipin/valsartan sammenlignet med de som fikk amlodipin alene. I dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier var insidensen av perifert ødem ved ulike doser som følger:

Pasienter som fikk perifert ødem, i %		Valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

NA = ikke relevant ("not applicable")

Gjennomsnittlig insidens av perifert ødem, jevnt vektet for alle doser av kombinasjonen amlodipin/valsartan, var 5,1 %.

Ytterligere informasjon om de individuelle komponentene

Bivirkninger som tidligere er rapportert med én av enkeltkomponentene (amlodipin eller valsartan) kan også være potensielle bivirkninger av Bevacomb, til tross for at de ikke er observert i kliniske studier eller i perioden etter markedsføring.

Amlodipin

<i>Vanlige</i>	Somnolens, svimmelhet, palpitasjoner, abdominal smerte, kvalme, ankelhevelser.
<i>Mindre vanlige</i>	Insomni, humørforandringer (inkludert angst), depresjon, tremor, dysgeusi, synkope, hypestesi, synsforstyrrelser (inkludert diplopi), tinnitus, hypotensjon, dyspné, rhinitt, oppkast, dyspepsi, alopesi, purpura, misfarging av huden, hyperhidrose, pruritus, eksantem, myalgi, muskelkramper, smerte, vannlatingsproblemer, økt vannlatingsfrekvens, impotens, gynekomasti, bryst smerter, malaise, vektøkning, vektreduksjon.
<i>Sjeldne</i>	Forvirring.
<i>Svært sjeldne</i>	Leukopeni, trombocytopeni, allergiske reaksjoner, hyperglykemi, hypertoni, perifer nevropati, hjerteinfarkt, arytmier (inkludert bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer), vaskulitt, pankreatitt, gastritt, gingival hyperplasi, hepatitt, gulsott, forhøyede leverenzymmer*, angioødem, erythema multiforme, urtikaria, eksfoliativ dermatitt, Stevens-Johnson syndrom, Quinckes ødem, fotosensitivitet.
<i>Ikke kjent</i>	Toksisk epidermal nekrolyse

* oftest sammen med kolestase

Enkeltstående tilfeller av ekstrapyramidalt syndrom er rapportert.

Valsartan

<i>Ikke kjent</i>	Redusert nivå av hemoglobin, redusert nivå av hematokrit, nøytropeni, trombocytopeni, økt nivå av serumkalium, forhøyede leverfunksjonsverdier inkludert økt nivå av serumbilirubin, nyresvikt og nedsatt nyrefunksjon, forhøyet serumkreatinin, angioødem, myalgi, vaskulitt, overfølsomhet inkludert serumsyke.
-------------------	---

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er ingen erfaring med overdosering av Bevacomb. Hovedsymptomet ved overdosering med valsartan er muligens uttalt hypotensjon med svimmelhet. Overdosering med amlodipin kan gi uttalt perifer vasodilatasjon, og muligens refleks-takykardi. Betydelig og potensielt forlenget systemisk hypotensjon, inkludert sjokk med fatalt utfall, er rapportert med amlodipin.

Ikke-kardiogent lungeødem er rapportert i sjeldne tilfeller som følge av overdosering med amlodipin. Inntreden kan være forsinket (24-48 timer etter inntak) og kan kreve ventilasjonsstøtte. Tidlige gjenopplivningstiltak (inkludert væskeoverbelastning) for å opprettholde perfusjon og hjerterevolum kan være utløsende faktorer.

Behandling

Oppkast eller magetømming kan vurderes igangsatt dersom inntaket har skjedd nylig. Administrering av aktivt kull hos friske personer umiddelbart eller inntil to timer etter inntak av amlodipin har vist å redusere absorpsjonen av amlodipin signifikant. Klinisk signifikant hypotensjon på grunn av overdosering med Bevacomb krever aktive kardiovaskulære støttetiltak, inkl. hyppige kontroller av hjerte- og lungefunksjon, heving av ekstremiteter og fokus på sirkulerende blodvolum og

urinproduksjon. En vasokonstriktor kan være nyttig for å gjenopprette vaskulær tonus og blodtrykk, forutsatt at det ikke foreligger noen kontraindikasjoner. Intravenøst kalsiumglukonat kan være nyttig for å reversere effekter av kalsiumkanalblokkade.

Det er ikke sannsynlig at valsartan og amlodipin kan fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler med virkning på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-antagonister, kombinasjoner, angiotensin II-antagonister og kalsiumantagonister, ATC-kode: C09D B01

Bevacomb kombinerer to antihypertensive komponenter med komplementære mekanismer for kontroll av blodtrykket hos pasienter med essensiell hypertensjon: amlodipin tilhører legemiddelgruppen kalsiumantagonister og valsartan tilhører legemiddelgruppen angiotensin II-antagonister. Kombinasjonen av disse virkestoffene gir en additiv antihypertensiv effekt som gir større blodtryksreduksjon enn enkeltkomponentene alene.

Amlodipin/Valsartan

Kombinasjonen amlodipin og valsartan gir en doserelatert, additiv blodtryksreduksjon innenfor det terapeutiske doseintervallet. Den antihypertensive effekten av én enkeltdose av kombinasjonen vedvarer i 24 timer.

Placebokontrollerte studier

Mer enn 1400 hypertensive pasienter fikk amlodipin/valsartan én gang daglig i to placebokontrollerte studier. Voksne med lett til moderat, ukomplisert essensiell hypertensjon (gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk ≥ 95 og < 110 mmHg) ble inkludert. Pasienter med høy kardiovaskulær risiko ble ekskludert, det vil si pasienter med hjertesvikt, type 1 diabetes og dårlig kontrollert type 2 diabetes og de som hadde hatt hjerteinfarkt eller slag i løpet av det siste året.

Aktiv kontrollerte studier hos pasienter som ikke responderte på monoterapi

I en multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv kontrollert studie med parallelle behandlingsgrupper hos pasienter som ikke oppnådde tilstrekkelig effekt med valsartan 160 mg, ble blodtrykket normalisert ("trough" sittende diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ved studieslutt) hos 75 % av pasientene som fikk amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg og hos 62 % av pasientene som fikk amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg, sammenlignet med 53 % av pasientene som fortsatte behandlingen med valsartan 160 mg. Tillegg av amlodipin 10 mg og 5 mg gav en ytterligere systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på henholdsvis 6,0/4,8 mmHg og 3,9/2,9 mmHg, sammenlignet med pasienter som fortsatte behandlingen med valsartan 160 mg alene.

I en multisenter, randomisert, dobbeltblind, aktiv kontrollert studie med parallelle behandlingsgrupper hos pasienter som ikke oppnådde tilstrekkelig effekt med amlodipin 10 mg, ble blodtrykket normalisert ("trough" sittende diastolisk blodtrykk < 90 mmHg ved studieslutt) hos 78 % av pasientene som fikk amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, sammenlignet med 67 % av pasientene som fortsatte behandlingen med amlodipin 10 mg. Tillegg av valsartan 160 mg gav en ytterligere systolisk/diastolisk blodtryksreduksjon på 2,9/2,1 mmHg, sammenlignet med pasienter som fortsatte behandlingen med amlodipin 10 mg alene.

Amlodipin/valsartan ble også undersøkt i en aktiv kontrollert studie med 130 hypertensive pasienter, med gjennomsnittlig sittende diastolisk blodtrykk ≥ 110 mmHg og < 120 mmHg. I denne studien (blodtrykk ved baseline var 171/113 mmHg) ble sittende blodtrykk redusert med 36/29 mmHg med et amlodipin/valsartan-regime på 5 mg/160 mg, som ble titrert til 10 mg/160 mg. Til sammenligning ble

sittende blodtrykk redusert med 32/28 mmHg med et lisinopril/hydroklortiazid-regime på 10 mg/12,5 mg, som ble titrert til 20 mg/12,5 mg.

I to langtids oppfølgingsstudier vedvarte effekten av amlodipin/valsartan i mer enn ett år. Brå seponering av amlodipin/valsartan har ikke vært assosiert med rask blodtrykksøkning. Alder, kjønn, etnisitet eller kroppsmasseindeks ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $< 30 \text{ kg/m}^2$) påvirket ikke responsen på amlodipin/valsartan.

Amlodipin/valsartan er ikke undersøkt hos andre populasjoner enn hypertensive pasienter. Valsartan er undersøkt hos pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt og hjertesvikt. Amlodipin er undersøkt hos pasienter med kronisk, stabil angina, vasospastisk angina samt angiografisk dokumentert koronar hjertesykdom.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Bevacomb hemmer den transmembrane innstrømmingen av kalsiumioner i hjertemusklatur og vaskulær glatt muskulatur. Mekanismen bak den antihypertensive effekten til amlodipin er en direkte avslappende effekt på vaskulær glatt muskulatur, som forårsaker nedsatt perifer vaskulær motstand og redusert blodtrykk. Forsøksdata viser at amlodipin bindes både til dihydropyridin og ikke-dihydropyridin bindingssteder. Sammentrekningene i hjertemusklatur og vaskulær glatt muskulatur er avhengig av forflytning av ekstracellulært kalsium inn i disse cellene via spesifikke ionekanaler.

Etter administrering av terapeutiske doser til hypertensive pasienter forårsaker amlodipin vasodilatasjon. Dette fører til en reduksjon av liggende og stående blodtrykk. Denne blodtrykksreduksjonen medfører ingen signifikant endring i hjertefrekvens eller plasmakatekolamin-nivåer ved kronisk dosering.

Plasmakonsentrasjoner korrelerer med effekt både hos yngre og eldre pasienter.

Hos hypertensive pasienter med normal nyrefunksjon forårsaket terapeutiske doser amlodipin en reduksjon i renal vaskulær motstand, og en økning i glomerulær filtrasjonsrate og effektiv renal plasmastrøm uten endringer i filtrasjonsfraksjon eller proteinuri.

I likhet med andre kalsiumantagonister har hemodynamiske målinger av hjertefunksjon ved hvile og anstrengelse (eller pacing) generelt vist en liten økning i "cardiac index" uten signifikant påvirkning av dp/dt eller venstre ventrikkels endediastoliske trykk eller volum hos pasienter med normal ventrikkelfunksjon som behandles med amlodipin. I hemodynamiske studier har amlodipin ikke vært assosiert med negativ inotrop effekt når det gis innenfor terapeutiske doseintervaller hos friske dyr eller mennesker. Dette gjelder også ved samtidig bruk av betablokker hos mennesker.

Amlodipin endrer ikke sinusknutefunksjonen eller atrioventrikulær tilstand hos friske dyr eller mennesker. Det ble ikke observert noen endringer på elektrokardiografiske parametre i kliniske studier der amlodipin ble gitt sammen med betablokker til pasienter med hypertensjon eller angina.

Bruk hos pasienter med hypertensjon

En randomisert, dobbeltblindet morbiditet-mortalitetsstudie som heter «Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial» (ALLHAT) ble utført for å sammenligne nyere behandlinger: amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalsiumkanalblokker) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hemmer) som førstelinjebehandling versus tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag, ved lett til moderat hypertensjon.

Totalt 33 357 hypertensive pasienter i alderen 55 år eller eldre ble randomisert og fulgt opp i gjennomsnittlig 4,9 år. Pasientene hadde minst én tilleggsrisikofaktor for koronar hjertesykdom, inkludert tidligere hjerteinfarkt eller slag (> 6 måneder før inkludering i studien) eller annen dokumentert aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (totalt 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), forhøyet

HDL-kolesterol <35 mg/dl eller <0,906 mmol/liter (11,6 %), venstre ventrikkle-hypertrofi, verifisert ved hjelp av EKG eller ekkokardiografi (20,9 %), sigarettøyking (21,9 %).

Det primære endepunktet var sammensatt av fatal koronar hjertesykdom eller ikke-fatal hjerteinfarkt. Det var ingen signifikant forskjell i det primære endepunktet mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling: risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90-1,07) $p=0,65$. Blant de sekundære endepunktene var insidensen av hjertesvikt (del av et sammensatt kardiovaskulært endepunkt) signifikant høyere i amlodipingruppen sammenlignet med klortalidongruppen (10,2 % versus 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Det var imidlertid ingen forskjell i mortalitet (av alle årsaker) mellom amlodipinbasert behandling og klortalidonbasert behandling, RR 0,96, 95 % KI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Valsartan

Valsartan er en oralt aktiv, potent og spesifikk angiotensin II-reseptorantagonist. Den virker selektivt på AT_1 -reseptorsubtypen, som er ansvarlig for de kjente effektene av angiotensin II. Det økte plasmanivået av angiotensin II som følger etter en AT_1 -reseptorblokkade med valsartan, kan stimulere ublokkerte AT_2 -reseptorsubtyper, noe som tilsynelatende motvirker effekten av AT_1 -reseptoren. Valsartan har ingen partiell agonistaktivitet på AT_1 -reseptoren, og har mye større (ca. 20 000 ganger) affinitet for AT_1 -reseptoren enn for AT_2 -reseptoren.

Valsartan hemmer ikke ACE, også kjent som kininase-II, som omdanner angiotensin-I til angiotensin-II og bryter ned bradykinin. Ettersom det ikke er noen effekt på ACE, og ingen potensering av bradykinin eller substans P, er det ikke sannsynlig at angiotensin II-antagonister vil bli assosiert med hoste. I kliniske studier der valsartan ble sammenlignet med en ACE-hemmer, var insidensen av tørrhoste signifikant mindre ($p < 0,05$) hos pasienter behandlet med valsartan enn hos pasienter behandlet med en ACE-hemmer (henholdsvis 2,6 % vs. 7,9 %). I en klinisk studie med pasienter som tidligere hadde fått tørrhoste under behandling med ACE-hemmere, utviklet 19,5 % av forsøkspersonene som fikk valsartan og 19,0 % av forsøkspersonene som fikk et tiaziddiuretika hoste, sammenlignet med 68,5 % av de som fikk en ACE-hemmer ($p < 0,05$). Valsartan bindes ikke til og blokkerer ikke andre hormonreseptorer eller ionekanaler som er viktige i den kardiovaskulære reguleringen.

Bruk av valsartan hos hypertensive pasienter fører til reduksjon av blodtrykket uten at hjerterefrekvensen påvirkes.

Hos de fleste pasientene oppnås antihypertensiv effekt innen 2 timer, og maksimal blodtrykksreduksjon innen 4-6 timer etter peroralt inntak av én enkeltdose. Antihypertensiv effekt vedvarer i mer enn 24 timer etter administrering. Ved gjentatte doseringer vil maksimal blodtrykksreduksjon vanligvis oppnås innen 2-4 uker, og effekten opprettholdes ved langtidsbehandling. Brå seponering av valsartan er ikke assosiert med "rebound"-hypertensjon eller andre kliniske hendelser.

Annet: Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET [ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] og VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i anamnesen, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og mortalitet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister på grunn av at disse har tilsvarende farmakodynamiske egenskaper.

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati (se pkt. 4.4).

Hensikten med ALTITUDE-studien (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig på grunn av økt risiko for bivirkninger. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige, uheldige hendelser under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nedsatt nyrefunksjon) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Linearitet

Amlodipin og valsartan har lineær farmakokinetikk.

Amlodipin/Valsartan

Etter peroralt inntak av Bevacomb, nås maksimal plasmakonsentrasjon av valsartan og amlodipin etter henholdsvis 3 og 6-8 timer. Hastigheten og graden av absorpsjon av Bevacomb er ekvivalent med biotilgjengeligheten til valsartan og amlodipin gitt som individuelle tabletter.

Amlodipin

Absorpsjon

Etter peroralt inntak av terapeutiske doser amlodipin alene, nås maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin etter 6-12 timer. Absolutt biotilgjengelighet er beregnet til å være mellom 64 % og 80 %. Biotilgjengeligheten til amlodipin påvirkes ikke av matinntak.

Distribusjon

Distribusjonsvolum er ca. 21 liter/kg. *In vitro*-studier med amlodipin har vist at ca. 97,5 % av sirkulerende legemiddel er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Amlodipin metaboliseres i utstrakt grad i leveren (ca. 90 %) til inaktive metabolitter.

Eliminasjon

Amlodipin elimineres bifasisk fra plasma, med en terminal eliminasjonshalveringstid på ca. 30 til 50 timer. "Steady state" plasmanivåer nås etter kontinuerlig administrering i 7-8 dager. Det utskilles 10 % uforandret amlodipin og 60 % amlodipinmetabolitter i urin.

Valsartan

Absorpsjon

Etter peroralt inntak av valsartan alene, nås maksimal plasmakonsentrasjon etter 2-4 timer. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 23 %. Mat reduserer eksponeringen for valsartan (målt som AUC) med ca. 40 % og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) med ca. 50 %, men fra ca. 8 timer etter dosering er valsartankonsentrasjonene like i gruppene med og uten matinntak. Denne reduksjonen i AUC blir imidlertid ikke etterfulgt av klinisk signifikant nedsatt terapeutisk effekt. Valsartan kan derfor gis med eller uten mat.

Distribusjon

«Steady-state» distribusjonsvolum for valsartan etter intravenøs administrering er ca. 17 liter, noe som indikerer at valsartan ikke har utstrakt distribusjon i vev. Valsartan har høy serumproteinbindingsgrad (94-97 %), hovedsakelig serumalbumin.

Biotransformasjon

Valsartan metaboliseres ikke i stor grad ettersom bare ca. 20 % av dosen gjenfinnes som metabolitter. En hydroksymetabolitt er identifisert i lave konsentrasjoner i plasma (mindre enn 10 % av valsartan AUC). Denne metabolitten er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon

Valsartan viser multieksponensiell eliminasjonskinetikk ($t_{1/2\alpha} < 1$ time og $t_{1/2\beta}$ ca. 9 timer). Valsartan utskilles primært i feces (ca. 83 % av dosen) og urin (ca. 13 % av dosen), hovedsakelig som uforandret legemiddel. Etter intravenøs administrering er plasmaclearance av valsartan ca. 2 liter/time, og renal clearance er 0,62 liter/time (ca. 30 % av total clearance). Halveringstiden for valsartan er 6 timer.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon (yngre enn 18 år)

Det foreligger ingen farmakokinetiske data fra den pediatriske populasjonen.

Eldre (65 år eller eldre)

Tid til maksimal plasmakonsentrasjon av amlodipin er lik hos yngre og eldre pasienter. Clearance av amlodipin har en tendens til å reduseres hos eldre pasienter, noe som fører til økning av arealet under kurven (AUC) og eliminasjonshalveringstid. Gjennomsnittlig systemisk AUC for valsartan er 70 % høyere hos eldre sammenlignet med yngre, derfor anbefales det å utvise forsiktighet ved doseøkning.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til amlodipin påvirkes ikke signifikant av nedsatt nyrefunksjon. Som forventet for en substans hvor renal clearance utgjør kun 30 % av total plasmaclearance, ble det ikke sett noen korrelasjon mellom nyrefunksjon og systemisk eksponering for valsartan.

Nedsatt leverfunksjon

Det er svært begrensede kliniske data tilgjengelig for amlodipin-administrering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med nedsatt leverfunksjon har redusert clearance av amlodipin, noe som fører til en økning av AUC på ca. 40-60 %. Hos pasienter med lett til moderat kronisk leversykdom er eksponeringen for valsartan (målt som AUC-verdier) i gjennomsnitt dobbelt så høy som hos friske, frivillige (sammenlignbare med hensyn til alder, kjønn og vekt). Forsiktighet bør utvises hos pasienter med leversykdom (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Amlodipin/Valsartan

Følgende bivirkninger med mulig klinisk relevans er observert i dyrestudier:

Histopatologiske tegn på inflammasjon i kjertelmagen ble sett hos hannrotter ved en eksponering på ca. 1,9 (valsartan) og 2,6 (amlodipin) ganger de kliniske dosene på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Ved høyere eksponeringer forekom sårdannelse og erosjoner i mageslimhinnene hos både hann- og hunnrotter. Tilsvarende forandringer ble også sett hos gruppen som fikk valsartan alene (eksponering 8,5-11,0 ganger den kliniske dosen på 160 mg valsartan).

En økt insidens og alvorlighetsgrad av renal tubulær basofili/hyalinisering, dilatasjon og sylindere («casts») samt interstitiell lymfocytinflammasjon og arteriell medial hypertrofi ble funnet ved en eksponering på 8-13 (valsartan) og 7-8 (amlodipin) ganger de kliniske dosene på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Tilsvarende endringer ble funnet hos gruppen som fikk valsartan alene (eksponering 8,5-11,0 ganger den kliniske dosen på 160 mg valsartan).

I en embryoføtal utviklingsstudie hos rotte ble det observert økt insidens av dilaterte urinledere, misdannede brystbein og manglende forbening av forpotenes falanger ved eksponering på ca. 12 (valsartan) og 10 (amlodipin) ganger de kliniske dosene på 160 mg valsartan og 10 mg amlodipin. Dilaterte urinledere ble også funnet hos gruppen som fikk valsartan alene (eksponering 12 ganger den kliniske dosen på 160 mg valsartan). Det var kun beskjedne tegn på maternell toksisitet (moderat reduksjon i kroppsvekt) i denne studien. Den høyeste observerte dosen uten negativ effekt ("no-

observed-effect-level”) på utvikling ble observert ved 3 (valsartan) og 4 (amlodipin) ganger den kliniske eksponeringen (basert på AUC).

Det er ikke sett tegn på mutagenitet, klastogenitet eller karsinogenitet med enkeltkomponentene.

Amlodipin

Reproduksjonstoksisitet

Reproduksjonsstudier hos rotte og mus har vist forsinket fødsel i forhold til termin, forlenget varighet av fødsel og redusert overlevelse av avkom ved doser ca. 50 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose for mennesker basert på mg/kg.

Svekkelse av fertilitet

Det var ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dager og hunner i 14 dager før parring) ved doser opptil 10 mg/kg/dag (8 ganger* maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²). I en annen studie hos rotte ble hannrotter behandlet med amlodipinbesilat i 30 dager, med en dose sammenlignbar med human dose basert på mg/kg. Det ble vist redusert nivå av folikkelstimulerende hormon og testosteron i plasma, samt reduksjon i spermiekonsentrasjon og i antall modne spermatider og Sertoli-celler.

Karsinogenitet, mutagenese

Rotter og mus behandlet med amlodipin i kosten i to år, med konsentrasjoner beregnet å gi dosering på henholdsvis 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag, viste ingen tegn på karsinogenitet. Høyeste dose (for mus tilsvarende, og for rotter dobbelt* av maksimal anbefalt human dose på 10 mg basert på mg/m²) var tilnærmet maksimal tolerert dose for mus, men ikke for rotte.

Mutagenitetsstudier avdekket ingen legemiddelrelaterte effekter på verken gen- eller kromosomnivå.

* Basert på en pasientvekt på 50 kg.

Valsartan

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet, ellerreproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Hos rotter førte toksiske doser for mordyret (600 mg/kg/dag) under de siste dagene av drektigheten og under laktasjonen til redusert overlevelse, lavere vektøkning og forsinket utvikling (utfolding av ytre øre og åpning av ørekanalen) hos avkommet (se pkt. 4.6). Disse dosene hos rotter (600 mg/kg/dag) er ca. 18 ganger maksimal anbefalt human dose basert på mg/m² (beregningene antar en peroral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Ved prekliniske sikkerhetsstudier hos rotte forårsaket høye doser valsartan (200 til 600 mg/kg kroppsvekt) en reduksjon i røde blodcelleparametere (erytrocytter, hemoglobin, hematokrit) og evidens for endringer i renal hemodynamikk (svakt forhøyet urea nitrogen i blod og renal tubulær hyperplasi og basofili hos hannrotter). Disse dosene hos rotter (200 til 600 mg/kg dag) er ca. 6 til 18 ganger maksimal anbefalt human dose basert på mg/m² (beregningene antar en peroral dose på 320 mg/dag og en pasient på 60 kg).

Disse endringene var mer alvorlige hos silkeaper enn hos rotter ved sammenlignbar dosering, spesielt i nyrene, hvor endringene førte til nefropati, inkludert forhøyet urea nitrogen og kreatinin i blodet.

Det ble observert hypertrofi i renale juxtaglomerulære celler hos begge arter. Alle endringene ble ansett å skyldes de farmakologiske effektene av valsartan, som gir langvarig hypotensjon, spesielt hos silkeaper. Hypertrofi i juxtaglomerulære celler har trolig ingen relevans ved terapeutiske doser av valsartan hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Povidon (K-29/32)

Krysskarmellosenatrium

Talkum

Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Makrogol

Kun for 5/80 mg og 5/160 mg tabletter:

Gul jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC-AL blistere

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 eller 280 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10545

15-10546

15-10547

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. november 2016

Dato for siste fornyelse: 17. oktober 2021

10. OPPDATERINGSDATO

27.06.2025