

التركيب: كل مضغوطة إميسا-كارد 80/5 ملبسة بالفيلم تحتوي 5 ملغ أملوديين بيسيلات و 80 ملغ فالسارتان.
كل مضغوطة إميسا-كارد 160/5 ملبسة بالفيلم تحتوي 5 ملغ أملوديين بيسيلات و 160 ملغ فالسارتان.
كل مضغوطة إميسا-كارد 320/5 ملبسة بالفيلم تحتوي 5 ملغ أملوديين بيسيلات و 320 ملغ فالسارتان.
كل مضغوطة إميسا-كارد 160/10 ملبسة بالفيلم تحتوي 10 ملغ أملوديين بيسيلات و 160 ملغ فالسارتان.
كل مضغوطة إميسا-كارد 320/10 ملبسة بالفيلم تحتوي 10 ملغ أملوديين بيسيلات و 320 ملغ فالسارتان.

السواغات: ميكروكريستالين السيليلوز، كروس بوفيدون، إيروزيل، شمعات المغنيزيوم.

آلية التأثير:

أملوديين:

إن أملوديين حاجب لقناة الكالسيوم من مشتقات ديهيدروبيريدين. يثبط أملوديين بشكل انتقائي تدفق شوارد الكالسيوم عبر الأغشية الخلوية مع تأثير على خلايا العضلات الوعائية للمساء الوعائية أكبر من تأثيره على خلايا العضلة القلبية. لا يؤثر أملوديين على تركيز الكالسيوم في المصل. أملوديين موسع وعائي شرياني محيطي، يؤثر بشكل مباشر على العضلات الوعائية للمساء مؤدياً إلى إنقاص المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي تخفيض ضغط الدم.

فالسارتان:

يثبط فالسارتان تأثيرات أنجيوتنسين (II) المقبضة للأوعية الدموية والمفرزة للألدوستيرون وذلك عن طريق التثبيط الانتقائي لإرتباط أنجيوتنسين (II) مع مستقبلات (AT1) في العديد من الأنسجة، مثل العضلات الوعائية للمساء والغدة الكظرية. لذلك فإن تأثيره يكون مستقلاً عن طرق اصطناع أنجيوتنسين (II). يثبط حجب مستقبلات أنجيوتنسين (II) التغذية السلبية الراجعة لأنجيوتنسين (II) والمنظمة لإفراز الرنين، لا تضعف الزيادة الناتجة في فعالية الرنين البلازمي ومستويات أنجيوتنسين (II) في الدوران من تأثير فالسارتان على ضغط الدم.

الحركية الدوائية:

أملوديين:

الامتصاص: يصل أملوديين إلى التركيز البلازمي الأعظمي بعد (6 - 12 ساعة) من تناوله بمفرده، تم تقدير التوافر الحيوي المطلق بين (64 % و 90 %). لا يتغير التوافر الحيوي لأملوديين بوجود الطعام.

التوزع: يبلغ الحجم الظاهري لتوزع أملوديين (21 لتر/كغ). يرتبط حوالي (93%) من أملوديين الموجود في الدوران مع بروتينات البلازما عند مرضى ارتفاع ضغط الدم.
الاستقلاب: يتحول أملوديين بشكل كبير (حوالي 90%) إلى مستقبلات غير فعالة عبر الاستقلاب الكبدي، وي طرح (10%) من المركب الأصلي و (60%) من المستقبلات مع البول.

الاطراح: يطرح أملوديين من البلازما عبر مرحلتين ويبلغ العمر النصفى للاطراح النهائي حوالي (30-50 ساعة). يصل أملوديين لتركيز ثابتة في البلازما بعد (7 - 8 أيام) من تناول جرعات يومية متتابة.

فالسارتان:

الامتصاص: يصل فالسارتان إلى التركيز البلازمي الأعظمي بعد (2 - 4 ساعات) من تناوله بمفرده عن طريق الفم، يبلغ التوافر الحيوي المطلق حوالي (25 %). ينقص تناول الطعام كلا من المساحة تحت المنحني (AUC) بحوالي (40 %) والتركيز البلازمي الأعظمي بحوالي (50 %).

التوزع: لا تتوزع جرعة فالسارتان في الأنسجة كثيراً، حيث يرتبط بشدة مع بروتينات المصل بنسبة (95 %) وبشكل رئيسي مع الألبومين.

الاستقلاب: يبلغ العمر النصفى لفالسارتان حوالي (6 ساعات). تبلغ نسبة المستقلب الأساسي (Valeryl 4-hydroxy valsartan) حوالي (9 %) من الجرعة.

الاطراح: يطرح مع البراز بنسبة حوالي (83 %) من الجرعة ومع البول بنسبة (13%) من الجرعة.

أملوديين / فالسارتان

يصل التركيز البلازمي الأعظمي للدواء (فالسارتان /أملوديين) عند تناوله فمواً لدى البالغين الأصحاء بعد (3) ساعات و (6 - 8) ساعات على الترتيب. يكون معدل ومدى الامتصاص لكل من أملوديين وفالسارتان معادلاً لتناول كلا المادتين بمفردهما. لا يتغير التوافر الحيوي لكل من فالسارتان وأملوديين عند إعطائهما مع الطعام.

الاستطبابات:

يستخدم (فالسارتان/أملوديين) في معالجة ارتفاع ضغط الدم، وفي الحالات التالية:

- عند المرضى الذين لا يتحقق لديهم الضبط الملائم لضغط الدم باستخدام علاج أحادي.
- علاج أولي للمرضى الذين من الممكن أن يحتاجوا إلى عدة أدوية للوصول إلى ضغط الدم المطلوب.
- يجب أن يعتمد اختيار (فالسارتان/أملوديين) كعلاج أولي لارتفاع ضغط الدم على تقييم الفوائد والمخاطر المحتملة بما في ذلك إمكانية تحمل المريض لأصغر جرعة من

(فالسارتان /أملوديين)

يكون مرضى ضغط الدم في المرحلة الثانية (المتوسطة أو الشديدة) متعرضين لخطورة مرتفعة نسبياً للإصابة بحوادث قلبية وعائية، فشل كلوي ومشاكل بالرؤية لذلك فإن المعالجة الفورية تكون هامة سريريا. يجب أن يكون قرار استخدام هذه المشاركة كعلاج بدئية حسب الحالة المرضية، ويجب الأخذ بعين الاعتبار ضغط الدم الأساسي وقيمة ضغط الدم المطلوب وامكانية زيادة الجرعة للحصول على ضغط الدم المطلوب باستخدام المشاركة مقارنة مع العلاج الأحادي.

مضادات الاستطباب:

يعتبر (فالسارتان /أملوديبين) مضاد استطباب عند المرضى الذين لديهم فرط حساسية لأحد مكونات المستحضر.

التأثيرات الجانبية:

إن الأسباب الأكثر شيوعاً لإيقاف المعالجة بهذه المشاركة الودمة المحيطية والدوار. كما شوهدت حوادث عند الوقوف (انخفاض الضغط عند الوقوف أو الدوار عند الوقوف) في نسبة لا تزيد عن (1 %) من المرضى.

من التأثيرات الجانبية المصادفة والتي بلغت نسبتها (0,2 %) أو أكثر والتي لم تحدد إذا كانت متعلقة بالدواء أو لا:

اضطرابات الجهاز الدموي للمفاوي: اعتلال عقدي لمفي

اضطرابات قلبية: خفقان وتسرع قلب.

اضطرابات الأذن وتجويف الأذن (التيه): ألم الأذن.

اضطرابات معدية معوية: إسهال، غثيان، إمساك، عسر الهضم، ألم بطن، ألم البطن العلوي، التهاب المعدة، إقياء، إزعاجات بطنية، تمدد بطني، جفاف فم والتهاب كولون.

اضطرابات عامة: تعب، ألم صدر، وهن، وذمة انطباعية، حمى، وذمة.

اضطرابات الجهاز المناعي: تحسس موسمي.

الاحماج والاحتشارات: التهاب بلعوم أنفي، التهاب جيوب، التهاب قصبات حاد، التهاب بلعوم، التهاب معدة وأمعاء، التهاب بلعوم ولوزتين.

التأذي والانسمام: التهاب اللقيمة، إلتواء (وئي) مفصلي، أذيات أطراف.

اضطرابات التغذية والاستقلاب: نقرس، مرض سكري غير معتمد على الأنسولين وإرتفاع كولسترول الدم.

اضطرابات العضلات الهيكلية والنسيج الضام: ألم مفصلي، ألم الظهر، تشنجات عضلية، ألم في الأطراف، ألم عضلي، فصال عظمي، تورم مفاصل وألم العضلات الهيكلية الصدرية.

اضطرابات الجهاز العصبي: صداع، عرق النسا (ألم العصب الوركي)، تنميل (مذل)، متلازمة رقبية عضدية، متلازمة النفق الرسغي، نقص الحس، صداع جيوب ونعاس.

اضطرابات نفسية: أرق، قلق، واكتئاب.

اضطرابات كلوية وبولية: بيلة دموية، تحصى الكلية، وتبول.

اضطرابات الجهاز التناسلي والثدي: خلل الوظيفة الانتصابية.

اضطرابات تنفسية، صدرية ومنصفية: سعال، ألم بلعومي حنجري، احتقان جيوب، زلة تنفسية، رعاف، سعال مع قشع، احتقان أنفي.

اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلد: حكة، طفح جلدي، فرط ترقق، أكزيميا، حمامة.

اضطرابات وعائية: توهج، طفح ظاهر، إغماء (غشي)، تشوش رؤية، فرط تحسس، طنين وانخفاض ضغط.

التحذيرات والاحتياطات:

انخفاض الضغط: قد تحدث أعراض انخفاض ضغط الدم لدى المرضى الذين لديهم نظام رنين – أنجيوتنسين فعال مثل المرضى الذين لديهم نقص (استنفاد) لحجم السوائل و / أو الملح الذين يتلقون جرعات عالية من مدرات البول والذين يتم إعطاؤهم حاجبات مستقبلات أنجيوتنسين.

يجب تصحيح نفاذ الحجم قبل إعطاء (أملوديبين وفالسارتان)، يجب بدء المعالجة بواسطة (أملوديبين وفالسارتان) تحت مراقبة طبية دقيقة. عند حدوث انخفاض ضغط دم شديد عند المرضى الذين يتناولون (أملوديبين وفالسارتان)، يجب وضع المريض بشكل مستلق على ظهره وإعطائه عند الضرورة محلول ملحي طبيعي بشكل تسريب وريدي. لا يعتبر انخفاض ضغط الدم بشكل مؤقت مضاد استطباب لمزيد من المعالجة، والتي من الممكن استئنافها بدون صعوبة بمجرد استقرار ضغط الدم.

خطورة الاحتشاء القلبي أو زيادة الذبحة: يمكن أن يتطور الاحتشاء القلبي الحاد أو تفاقم الذبحة بعد بداية العلاج أو زيادة جرعة أملوديبين وخصوصاً لدى مرضى داء الشريان التاجي الانسدادي الشديد.

اعتلال الوظيفة الكلوية: يمكن أن يحدث تغيرات في الوظيفة الكلوية تتضمن فشل كلوي حاد بسبب الأدوية المثبطة لنظام رنين – أنجيوتنسين والمدرات. يجب مراقبة الوظيفة الكلوية بشكل دوري عند هؤلاء المرضى.

ارتفاع بوتاسيوم الدم: يمكن أن تسبب الأدوية التي تثبط نظام رنين – أنجيوتنسين ارتفاع بوتاسيوم الدم، لذلك يجب مراقبة شوارد المصل بشكل دوري.

المرضى ذوي الحالات الخاصة:

الاستخدام عند الاطفال:

لم تدرس سلامة وفعالية الدواء عند الاطفال.

المرضى المسنونون:

لا يوجد اختلاف واضح بين فعالية وسلامة الدواء لدى المسنين ولكن لا يمكن استبعاد مزيد من الحساسية لدى بعض الأفراد الأكبر سناً.

الاعتلال الكلوي:

لم تدرس فعالية وسلامة الدواء عند مرضى الاعتلال الكلوي الشديد (تصفية الكرياتينين أقل من 30مل/د). لا داعي لتعديل الجرعة عند مرضى الاعتلال الكلوي البسيط و

(تصفية الكرياتينين بين 60 – 90مل/د) أو المتوسط (تصفية الكرياتينين بين 30 – 60مل/د).

الاعتلال الكبدي:

أملوديين: يزداد التعرض لأملوديين لدى مرضى القصور الكبدي، لذا يجب استخدام (أملوديين وفالسارتان) بالجرعات الدنيا.
فالسارتان: لا داعي لتعديل جرعة فالسارتان في مرضى القصور الكبدي البسيط إلى المتوسط. لا يمكن تقديم نصائح حول زيادة الجرعة بشكل تدريجي عند مرضى المرض الكبدي الشديد.

الحمل والإرضاع:

التصنيف الحلمي (D).

يمكن أن يؤدي استخدام الأدوية التي تؤثر على نظام رنين - أنجوتنسين خلال الثلثين الثاني والثالث من الحمل إلى نقص الوظيفة الكلوية للأجنة وزيادة معدل المرض والوفيات عند الأجنة والأطفال حديثي الولادة. يجب عدم استخدام الدواء خلال الحمل وعند كشف الحمل يجب إيقاف المعالجة بأسرع وقت ممكن.

الأمهات المرضعات:

من غير المعروف إذا كان أملوديين أو فالسارتان يفرزان في حليب الأم، وبما أن العديد من الأدوية تفرز في حليب الأم وبسبب احتمال حدوث تأثيرات جانبية على الطفل الرضيع، يجب أن يتم اتخاذ القرار بإيقاف الإرضاع أو إيقاف الدواء مع الأخذ بعين الاعتبار أهمية الدواء بالنسبة للأم.

التداخلات الدوائية:

لا يوجد دراسات عن التداخلات الدوائية بين أملوديين وفالسارتان مع الأدوية الأخرى، على الرغم من إجراء دراسات على أملوديين وفالسارتان كلاً على حدى كما هو مذكور لاحقاً:

أملوديين:

سيمفاستاتين: يزداد التعرض الجهازى لسيمفاستاتين عند مشاركته مع أملوديين. يجب أن تكون الجرعة العظمى لسيمفاستاتين (20 ملغ) يومياً عند المرضى الذين يتناولون أملوديين.

مثبطات (CYP3A4): تزيد مشاركة أملوديين مع مثبطات (CYP3A4) المتوسطة والشديدة من تركيز أملوديين، يجب مراقبة أعراض انخفاض ضغط الدم والوذمة في هذه المشاركة لتحديد الحاجة إلى ضبط الجرعة.

محفزات (CYP3A4): لا يوجد معلومات عن التأثيرات الكمية لمحفزات (CYP3A4) على أملوديين. يجب مراقبة ضغط الدم عند مشاركة أملوديين مع محفزات (CYP3A4).

فالسارتان:

لم يلاحظ أي تداخلات حركية دوائية مهمة من الناحية السريرية عند تناول فالسارتان مع أملوديين، أتينولول، سيميتيدين، ديجوكسين، فوروسيميد، غليبوريد، هيدروكلوروثيازيد أو إندوميثاسين.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما فيها مثبطات سيكلو أوكسيجيناز-2: إن مشاركة أحد أدوية هذه الزمرة مع حاجبات مستقبلات أنجوتنسين (II) عند المرضى كبار السن أو الذين لديهم نفاذ في حجم السوائل (بما فيهم المرضى الذين يتناولون مدرات) أو الذين يعانون من خلل في الوظيفة الكلوية قد يؤدي إلى تردي الوظيفة الكلوية بما يشمل احتمال حدوث فشل كلوي حاد، تكون هذه التأثيرات عادةً عكوسة، يجب مراقبة الوظيفة الكلوية بشكل دوري عند هؤلاء المرضى. من الممكن إنقاص التأثير الخافض للضغط لحاجبات مستقبلات أنجوتنسين (II) بما فيها فالسارتان بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما فيها مثبطات سيكلو أوكسيجيناز-2 الانتقائية.

البوتاسيوم: يمكن أن يؤدي الاستخدام المتزامن لفالسارتان مع المركبات التي تحجب نظام رنين - أنجوتنسين، المدرات الحافظة للبوتاسيوم (مثل، سبيرونولاكتون، تريامتيرين وأميلوريد)، متممات البوتاسيوم، بدائل الأملاح الحاوية على البوتاسيوم لزيادة البوتاسيوم في المصل، ويؤدي عند مرضى فشل القلب إلى زيادة الكرياتينين في المصل. ينصح بمراقبة البوتاسيوم في المصل عندما تعتبر هذه المشاركة الدوائية ضرورية.

تداخلات أنزيمات (CYP450): إن تأثير الاستخدام المتزامن لفالسارتان مع الأدوية التي تؤثر على أنزيمات (CYP450) غير محتمل بسبب انخفاض مدى استقلاب فالسارتان.

ريفامبين، السيكلوسبورين أو ريتونافير: قد يزيد تناول المتزامن ريفامبين، السيكلوسبورين أو ريتونافير التعرض للجهازى لفالسارتان.

الجرعة وطريقة الاستعمال:

اعتبارات عامة:

الجرعة الموصى بها مضغوطة واحدة في اليوم. يمكن زيادة الجرعة بعد أسبوع إلى أسبوعين من المعالجة إلى مضغوطة واحدة من (أملوديينوفالسارتان) 10 ملغ / 320 ملغ يومياً كجرعة عظمى حسب الحاجة لضبط ضغط الدم، يتحقق التأثير الخافض للضغط خلال أسبوعين من بدء المعالجة أو من تعديل الجرعات. يمكن إعطاء الدواء مع الطعام أو بدونه. كما يمكن إعطاؤه مع خافضات ضغط الدم الأخرى.

المعالجة الإضافية:

يمكن تحويل المرضى الذين لم يتحقق لديهم الضبط الكافي لضغط الدم عند استخدام أملوديين بمفرده (أو أحد حاجبات قناة الكالسيوم الأخرى من زمرة الديهيدروبيريدين) أو مع فالسارتان أو (أحد حاجبات مستقبلات أنجوتنسين (II)) إلى العلاج بهذه المشاركة باستخدام (أملوديينوفالسارتان).

يجب تقييم الاستجابة السريرية للمشاركة (أملوديينوفالسارتان) لاحقاً، إذا بقي ضغط الدم غير مضبوط بعد (3 - 4 أسابيع) من المعالجة يمكن زيادة الجرعة حتى الوصول إلى الجرعة القصوى (أملوديينوفالسارتان) 10 ملغ / 320 ملغ.

المعالجة البدئية:

يمكن بدء المعالجة بواسطة (أملوديينوفالسارتان) للمرضى الذين لا يتحقق لديهم الضبط الملائم لضغط الدم عند استخدام علاج أحادي. يبدأ المرضى عادة بتناول (أملوديينوفالسارتان) 5 ملغ / 160 ملغ مرة واحدة يومياً والذين ليس لديهم نفاذ بالحجم.

فرط الجرعة:

أملوديين: عند حدوث فرط جرعة من أملوديين، يجب البدء بمراقبة فعالة قلبية وتنفسية، ويعتبر قياس ضغط الدم بشكل متكرر أمراً أساسياً. يجب تقديم الدعم القلبي عند حدوث انخفاض ضغط الدم والذي يتضمن رفع الأطراف السفلية والإعطاء الحكيم للسوائل. إذا استمر انخفاض الضغط ولم يستجيب لهذه الإجراءات، عندها يجب إعطاء موترات وعائية (مثل فينيل إيفرين) مع مراقبة حجم الدوران وكمية البول المطروحة. بما أن أملوديين يرتبط بشكل كبير ببروتينات الدم لذلك فإنه من غير المجدي تطبيق التحال الدموي.

فالسارتان: إن الأعراض الرئيسية المحتملة لفرط جرعة فالسارتان توسع وعائي محيطي، انخفاض ضغط الدم، تسرع القلب، كما قد يحدث تباطؤ نبض نتيجة تنبيه نظير الودي، وقد سجلت حالات تدني في مستوى الوعي، وهط دوري وصدمة. لذلك إذا ظهرت أعراض هبوط توتر شرياني يجب تقديم المعالجة الداعمة. لا يمكن إزالة فالسارتان من البلازما بواسطة التحال الدموي.

شروط الحفظ:

يحفظ في درجة حرارة دون 25°م، بعيداً عن الرطوبة.

التعبئة:

10، 30 مضغوطة ملبسة بالفيلم إميسا-كارد 80/5.

10، 30 مضغوطة ملبسة بالفيلم إميسا-كارد 160/5.

10، 30 مضغوطة ملبسة بالفيلم إميسا-كارد 320/5.

10، 30 مضغوطة ملبسة بالفيلم إميسا-كارد 160/10.

10، 30 مضغوطة ملبسة بالفيلم إميسا-كارد 320/10.

COMPOSITION:

Each EMESSA-CARD 80/5 F.Ctd. Tab. contains 5 mg amlodipine (as besylate) and 80 mg valsartan.

Each EMESSA-CARD 160/5 F.Ctd. Tab. contains 5 mg amlodipine (as besylate) and 160 mg valsartan.

Each EMESSA-CARD 320/5 F.Ctd. Tab. contains 5 mg amlodipine (as besylate) and 320 mg valsartan.

Each EMESSA-CARD 160/10 F.Ctd. Tab. contains 10 mg amlodipine (as besylate) and 160 mg valsartan.

Each EMESSA-CARD 320/10 F.Ctd. Tab. contains 10 mg amlodipine (as besylate) and 320 mg valsartan.

Excipients:

Mechanism of action:

Amlodipine:

Amlodipine is a dihydropyridine calcium channel blocker that inhibits calcium ion influx across cell membranes selectively, with a greater effect on vascular smooth muscle cells than on cardiac muscle cells. Serum calcium concentration is not affected by Amlodipine.

Amlodipine is a peripheral arterial vasodilator that acts directly on vascular smooth muscle to cause a reduction in peripheral vascular resistance and reduction in blood pressure.

Valsartan:

Valsartan blocks the vasoconstrictor and aldosterone secreting effects of angiotensin II by selectively blocking the binding of angiotensin II to the AT1 receptor in many tissues, such as vascular smooth muscle and the adrenal gland. Its action is therefore independent of the pathways for angiotensin II synthesis. Blockade of the angiotensin II receptor inhibits the negative regulatory feedback of angiotensin II on renin secretion, but the resulting increased plasma renin activity and angiotensin II circulating levels do not overcome the effect of valsartan on blood pressure.

Pharmacokinetics:

Amlodipine:

Absorption: Peak plasma concentrations of amlodipine are reached 6–12 hours after administration of amlodipine alone. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64% and 90%. The bioavailability of amlodipine is not altered by the presence of food.

Distribution: The apparent volume of distribution of Amlodipine is 21 L / kg. Approximately 93 % of circulating Amlodipine is bound to plasma proteins in hypertensive patients.

Metabolism: Amlodipine is extensively (about 90%) converted to inactive metabolites via hepatic metabolism with 10% of the parent compound and 60% of the metabolites excreted in the urine.

Elimination: Elimination of amlodipine from the plasma is biphasic with a terminal elimination half-life of about 30–50 hours. Steady state plasma levels of amlodipine are reached after 7–8 days of consecutive daily dosing.

Valsartan:

Absorption: Following oral administration of valsartan alone peak plasma concentrations of valsartan are reached in 2 – 4 hours. Absolute bioavailability is about 25 %. Food decreases AUC to valsartan by about 40 % and peak plasma concentration (C_{max}) by about 50 %.

Distribution: The valsartan does not distribute into tissues extensively. Valsartan is highly bound to serum proteins (95 %), mainly serum albumin.

Metabolism: Valsartan has half-life of about 6 hours. The primary metabolite is valeryl 4-hydroxy valsartan (about 9 % of dose).

Elimination: Valsartan is eliminated in feces (about 83 % of the dose) and urine (about 13 % of the dose).

Amlodipine/valsartan:

Following oral administration of **Amlodipine/ valsartan** in normal healthy adults, peak plasma concentrations of valsartan and amlodipine are reached in 3 and 6 – 8 hours, respectively. The rate and extent of absorption of valsartan and amlodipine from **Amlodipine/ valsartan** are the same as when administered as individual tablets. The bioavailabilities of amlodipine and valsartan are not altered by the co-administration of food.

INDICATIONS:

Amlodipine/ valsartan is indicated for the treatment of hypertension. This drug may be used:

- In patients whose blood pressure is not adequately controlled on either monotherapy.
- As initial therapy in patients who are likely to need multiple drugs to achieve their blood pressure goals.

The choice of **Amlodipine/valsartan** as initial therapy for hypertension should be based on an assessment of potential benefits and risks including whether the patient is likely to tolerate the lowest dose of **Amlodipine/valsartan**. Patients with stage 2 hypertension (moderate or severe) are at a relatively higher risk for cardiovascular events, kidney failure and vision problems, so prompt treatment is clinically relevant.

The decision to use this combination as initial therapy should be individualized and should be shaped by considerations such as baseline blood pressure, the target goal and the incremental likelihood of achieving goal with a combination compared to monotherapy.

CONTRAINDICATIONS:

It is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any component.

ADVERSE REACTIONS:

The most common reasons for discontinuation of therapy with this combination were peripheral edema and vertigo. Orthostatic events (orthostatic hypotension and postural dizziness) were seen in less than 1% of patients.

Other adverse reactions that occurred in (0.2%) are listed below. It cannot be determined whether these events were causally related to (Amlodipine and Valsartan).

Blood and Lymphatic System Disorders: Lymphadenopathy

Cardiac Disorders: Palpitations, tachycardia

Ear and Labyrinth Disorders: Ear pain

Gastrointestinal Disorders: Diarrhea, nausea, constipation, dyspepsia, abdominal pain, abdominal pain upper, gastritis, vomiting, abdominal discomfort, abdominal distention, dry mouth and colitis

General Disorders: Fatigue, chest pain, asthenia, pitting edema, pyrexia, edema

Immune System Disorders: Seasonal allergies

Infections and Infestations: Nasopharyngitis, sinusitis, bronchitis acute, pharyngitis, gastroenteritis, pharyngotonsillitis.

Injury and Poisoning: Epicondylitis, joint sprain, limb injury

Metabolism and Nutrition Disorders: Gout, non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypercholesterolemia

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Arthralgia, back pain, muscle spasms, pain in extremity, myalgia, osteoarthritis, joint swelling, musculoskeletal chest pain

Nervous System Disorders: Headache, sciatica, paresthesia, cervicobrachial syndrome, carpal tunnel syndrome, hypoesthesia, sinus headache, somnolence

Psychiatric Disorders: Insomnia, anxiety, depression

Renal and Urinary Disorders: Hematuria, nephrolithiasis, pollakiuria

Reproductive System and Breast Disorders: Erectile dysfunction

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: Cough, pharyngolaryngeal pain, sinus congestion, dyspnea, epistaxis, productive cough, nasal congestion

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Pruritus, rash, hyperhidrosis, eczema, erythema

Vascular Disorders: Flushing, exanthema, syncope, visual disturbance, hypersensitivity, tinnitus, hypotension.

WARNINGS & PRECAUTIONS:

Hypotension:

In patients with an activated renin–angiotensin system, such as volume–and/or salt–depleted patients receiving high doses of diuretics, symptomatic hypotension may occur in patients receiving angiotensin receptor blockers. Volume depletion should be corrected prior to administration of (Amlodipine and Valsartan). Treatment with (Amlodipine and Valsartan) should start under close medical supervision. If excessive hypotension occurs with (Amlodipine and Valsartan), the patient should be placed in a supine position and, if necessary, given an intravenous infusion of normal saline. A transient hypotensive response is not a contraindication to further treatment, which usually can be continued without difficulty once the blood pressure has stabilized.

Risk of Myocardial Infarction or Increased Angina:

Worsening angina and acute myocardial infarction can develop after starting or increasing the dose of amlodipine, particularly in patients with severe obstructive coronary artery disease.

Impaired Renal Function:

Changes in renal function including acute renal failure can be caused by drugs that inhibit the renin–angiotensin system and by diuretics. Monitor renal function periodically in these patients.

Hyperkalemia;

Drugs that inhibit the renin–angiotensin system can cause hyperkalemia. Monitor serum electrolytes periodically.

SPECIFIC POPULATIONS:

Pediatric Use: Safety and effectiveness of drug in pediatric patients have not been established.

Elderly: no overall difference in the efficacy or safety of drug was observed in this patient population, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

Renal Impairment: Safety and effectiveness of drug in patients with severe renal impairment ($\text{CrCl} < 30$ mL/min) have not been established. No dose adjustment is required in patients with mild (60–90 mL/min) or moderate (CrCl 30–60 mL/min) renal impairment.

Hepatic Impairment

Amlodipine

Exposure to amlodipine is increased in patients with hepatic insufficiency, thus consider using lower doses of (Amlodipine and Valsartan)

Valsartan

No dose adjustment is necessary for patients with mild–to–moderate disease. No dosing recommendations can be provided for patients with severe liver disease.

PREGNANCY & LACTATION:

Pregnancy: Category D

Use of drugs that act on the renin-angiotensin system during the second and third trimesters of pregnancy reduces fetal renal function and increases fetal and neonatal morbidity and death. The drug should not be used during pregnancy, when pregnancy is detected, discontinue drug as soon as possible.

Nursing Mothers:

It is not known whether amlodipine or valsartan is excreted in human milk. Because many drugs are excreted into human milk and because of the potential for adverse reactions in nursing infant, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

DRUG INTERACTION:

No drug interaction studies have been conducted with combination of Amlodipine and Valsartan and other drugs, although studies have been conducted with the individual amlodipine and valsartan components.

Amlodipine:

Simvastatin: Co-administration of simvastatin with amlodipine increases the systemic exposure of simvastatin. Limit the dose of simvastatin in patients on amlodipine to 20 mg daily.

CYP3A4 Inhibitors: Co-administration with CYP3A4 inhibitors (moderate and strong) result in increased systemic exposure to amlodipine warranting dose reduction. Monitor for symptoms of hypotension and edema in this co-administration with CYP3A4 inhibitors to determine the need for dose adjustment.

CYP3A4 Inducers: No information is available on the quantitative effects of CYP3A4 inducers on amlodipine. Blood pressure should be monitored when amlodipine is co-administered with CYP3A4 inducers.

Valsartan:

No clinically significant pharmacokinetic interactions were observed when valsartan was co-administered with amlodipine, atenolol, cimetidine, digoxin, furosemide, glyburide, hydrochlorothiazide, or indomethacin.

NSAIDs including COX-2 Inhibitor: In patients who are elderly, volume-depleted (including those on diuretic therapy), or with compromised renal function, co-administration of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, with angiotensin II receptor antagonists, including valsartan, may result in deterioration of renal function, including possible acute renal failure. These effects are usually reversible. Monitor renal function periodically in these patients.

The antihypertensive effect of angiotensin II receptor antagonists, including valsartan may be attenuated by NSAIDs including selective COX-2 inhibitors.

Potassium: Concomitant use of valsartan with other agents that block the renin-angiotensin system, potassium sparing diuretics (e.g. spironolactone, triamterene, amiloride), potassium supplements, or salt substitutes containing potassium may lead to increases in serum potassium and in heart failure patients to increases in serum creatinine. If co-medication is considered necessary, monitoring of serum potassium is advisable.

CYP 450 Interactions: CYP 450 mediated drug interactions between valsartan and co-administered drugs are unlikely because of low extent of metabolism.

Rifampin, Cyclosporine, Ritonavir: Co-administration of Rifampin, Cyclosporine or Ritonavir may increase the systemic exposure to valsartan.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

General considerations:

Dose once daily. The dosage can be increased after 1 to 2 weeks of therapy to a maximum of one (Amlodipine and Valsartan) **10 mg/320 mg** tablet once daily as needed to control blood pressure. The majority of the

antihypertensive effect is attained within 2 weeks after initiation of therapy or a change in dose. It may be administered with or without food, and may be administered with other antihypertensive agents.

Add-on Therapy:

A patient whose blood pressure is not adequately controlled with amlodipine (or another dihydropyridine calcium-channel blocker) alone or with valsartan (or another angiotensin II receptor blocker) alone may be switched to combination therapy with (Amlodipine and Valsartan). The clinical response to (Amlodipine and Valsartan) should be subsequently evaluated and if blood pressure remains uncontrolled after 3 to 4 weeks of therapy, the dose may be titrated up to a maximum of (Amlodipine and Valsartan) **10 mg / 320 mg**.

Initial Therapy

A patient may be initiated on (Amlodipine and Valsartan) if it is unlikely that control of blood pressure would be achieved with a single agent. The usual starting dose is 5/160 mg once daily in patients who are not volume-depleted.

OVERDOSAGE:

Amlodipine:

If massive overdose should occur, initiate active cardiac and respiratory monitoring. Frequent blood pressure measurements are essential. Should hypotension occur, cardiovascular support including elevation of the extremities and the judicious administration of fluids should be initiated. If hypotension remains unresponsive to these conservative measures, consider administration of vasopressors (such as phenylephrine) with attention to circulating volume and urine output. As amlodipine is highly protein bound, hemodialysis is not likely to be of benefit.

Valsartan:

The most likely effect of overdose with valsartan would be peripheral vasodilation, hypotension, and tachycardia; bradycardia could occur from parasympathetic (vagal) stimulation. Depressed level of consciousness, circulatory collapse, and shock have been reported. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be instituted.

Valsartan is not removed from the plasma by hemodialysis.

STORAGE CONDITION:

Store below 25°C and protect from moisture.

PACKAGE:

10, 30 F.Ctd. Tab. EMESSA-CARD 80/5.

10, 30 F.Ctd. Tab. EMESSA-CARD 160/5.

10, 30 F.Ctd. Tab. EMESSA-CARD 320/5.

10, 30 F.Ctd. Tab. EMESSA-CARD 160/10.

10, 30 F.Ctd. Tab. EMESSA-CARD 320/10.