

**التركيب:** كل مضغوطة إميسا-كارد 5/80 ملبة بالفيلم تحتوي 5 ملغ أملوديين بيسيلات و 80 ملغ فالسارتان.

كل مضغوطة إميسا-كارد 5/160 ملبة بالفيلم تحتوي 5 ملغ أملوديين بيسيلات و 160 ملغ فالسارتان.

كل مضغوطة إميسا-كارد 5/320 ملبة بالفيلم تحتوي 5 ملغ أملوديين بيسيلات و 320 ملغ فالسارتان.

كل مضغوطة إميسا-كارد 10/160 ملبة بالفيلم تحتوي 10 ملغ أملوديين بيسيلات و 160 ملغ فالسارتان.

كل مضغوطة إميسا-كارد 10/320 ملبة بالفيلم تحتوي 10 ملغ أملوديين بيسيلات و 320 ملغ فالسارتان.

**السواغات:** ميكروكريستالين السيليلوز، كروس بوفيدون، إيروزيل، شعاعات المغذية.

**آلية التأثير:**

**أملوديين:**

إن أملوديين حاصل لقناة الكالسيوم من مشتقات ديهيدروبيريدين. يبسط أملوديين بشكل انتقائي تدفق شوارد الكالسيوم عبر الأغشية الخلوية مع تأثير على خلايا العضلات الوعائية الملساء الوعائية أكبر من تأثيره على خلايا العضلة القلبية. لا يؤثر أملوديين على تركيز الكالسيوم في المصل. أملوديين موسع وعائي شريان محظي، يؤثر بشكل مباشر على العضلات الوعائية الملساء مهدياً إلى إنفاس المقاومة الوعائية المحبطية وبالتالي تخفيف ضغط الدم.

**فالسارتان:**

يبسط فالسارتان تأثيرات أنجيوتنسين (II) المقيدة للأوعية الدموية والمفرزة للألدوستيرون وذلك عن طريق التشيط الانتقائي لإرتباط أنجيوتنسين (II) مع مستقبلات (AT1) مع مستقبلات العديد من الأنسجة، مثل العضلات الوعائية الملساء والغدة الكظرية. لذلك فإن تأثيره يكون مستقلاً عن طرق اصطدام أنجيوتنسين (II). يبسط حجب مستقبلات أنجيوتنسين (II) التغذية السلبية الراجعة لإنجيوتنسين (II) والمنظمة لإفراز الرينين، لا تضعف الزيادة الناتجة في فعالية الرينين البلازمي ومستويات أنجيوتنسين (II) في الدوران من تأثير فالسارتان على ضغط الدم.

**الحركة الدوائية:**

**أملوديين:**

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

**الوزع:** يبلغ الحجم الظاهري لتوسيع أملوديين (21 لتر/كغ). يرتبط حوالي (93%) من أملوديين الموجود في الدوران مع بروتينات البلازمما عند مرضى ارتفاع ضغط الدم.

**الاستقلاب:** يتحول أملوديين بشكل كبير (حوالي 90%) إلى مستقبلات غير فعالة عبر الاستقلاب الكبدي، ويطرح (10%) من المركب الأصلي و (60%) من المستقبلات مع البول.

**الاطraction:** يطرح أملوديين من البلاسم عبر مرحلتين ويبلغ العمر النصفي للإطraction النهائي حوالي (30-50 ساعة). يصل أملوديين لتكثير ثابتة في البلازمما بعد (7 - 8 أيام) من تناول جرعات يومية متابعة.

**فالسارتان:**

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

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

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

**الاطraction:** يطرح مع البول بنسبة حوالي (83%) من الجرعة ومع البول بنسبة (13%) من الجرعة.

**أملوديين / فالسارتان**

يصل التكثير البلازمي الأعظمي للدواء (فالسارتان / أملوديين) عند تناوله فموياً لدى البالغين الأصحاء بعد (3) ساعات و (6 - 8) ساعات على الترتيب. يكون معدل ومدى الامتصاص لكل من أملوديين وفالسارتان معاً لتناول كلا المادتين بمفردهما. لا يتغير التوازن 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 بإستخدام 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 مرض ضغط الدم في المرحلة الثانية (المتوسطة أو الشديدة) متعرضين لخطورة مرتفعة نسبياً للإصابة بحوادث قلبية وعائية، فشل كلوي ومشاكل بالرئة لذلك فإن المعالجة الفورية تكون هامة سريرياً. يجب أن يكون قرار استخدام هذه المشاركة كمعالجة بدئية حسب الحالة المرضية، ويجب الأخذ بعين الاعتبار ضغط الدم الأساسي وقيمة ضغط الدم المطلوب وأمكانية 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 الوذمة المحيطية والدوار. كما شوهدت حوادث 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 المفاوي: اعتلال عقدي لمني

اضطرابات قلبية: خفقان وتسع قلب.

اضطرابات الأذن وتحويف الأذن (تيه): ألم الأذن.

اضطرابات معدية معوية: إسهال، غثيان، إمساك، عسر البطن العلوي، التهاب المعدة، إقياء، إزعاجات بطنية، تدبر بطيء، جفاف فم والتهاب كولون.

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

اضطرابات الجهاز المناعي: تحسس موسبي.

الاخراج والاحتشرارات: التهاب بلعوم أنفي، التهاب جيوب، التهاب قصبات حاد، التهاب بلعوم، التهاب معدة وأمعاء، التهاب بلعوم ولوزيتين.

التآذى والانسماخ: التهاب القيمة، إلتواء (وثي) مفصلي، أذنيات أطراف.

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

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

اضطرابات الجهاز العصبي: صداع، عرق النساء (ألم العصب الوركي)، تنميم (منذل)، متلازمة رقبية عضدية، متلازمة النفق الرسغي، نقص المحس، صداع جيوب ونعاشر.

اضطرابات نفسية: أرق، فرق، واكتئاب.

اضطرابات كلوية وبولية: بيلة دموية، تحسسي الككلية، وتبول.

اضطرابات الجهاز التناسلي والثدي: خلل الوظيفة الانتصامية.

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 تعرق، أكزيما، حمامه.

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

## التحذيرات والاحتياطات:

انخفاض الضغط: قد تحدث أعراض انخفاض ضغط الدم لدى المرضى الذين لديهم نظام رينين - أنجيوتنسين فعال مثل المرضى الذين لديهم نقص (استنفاذ) لحجم السوائل و / أو الملح الذين يتلقون جرعات عالية من مدرات البول والذين يتم اعطاؤهم 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 يعبر انخفاض ضغط الدم بشكل مؤقت مضاد إستطباب مزيد من المعالجة، والتي من الممكن استئثارها 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 المثبتة لنظام رينين - أنجيوتنسين والمدرات. يجب مراقبة الوظيفة الكلوية بشكل دوري عند هؤلاء المرضى.

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

## المرضى ذوي الحالات الخاصة:

### الاستخدام عند الأطفال:

لم تدرس سلامة وفعالية الدواء عند الأطفال.

### المرضى المسنون:

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 (تصفيه الكرياتينين أقل من 30 مل/د). لا داعي لتعديل الجرعة عند مرضى الاعتلال الكلوي البسيط و (تصفيه الكرياتينين بين 30 - 60 مل/د) أو المتوسط (تصفيه الكرياتينين بين 60 - 90 مل/د).

## الاعتلال الكبدي:

**أملوديبين:** يزداد التعرض لأملوديبين لدى مرضى القصور الكبدي، لذا يجب استخدام (أملوديبين وفالسارتان) بالجرعات الدنيا.

**فالسارتان:** لا داعي لتعديل جرعة فالسارتان في مرضي القصور الكبدي البسيط إلى المتوسط. لا يمكن تقديم نصائح حول زيادة الجرعة بشكل تدريجي عند مرضى المرض الكبدي الشديد.

## الحمل والإرضاخ:

**التصنيف الحمضي (D):**

يمكن أن يؤدي استخدام الأدوية التي تؤثر على نظام رينين - أنجوتسين خلال الثالثين الثاني والثالث من الحمل إلى نقص الوظيفة الكلوية للأجنحة 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 أملوديبين أو فالسارتان يفرزان في حليب الأم، وعما أن العديد من الأدوية تفرز في حليب الأم وبسبب احتمال حدوث تأثيرات جانبية على الطفل الرضيع، يجب أن يتم اتخاذ القرار بإيقاف الإرضاخ أو إيقاف الدواء مع الأخذ بعين الاعتبار أهمية الدواء بالنسبة للأم.

## التدخلات الدوائية:

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

## أملوديبين:

**سيمفاستاتين:** يزداد التعرض الجهازي لسيمفاستاتين عند مشاركته مع أملوديبين. يجب أن تكون الجرعة العظمى لسيمفاستاتين (20 ملخ) يومياً عند المرضى الذين يتناولون أملوديبين.

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

**محفرات CYP3A4:** لا يوجد معلومات عن التأثيرات الكمية لمحفرات (CYP3A4) على أملوديبين. يجب مراقبة ضغط الدم عند مشاركة أملوديبين مع محفرات (CYP3A4).

## فالسارتان:

لم يلاحظ أي تداخلات حركية دوائية مهمة من الناحية السريرية عند تناول فالسارتان مع أملوديبين، أتینولول، سيميتيدين، ديجوكسين، فوروسيميد، غلبيوريد، هيدروكلوروثيازيد أو إندوبيثاسين.

**مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما فيها مثبطات سيكلو أوكسيجيناز-2:** إن مشاركة أحد أدوية هذه الزمرة مع حاجبات مستقبلات أنجوتسين (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 تدبي الوظيفة الكلوية بما يشمل احتمال حدوث فشل كلوي حاد، تكون هذه التأثيرات عادةً عكوسية، يجب مراقبة الوظيفة الكلوية بشكل دوري عند هؤلاء المرضى. من الممكن إنقاص التأثير الخافض للضغط لحاجبات مستقبلات أنجوتسين (II) بما فيها فالسارتان بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما فيها مثبطات سيكلو أوكسيجيناز-2 الانتقائية.

**البوتاسيوم:** يمكن أن يؤدي الاستخدام المترافق لفالسارتان مع المركبات التي تمحجب نظام رينين - أنجوتسين، المدرات المحفزة للبوتاسيوم (مثل، سبيرونولاكتون، تريامتيرين وأمليوريد)، 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.

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

**ريفامبين، السيكلوسوبورين أو ريتونافير:** قد يزيد التناول المترافق ريفامبين، السيكلوسوبورين أو ريتونافير التعرض الجهازي 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 (أملوديبينوفالسارتان) 10 ملخ / 320 ملخ 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 إعطائه مع خافضات ضغط الدم الأخرى.

## المعالجة الإضافية:

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

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

## المعاجلة البدئية:

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

## فرط الجرعة:

**أملاك العين:** عند حدوث فرط جرعة من أملاك العين، 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 يستجرب لهذه الإجراءات، عندها يجب إعطاء موتزات وعائية (مثل فينيل إيفرين) مع مراقبة حجم الدوران وكمية البول المطروحة. بما أن أملاك العين يرتبط بشكل كبير ببروتينات الدم لذلك فإنه من غير المجدى تطبيق التحاليل المدمجة.

**فالساراتان:** إن الأعراض الرئيسية المحتملة لفرط جرعة فالساراتان توسيع وعائي محيطي، انخفاض ضغط الدم، تسرع القلب، كما قد يحدث تباطؤ نبض نتيجة تبيه نظير الودي، وقد سجلت حالات تدلي في مستوى الوعي، وهنكة دورانية وصدمية. لذلك إذا ظهرت أعراض هبوط توتر شرياني يجب تقديم المعالجة الداعمة. لا يمكن إزالة فالساراتان من الدلائل بواسطة التحاليل الدموي.

### شوط الحفظ:

يحفظ في درجة حرارة دون  $25^{\circ}\text{م}$ ، بعيداً عن الرطوبة.

## التعهد:

- ٣٠، ٣٠ مضغوطة ملبوسة بالفيلم إميسا- كارد 80/5
- ٣٠، ٣٠ مضغوطة ملبوسة بالفيلم إميسا- كارد 160/5
- ٣٠، ٣٠ مضغوطة ملبوسة بالفيلم إميسا- كارد 320/5
- ٣٠، ٣٠ مضغوطة ملبوسة بالفيلم إميسا- كارد 160/10
- ٣٠، ٣٠ مضغوطة ملبوسة 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 (Cmax) 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 ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) have not been established. No dose adjustment is required in patients with mild (60–90 mL/min) or moderate ( $\text{CrCl} 30\text{--}60 \text{ mL/min}$ ) 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.