

Dio - Valsartan

10/160 - 5/160 - 5/80

F.C.Tablets



Composition:

Each Dio-valsartan 805/ Film-coated tablet contains:
Valsartan 80 mg and amlodipine 5 mg (as amlodipine besylate).

Each Dio-valsartan 1605/ Film-coated tablet contains:
Valsartan 160 mg and amlodipine 5 mg (as amlodipine besylate).

Each Dio-valsartan 16010/ Film-coated tablet contains:
Valsartan 160 mg and amlodipine 10 mg (as amlodipine besylate).

Mechanism of Action: Dio-valsartan tablet contains two active substances: Valsartan

It belongs to a class of medicines known as angiotensin II receptor antagonist. Angiotensin II is a substance in the body that causes vessels to tighten, thus causing your blood pressure to increase. Valsartan work by blocking the effect of angiotensin II on its receptors (AT1). As a result, blood vessels relax, and blood pressure is lowered.

Amlodipine

It inhibits the transmembrane entry of calcium ions into cardiac and vascular smooth muscle. The mechanism of the antihypertensive action is due to a direct relaxant effect on vascular smooth muscle, causing reductions in peripheral vascular resistance and in blood pressure.

The combination of these substances has an additive antihypertensive effect, reducing blood pressure to a greater degree than either component alone.

Pharmacokinetics:

Valsartan

After giving Valsartan orally, it reaches the peak of the plasma concentration after 2 - 4 hours. With a bioavailability of about 23%. Valsartan is highly bound to serum proteins (94–97%), mainly serum albumin. Valsartan is not biotransformed to a high extent as only about 20% of dose is recovered as metabolites. Valsartan is primarily eliminated by biliary excretion in faeces (about 83% of dose) and renally in urine (about 13% of dose), mainly as unchanged drug.

Amlodipine

After oral administration of therapeutic doses, amlodipine is well absorbed with peak blood levels between 6- 12 hours post dose. Absolute bioavailability has been estimated to be between 64 and 80%. The volume of distribution is approximately 21 l/kg and approximately 97.5% of circulating amlodipine is bound to plasma proteins. The bioavailability of amlodipine is not affected by food intake. 10% of the parent compound and 60% of the metabolites of amlodipine are excreted in the urine.

Indications: Dio-valsartan is used to treatment of essential hypertension in adults whose blood pressure is not adequately controlled on amlodipine or valsartan monotherapy.

Contraindications:

Dio-valsartan is contraindicated in the following cases:

- Hypersensitivity to valsartan, amlodipine or to any of the excipients.
- Haemodynamically unstable heart failure after acute myocardial infarction.
- Severe hepatic impairment, biliary cirrhosis and cholestasis.
- Severe renal impairment (creatinine clearance <30 ml/min), anuria.
- Obstruction of the outflow tract of the left ventricle (e.g. hypertrophic obstructive cardiomyopathy and high grade aortic stenosis).
- The concomitant use of Dio-valsartan with aliskiren-containing products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or renal impairment (GFR < 60 ml/min/1.73 m²).

Warnings and Precautions:

- Concomitant use with potassium supplements, potassium-sparing diuretics or other medicinal products that may increase potassium levels (heparin, etc.) should be undertaken with caution and with frequent monitoring of potassium levels.
- In severely sodium-depleted and/or volume-depleted patients, such as those receiving high doses of diuretics, symptomatic hypotension may occur in rare cases after initiation of therapy with Valsartan Extra. Sodium and/or volume depletion should be corrected before starting treatment with Valsartan Extra.

Dio-valsartan should be used with caution to treat hypertension in patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a solitary kidney, since blood urea and serum creatinine may increase in such patients.

- Amlodipine should be used with caution in patients with congestive heart failure, as they may increase the risk of future cardiovascular events and mortality.
- Patients with primary hyperaldosteronism should not be treated with the angiotensin II antagonist valsartan as their renin-angiotensin system is affected by the primary disease.

- In patients with mild to moderate hepatic impairment without cholestasis, Dio-valsartan should be used with caution.
- Angioedema: Dio-valsartan should be immediately discontinued in patients who develop angioedema, and Dio-valsartan should not be re-administered.

Pregnancy and Lactation:

Pregnancy: Pregnancy Category D

Dio-valsartan is contraindicated in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with Dio-valsartan should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.

Lactation: Dio-valsartan is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breast-feeding are preferable, especially while nursing a newborn or preterm infant.

Driving and using machines:

Patients taking Dio-valsartan and driving vehicles or using machines should take into account that dizziness or weariness may occasionally occur. If patients suffer from this adverse effect the ability to react may be impaired.

Drug Interactions:

Drug interaction studies have not been conducted between Dio-valsartan and other drugs, although such studies have been conducted for the components of this product with other antihypertensives (such as alpha-blockers and diuretics) that may increase or strengthen the effectiveness.

Interactions linked to amlodipine:

- In clinical interaction studies, amlodipine did not affect the pharmacokinetics of atorvastatin, digoxin, warfarin or cyclosporin.
- CYP3A4 inhibitors (e.g. azole antifungals, macrolides, grapefruit): may give rise to significant increase in amlodipine exposure, resulting in increased blood pressure lowering effects.
- CYP3A4 inducers (e.g. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampicin): The plasma concentration of amlodipine may vary. Therefore, blood pressure should be monitored and dose regulation considered both during and after concomitant medication particularly with strong CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, hypericum perforatum).

- Dantrolene: Due to risk of hyperkalaemia, it is recommended that the co-administration of calcium channel blockers such as amlodipine and dantrolene to be avoided.
- Simvastatin: It is recommended to limit the dose of simvastatin to 20 mg daily in patients on amlodipine.

Interactions linked to valsartan:

- In monotherapy with valsartan, no interactions of clinical significance have been found with the following substances: cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide.
- Potassium-sparing diuretics, potassium supplements: monitoring of potassium plasma levels is advised.
- Non-steroidal anti-inflammatory medicines (NSAIDs): When administered simultaneously, it can reduce the antihypertensive effect of Dio-valsartan and increase serum potassium.
- Rifampicin, cyclosporin, ritonavir: these drugs may increase the systemic exposure to valsartan.

Side Effects:

Side effects that have been observed include:

- Common Side effects: hypokalaemia, nasopharyngitis, influenza, headache, asthenia, fatigue, facial oedema, flushing, hot flush, oedema, oedema peripheral.
- Uncommon Side effects: Anorexia, hypercalcaemia, hyperlipidaemia hyperuricaemia, hyponaesthesia, dizziness, paraesthesia, somnolence, visual impairment vertigo, palpitations, tachycardia, orthostatic hypotension, cough, abdominal discomfort constipation, diarrhoea, nausea, rash and back pain.
- Rare Side effects: hypersensitivity, anxiety, tinnitus, syncope, hypotension hyperhidrosis, and polyuria.

Dosage and Administration:

- Dio-valsartan can be taken with or without food and should be administered with water.

The recommended dose of Dio-valsartan tablet once daily. Dose titration with the individual components is recommended.

When clinically appropriate direct change from monotherapy to the fixed combination may be considered in patients whose blood pressure is not adequately controlled on valsartan or amlodipine monotherapy.

The antihypertensive effect is substantially present within 2 weeks. In most patients, maximal effects are observed within 4 weeks.

Renal impairment: No dosage adjustment is required for patients with mild to moderate renal impairment. Monitoring of potassium levels and creatinine is advised in moderate renal impairment.

Hepatic impairment: Dio-valsartan is contraindicated in patients with severe hepatic impairment. In patients with mild to moderate hepatic impairment without cholestasis, the maximum recommended dose is 80 mg valsartan.

Paediatric population: The safety and efficacy of Dio-valsartan in children aged below 18 years have not been established. No data are available.

Overdose:

Symptoms: There is no experience of overdose with Valsartan Extra. The major symptom of overdose with valsartan is possibly pronounced hypotension with dizziness. Overdose with amlodipine may result in excessive peripheral vasodilation and, possibly, reflex tachycardia. Marked and potentially prolonged systemic hypotension up to and including shock with fatal outcome have been reported.

Treatment:

- If ingestion is recent, induction of vomiting or gastric lavage may be considered.
- Administration of activated charcoal up to two hours after ingestion of amlodipine has been shown to significantly decrease amlodipine absorption.
- Frequent monitoring of cardiac and respiratory function and elevation of extremities should be done.
- A vasoconstrictor may be helpful in restoring vascular tone and blood pressure.
- And intravenous calcium gluconate may be beneficial in reversing the effects of calcium channel blockade.
- Both valsartan and amlodipine are unlikely to be removed by haemodialysis.

Storage: Keep this medicine out of the sight and reach of children. Store below 30°C. Store in the original package. Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the packaging after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Packaging: Each carton Valsartan Extra: (80/5) - (160/5) - (160/10) contains 20 Film-coated tablets in two strips.

A medicine is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
• Follow strictly the doctors prescription, the method of use and the quantity indicated on the label.
• Do not share your medicine with others.
• Ask the doctor and the pharmacist experts in medicine, its benefits and risks.
• Do not self-medicate.
• KEEP THE MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN.
Council of Arab Health Ministers / Union of Arab Pharmacists
Reva Pharmaceutical Industry - Syria

دبو - فالساراتان

١٠/١٦٠ - ٥/١٦٠ - ٥/٨٠

مضغوطه ملبيه بالفيلم



التاثير الخافض لضغط الدم للدبو - فالساراتان وسبب زيادة في بوتاسيوم الدم.
- ريفامبيسين، سيكلوسبورين، روتونافير: قد تزيد هذه الأدوية من التركيز الجاهزي
الفالساراتان.

التاثيرات الجاهزية: التاثيرات الجاهزية التي لوحظت وتشمل:

- التاثيرات الجاهزية الشائعة: انخفاض بولاسيوم الدم، التهاب البطاعون الأنفي، الأنفلونزا، الصداع، الوهن، الإرهاق، نفحة الوجه، الإحمرار، الهبات الساخنة، الوذمة، الوذمة المحيطية.
- التاثيرات الجاهزية غير الشائعة: فرط كالسيوم الدم، فقدان الشهية، ارتفاع شحوم الدم، ارتفاع ضغط الدم، انخفاض صوديوم الدم، الدوخة، تتميل، النعسان، الضعف البصري، خفقان، سرسر القلب، انخفاض ضغط الدم الانقباضي، سعال، ألم في البطن، غثيان، ألم في الطهير.
- التاثيرات الجاهزية النادرة: فرط الحساسية، القلق، طنين الأذن، الإغماء، فرط التعرق الناجم عن انخفاض ضغط الدم، تعدد البيلات.

الجرعة والإستعمال:

- يمكن تناول دبو - فالساراتان مع أو بدون الطعام ويجب تناوله مع الماء.
- الجرعة الموصى بها من دبو - فالساراتان هي فرصل واحد مرة واحدة يومياً. يوصى بضبط الجرعة وفقاً لحالة كل مريض.
- يمكن استعمال المعلجة المفتركة بواسطة دبو - فالساراتان عند المرضى الذين لا يتم التحكم بهم بـ دبو - فالساراتان عند المعلجة المفتركة (بالفالساراتان على لوحه أو بالأملوبين لوحه).

- يلاحظ التاثير الخافض لضغط الدم بشكل كبير في غضون أسبوعين. في معظم

- المرضى، لوحظت التاثيرات الضئوي الخافضة لضغط الدم في غضون ٤-٨ أسابيع حتى تلاحظ هذه التاثيرات.
- القصور الكلوي: لا يلزم تعديل الجرعة للمرضى الذين يعانون من قصور كلوبي خفيف إلى متواسط. يتضمن مراقبة مستويات البوتاسيوم والكرياتينين في القصور الكلوي المعتدل.

- القصور الكلوي: يُمنع استخدام دبو - فالساراتان في المرضى الذين يعانون من قصور كيدي حاد في المرضى الذين يعانون من قصور كيدي خفيف إلى متواضع دون ركود صفراوي، فإن الجرعة القصوى الموصى بها من فالساراتان هي ملء.
- الأطفال: لا توجد بيانات متاحة ثبتت سلامتها وفعاليتها دبو - فالساراتان لدى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن ١٨ عاماً.

فرط الجرعة:

- الاعراض: لا توجد معلومات حول فرط الجرعة - دبو - فالساراتان. الأعراض الرئيسية المحتملة لفرط الجرعة الزائدة من فالساراتان هي انخفاض ضغط الدم مع الدوخة. قد تؤدي الجرعة الزائدة من الأملوبين إلى توسيع الأوعية المحيطية المغذية، وربما حدوث تسرع قلب انعكاسي.

العلاجه:

- إذا تم تناول الدواء حديثاً، يمكن تحريض الفيء أو غسل المعدة.
- تبيّن أن إعطاء الفحص العالج خلال ساعتين يقلل بشكل كبير من امتصاصه.
- يجب إجراء المراقبة المتكررة لوظيفة القلب والجهاز التنفس، ورفع الأطراف.
- قد يكون إعطاء مقتضى وعادي مفيدة في استعادة ضغط الدم، وإن إعطاء علوكونات الكالسيوم وربما قد يعكس التاثيرات الحاسمة لـ فنادن الكالسيوم.
- من غير المحتل التخلص من فالساراتان والأملوبين عن طريق الغسيل الكلوي.
- شروط المحفظ: احفظ الدواء بعيداً عن متناول الأطفال. يحافظ درجة حرارة أقل من ٣٠ درجة مئوية وفي عليه الأصلية.
- لا تستخدم هذا الدواء بعد تاريخ انتهاء الصلاحية المذكور على العبوة. يشير تاريخ انتهاء الصلاحية إلى اليوم الأخير من ذلك الشهر.
- التعبئة: كل عبوة كرتونية دبو - فالساراتان (٥/١٦٠) - (٥/٨٠) - (١٠/١٦٠) تحوي ٢٠ مضغوطه ملبيه بالفيلم ضمن شريطي.



المريض الذين يتلقون جرعات عالية من المدرات البولية، في بعض الحالات النادرة قد يحدث انخفاض ضغط الدم عقب تناول دبو - فالساراتان.

- يجب عدم استخدام دبو - فالساراتان لعلاج ارتفاع ضغط الدم في المرضى الذين يعانون من تضيق الشريان الكلوي الأحادي أو الثنائي أو تضيق الشريان في الكلية الإنفراطي (عند الاشخاص المولدين بكلية واحدة)، حيث قد يسبب زيادة البوبرينا والكرياتينين في الدم لدى مولود المرضي.
- لا يجب علاج المرضى الذين يعانون من فرط الألدosterونية الأولى باستخدام دبو - فالساراتان لأن جملة نظام أنجيوتensiن الريبين تكون بالأساس متأثرة بالمرض الأولي. في المرضى الذين يعانون من اختلال كبدي خفيف إلى متواضع دون ركود صفراوي.
- يجب عدم استخدام دبو - فالساراتان بحذر.

- يجب استخدام الأملوبين بحذر في المرضى الذين يعانون من قصور القلب الإحتقاني، لأنه قد يزيد في الجسم حيث تتسبب في تقلص الأوعية المخوية، مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم. يعلم فالساراتان على حاله مع تأثير الأنجيوتنسين II على مستقبلاته الوعائية. يجب إيقاف دبو - فالساراتان فوراً عند المرضى الذين يصابون بالوذمة الوعائية، ولا ينصح إعادة استعمال دبو - فالساراتان.

الحمل والإرضاع: D

- لا ينصح باستخدام مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II مضاد استنباط خالل الثلاثين الثاني من الحمل. إن مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II مضاد استنباط خالل الثلاثين الثاني والثالث من الحمل. عندما يتم تشخيص الحمل، يجب إيقاف العلاج بـ دبو - فالساراتان على الفور، وعند المضرورة، يجب إيقاف الداء بالعلاج البديل.

الإرتساء: D

- لا ينصح باستخدام معلومات متاحة بشأن استخدام دبو - فالساراتان أثناء الرعاية الطبية. لذلك لا يوصى به وتفضل العلاجات البديلة مع لفقات سامة مبنية بشكل أفضل أثناء الرعاية الطبية.

- القيادة واستخدام الآلات: يجب على المرضى الذين يقومون بقيادة المركبات أو باستخدام الآلات وتداخليات دبو - فالساراتان في مرحلة ما بعد الولادة قبل بدء العلاج على الأقل من ٤٠% من الجرعة، بشكل غير المغير.

الارتفاع الصفراوي في البراز (حوالى ٨٣٪ من الجرعة) وعند طرق الكلية في البول

- في الارتفاع الصفراوي، لم يُحدّى درجات ارتفاعات التداخليات الدوائية بين دبو - فالساراتان والبيجوكسين، والوارفارين والسيكلوسوربين.
- منظفات ازيمات CYP3A4 (مثل مضادات الضروريات الأزوليلية، الماكرويلادات، الكريزون): قد تؤدي إلى زيادة كبيرة في كمية الأملوبين، مما يؤدي إلى زيادة التداخليات الروائية المرتبطة بالamlodipine.

- في الدراسات السريرية، لم يؤثر الأملوبين على الحرائق الدوائية للأثور فالستاتين، والبيجوكسين، والوارفارين والسيكلوسوربين.
- منظفات ازيمات CYP3A4A (مثل مضادات الضروريات الأزوليلية، الماكرويلادات، الكريزون): قد تؤدي إلى زيادة كبيرة في كمية الأملوبين.

- حاصرات قنوات الكالسيوم مثل دبو - فالساراتان، يوصى تقليل جرعة سيمفاستاتين إلى ٢٠ ملغرام يومياً عند المرضى الذين يتداخليون أملوبين.
- سيمفاستاتين: يوصى تقليل جرعة سيمفاستاتين إلى ٣٠ ملغرام تدفق البطين الأيسر (مثل انتلاع عضلة القلب الإنسدادي الضخامي وتضيق الأبهير على الدرجة).

- يُمنع الاستعمال المتزامن للدبو - فالساراتان مع الأدوية التي تحتوي على اليسكرين وذلك عند المرضى الذين يعانون من الداء السكري أو القصور الكلوي (GFR < 60 ml/min/1.73 m²).

- يجب مناقبة مستويات البوتاسيوم عند استخدام دبو - فالساراتان مع المتممات الاحادية على البوتاسيوم، ومدرات البول الحافظة للبوتاسيوم، أو أي عوامل آخر قد تزيد من مستويات البوتاسيوم (البيبارين، الخ).
- في المرضى الذين يعانون من فدان شديد للصوديوم و/أو استفاد الحجم، مثل

كل مضغوطه دبو - فالساراتان ٥/٨٠ مليبة بالفيلم تحتوي على: فالساراتان ٨٠ ملغرام وأملوبين ٥ ملغرم (بيسلات).

كل مضغوطه دبو - فالساراتان ٥/١٦٠ مليبة بالفيلم تحتوي على: فالساراتان ١٦٠ ملغرام وأملوبين ٥ ملغرم (بيسلات).

كل مضغوطه دبو - فالساراتان ١٠/١٦٠ مليبة بالفيلم تحتوي على: فالساراتان ١٠١ ملغرام وأملوبين ١ ملغرم (بيسلات).

آلية التاثير: تحتوي مضغوطه دبو - فالساراتان على مادتين فعاليتين: فالساراتان: ينتهي فالساراتان إلى مجموعة عرقية تعرف باسم مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II، والتي تساعد على التحكم في ارتفاع ضغط الدم. إن الانجيوتنسين II هي مادة تتوارد في الجسم حيث تتسبب في تقلص الأوعية المخوية، مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم. يعلم فالساراتان على حاله مع تأثير الأنجيوتنسين II على مستقبلاته الوعائية.

(AT1). وكانتجة لذلك، يحدث استرخاء في الأوعية الدموية وبانخفاض ضغط الدم. أملوبين: يمنع دخول أيونات الكالسيوم عبر القطب الماء للعمل الخافض لضغط الدم إلى تأثير مرخي مباشر على العضلات الملساء الطبيعية والوعائية. ترجع آلية العمل الخافض لضغط الدم إلى تأثير إضافي خافض لضغط الدم بـ فالساراتان على مادتين فقط.

الحرائق الدوائية:

فالساراتان: بعد إعطاء فالساراتان عن طريق الفم يصل إلى ذروة التركيز البلازمي بعد ٤-٦ ساعات، ويتوازن دبو - فالساراتان على بطيء التوزيع (حوالي ٢٣٪). وب不知不ط فالساراتان بشكل كبير ببروتينات البلازم وأما يخص فالساراتان للاستقلاب الكبيدي بنسبه مهمة (أقل من ٢٪ من الجرعة المطلوبة). يعطي المركب الأكبر منه عن طريق الإطراح الصفراوي في البراز (حوالى ٨٣٪ من الجرعة) وعند طرق الـ AT1.

أملوبين: بعد إعطاء المركب الأكبر (البيبارين) عن طريق الفم، يتم امتصاصه بشكل جيد حيث تصل ذروة تركيزه في البلازم خلال ١٢-٦ ساعة. التأثير الحيواني المطلق بين ٦٤٪ و٨٪. يبلغ جم التوزيع ٢١ لتر / رغب وحوالى ٩٪ من المركب الموجود في الدم يكون مرتبطاً ببروتينات البلازم. لا يتأثر التأثير الحيواني على الغشاء المخاطي للarteries والـ veins.

للأمليوبين: بعد إعطاء المركب الأكبر (البيبارين) عن طريق الفم، يتم امتصاصه بشكل جيد حيث تصل ذروة تركيزه في البلازم خلال ١٢-٦ ساعة. التأثير الحيواني المطلق بين ٦٤٪ و٨٪. يبلغ جم التوزيع ٢١ لتر / رغب وحوالى ٩٪ من المركب الموجود في الدم يكون مرتبطاً ببروتينات البلازم. لا يتأثر التأثير الحيواني على الغشاء المخاطي للarteries والـ veins.

للأمليوبين: غير منشطة، يتم امتصاصها على نطاق واسع في البلازم.

الاستقبالات: يستعمل دبو - فالساراتان لمعالجة ارتفاع ضغط الدم الأساسي. شطب هذه المفارقة عند المرضى الذين لم يتم ضبط ضغط الدم لديهم بشكل كافٍ عند استخدام فالساراتان على الأمليوبين.

مضادات الاستقبالات: يمنع استعمال دبو - فالساراتان في الحالات التالية:

- فرط الحساسية تجاه فالساراتان والأملوبين أو لأي من مكونات المستحضر الآخر.

- قصور القلب غير المستقر بعد احتشاء العضلة القلبية الحاد.

- القصور الكلوي الحاد، التليف الكبدي الحاد، التليف الكبدى الصفراوي، الركود الصفراوي.

- القصور الكلوي الحاد (تصفيه الكرياتينين > ٣٠ مل / دقيقة)، شح البول.

- انسداد مجرى تدفق البطين الأيسر (مثل انتلاع عضلة القلب الإنسدادي الضخامي وتضيق الأبهير على الدرجة).

- يُمنع الاستعمال المتزامن للدبو - فالساراتان مع الأدوية التي تحتوي على اليسكرين وذلك عند المرضى الذين يعانون من الداء السكري أو القصور الكلوي (GFR < 60 ml/min/1.73 m²).

التدبرات والاحتياطات:

- يجب مناقبة مستويات البوتاسيوم عند استخدام دبو - فالساراتان مع المتممات الاحادية على البوتاسيوم، ومدرات البول الحافظة للبوتاسيوم، أو أي عوامل آخر قد تزيد من مستويات البوتاسيوم (البيبارين، الخ).