

# Amlovazide Film coated tablets

## COMPOSITION:

**Amlovazide 160/5/12.5:** Each film coated tablet contains 160 mg Valsartan, 5 mg Amlodipine (as amlodipine besylate), 12.5 mg Hydrochlorothiazide. Excipients: Microcrystalline cellulose, Crospovidone, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate, opadry.

**Amlovazide 160/5/25:** Each film coated tablet contains 160 mg Valsartan, 5 mg Amlodipine (as amlodipine besylate), 25 mg Hydrochlorothiazide. Excipients: Microcrystalline cellulose, Crospovidone, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate, opadry.

**Amlovazide 160/10/12.5:** Each film coated tablet contains 160 mg Valsartan, 10 mg Amlodipine (as amlodipine besylate), 12.5 mg Hydrochlorothiazide. Excipients: Microcrystalline cellulose, Crospovidone, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate, opadry.

**Amlovazide 160/10/25:** Each film coated tablet contains 160 mg Valsartan, 10 mg Amlodipine (as amlodipine besylate), 25 mg Hydrochlorothiazide. Excipients: Microcrystalline cellulose, Crospovidone, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate, opadry.

**Amlovazide Fort 320/10/25:** Each film coated tablet contains 320 mg Valsartan, 10 mg Amlodipine (as amlodipine besylate), 25 mg Hydrochlorothiazide. Excipients: Microcrystalline cellulose, Crospovidone, Colloidal anhydrous silica, Magnesium stearate, opadry.

## PROPERTIES:

Amlovazide is a fixed combination of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide.

Amlovazide has been shown to be effective in lowering blood pressure. The three components of Amlovazide (amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide) lower the blood pressure through complementary mechanisms, each working at a separate site and blocking different effector pathways.

**Amlodipine:** is a dihydropyridine calcium channel blocker (CCB) that selectively inhibits the transmembrane influx of calcium ions into vascular smooth muscle and cardiac muscle. 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:** is a nonpeptide, orally active, and specific angiotensin II antagonist acting on the AT1 receptor subtype. 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.

**Hydrochlorothiazide:** is a thiazide diuretic. Thiazides affect the renal tubular mechanisms of electrolyte reabsorption, directly increasing excretion of sodium and chloride in approximately equivalent amounts.

## PHARMACOKINETICS:

Following oral administration of Amlovazide in normal healthy adults, peak plasma concentrations of amlodipine, valsartan and HCTZ are reached in about 6 hours, 3 hours, and 2 hours, respectively. The rate and extent of absorption of amlodipine, valsartan and HCTZ from Amlovazide are the same as when administered as individual dosage forms.

**Amlodipine:** Approximately 93% of circulating amlodipine is bound to plasma proteins in hypertensive patients. It 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. The terminal elimination half-life is about 30-50 hours. Steady state plasma levels of amlodipine are reached after 7 to 8 days of consecutive daily dosing.

**Valsartan:** It is highly bound to serum proteins (95%), mainly serum albumin. The average elimination half-life is about 6 hours. The recovery is mainly as unchanged drug, with only about 20% of dose recovered as metabolites.

**Hydrochlorothiazide:** It is not metabolized but is eliminated rapidly by the kidney. At least 61% of the oral dose is eliminated as unchanged drug within 24 hours. The elimination half-life is between 5.8 and 18.9 hours.

## INDICATIONS:

Amlovazide (amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide) is indicated for the treatment of hypertension.

## CONTRAINDICATIONS:

Because of the hydrochlorothiazide component, Amlovazide is contraindicated in patients with anuria or hypersensitivity to other sulfonamide-derived drugs.

## SIDE EFFECTS:

The most common side effects of Amlovazide include: dizziness, swelling (edema) of the hands or ankles or feet, headache, indigestion, tiredness, muscle spasms, back pain, nausea.

## WARNING AND PRECAUTIONS:

• A patient receiving Amlovazide should be cautioned that lightheadedness can occur, especially during the first days of therapy, and that it should be reported to the prescribing physician.

• The patients should be told that if syncope occurs, Amlovazide should be discontinued until the physician has been consulted.

• Patients should be cautioned that inadequate fluid intake, excessive perspiration, diarrhea, or vomiting can lead to an excessive fall in blood pressure, with consequences of lightheadedness and possible syncope.

• Potassium Supplements: A patient receiving Amlovazide should be told not to use potassium supplements or salt substitutes containing potassium without consulting the prescribing physician.

• In patients with an activated renin-angiotensin system, such as volume- or salt-depleted patients receiving high doses of diuretics, symptomatic hypotension may occur in patients receiving angiotensin receptor blockers. Correct this condition prior to administration of Amlovazide.

• Since the vasodilation induced by amlodipine is gradual in onset, acute hypotension has rarely been reported after oral administration. Do not initiate treatment with Amlovazide in patients with aortic or mitral stenosis or obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

• If excessive hypotension occurs with Amlovazide, 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.

• Rarely, patients, particularly those with severe obstructive coronary artery disease, have developed documented increased frequency, duration or severity of angina or acute myocardial infarction upon starting calcium channel blocker therapy or at the time of dosage increase. The mechanism of this effect has not been elucidated.

• Amlodipine is extensively metabolized by the liver and the plasma elimination half-life ( $t_{1/2}$ ) is 56 hours in patients with impaired hepatic function.

As the majority of valsartan is eliminated in the bile, patients with mild-to-moderate hepatic impairment, including patients with biliary obstructive disorders, showed lower valsartan clearance (higher AUCs).

In patients with impaired hepatic function or progressive liver disease, minor alterations of fluid and electrolyte balance, such as those resulting from diuretic use, may precipitate hepatic coma. Therefore, avoid the use of Amlovazide in patients with severe hepatic impairment. When administering Amlovazide to patients with mild-to-moderate hepatic impairment, including patients with biliary obstructive disorders, monitor for worsening of hepatic or renal function, including fluid status and electrolytes, and adverse reactions.

• As a consequence of inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system, changes in renal function may be anticipated in susceptible individuals. In patients with severe heart failure whose renal function may depend on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system, treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists has been associated with oliguria and/or progressive azotemia and (rarely) with acute renal failure and/or death. Similar outcomes have been reported with valsartan.

In patients with renal disease, thiazides may precipitate azotemia. Cumulative effects of the drug may develop in patients with impaired renal function.

• Avoid use of Amlovazide in severe renal disease (creatinine clearance  $\leq 30$  mL/min). The usual regimens of therapy with Amlovazide may be followed if the patient's creatinine clearance is  $>30$  mL/min. There is no experience in the use of Amlovazide in patients with a recent kidney transplant.

• Amlovazide has not been studied in patients with heart failure. Evaluation of patients with heart failure or post-myocardial infarction should always include assessment of renal function.

• Hypersensitivity reactions to hydrochlorothiazide may occur in patients with or without a history of allergy or bronchial asthma, but are more likely in patients with such a history.

• Thiazide diuretics have been reported to cause exacerbation or activation of systemic lupus erythematosus.

• Monitor serum electrolytes periodically based on Amlovazide use and other factors such as renal function, other medications, or history of prior electrolyte imbalances.

All patients receiving thiazide therapy should be observed for clinical signs of fluid or electrolyte imbalance: hyponatremia, hypochloremic alkalosis, and hypokalemia. Serum and urine electrolyte determinations are particularly important when the patient is vomiting excessively or receiving parenteral fluids. Warning signs or symptoms of fluid and electrolyte imbalance, irrespective of cause, include dryness of mouth, thirst, weakness, lethargy, drowsiness, restlessness, confusion, seizures, muscle pains or cramps, muscular fatigue, hypotension, oliguria, tachycardia, and gastrointestinal disturbances such as nausea and vomiting.

• Hypokalemia may develop, especially with brisk diuresis, when severe cirrhosis is present, or after prolonged therapy. Interference with adequate oral electrolyte intake will also contribute to hypokalemia. Hypokalemia may cause cardiac arrhythmia and may also sensitize or exaggerate the response of the heart to the toxic effects of digitalis (e.g., increased ventricular irritability).

• Although any chloride deficit is generally mild and usually does not require specific treatment except under extraordinary circumstances (as in liver disease or renal disease), chloride replacement may be required in the treatment of metabolic alkalosis.

• Dilutional hyponatremia may occur in edematous patients in hot weather; appropriate therapy is water restriction, rather than administration of salt except in rare instances when the hyponatremia is life-threatening. In actual salt depletion, appropriate replacement is the therapy of choice.

• Hyperuricemia may occur or frank gout may be precipitated in certain patients receiving thiazide therapy.

• In diabetic patients, dosage adjustments of insulin or oral hypoglycemic agents may be required. Hyperglycemia may occur with thiazide diuretics. Thus latent diabetes mellitus may become manifest during thiazide therapy.

• The antihypertensive effects of the drug may be enhanced in the postsympathectomy patient.

• If progressive renal impairment becomes evident, consider withholding or discontinuing Amlovazide therapy or substituting other antihypertensive therapy.

• Thiazides have been shown to increase the urinary excretion of magnesium; this may result in hypomagnesemia.

• Thiazides may decrease urinary calcium excretion. Thiazides may cause intermittent and slight elevation of serum calcium in the absence of known disorders of calcium metabolism. Marked hypercalcemia may be evidence of hidden hyperparathyroidism. Amlovazide should be discontinued or non-thiazide antihypertensive therapy substituted before carrying out tests for parathyroid function.

• Increases in cholesterol and triglyceride levels may be associated with thiazide diuretic therapy.

## PRECAUTIONS:

• Pregnancy: Pregnancy Category D.

If you become pregnant while taking Amlovazide, stop taking Amlovazide and call your doctor right away. Amlovazide can harm an unborn baby causing injury or death. Talk to your doctor about other treatment options to lower your blood pressure before taking Amlovazide if you plan to become pregnant.

• Nursing Mothers: It is not known whether amlodipine and valsartan are excreted in human milk, but thiazides are excreted in human milk and valsartan is excreted in rat milk. Because of the potential for adverse effects on the 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.

• Pediatric Use: The safety and effectiveness of Amlovazide in pediatric patients have not been established.

• Geriatric Use: In controlled clinical trials, 82 hypertensive patients treated with Amlovazide were (65 years) and 13 were (75 years). No overall differences in the efficacy or safety of Amlovazide were observed in this patient population, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

## DRUG INTERACTIONS:

No drug interaction studies have been conducted with Amlovazide and other drugs, although studies have been conducted with the individual components. A pharmacokinetic drug-drug interaction study has been conducted to address the potential for pharmacokinetic interaction between the triple combination, Amlovazide, and the corresponding three double combinations. No clinically relevant interaction was observed.

## Amlopinine

In clinical trials, amlodipine has been safely administered with thiazide diuretics, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, long-acting nitrates, sublingual nitroglycerin, digoxin, warfarin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, and oral hypoglycemic drugs.

## Valsartan

No clinically significant pharmacokinetic interactions were observed when valsartan was co-administered with amlodipine, atenolol, cimetidine, digoxin, furosemide, glyburide, hydrochlorothiazide, or indomethacin. The valsartan-atenolol combination was more antihypertensive than either component, but it did not lower the heart rate more than atenolol alone.

• **Potassium sparing diuretics:** As with other drugs that block angiotensin II or its effects, concomitant use of 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.

## Hydrochlorothiazide

When administered concurrently the following drugs may interact with thiazide diuretics:

• **Alcohol, barbiturates, or narcotics:** Potentiation of orthostatic hypotension may occur.

• **Antidiabetic drugs (oral agents and insulin):** Dosage adjustment of the antidiabetic drug may be required.

• **Other antihypertensive drugs:** Additive effect or potentiation.

• **Cholestyramine and colestipol resins:** Absorption of hydrochlorothiazide is impaired in the presence of anionic exchange resins. Single doses of either cholestyramine or colestipol resins bind the hydrochlorothiazide and reduce its absorption from the gastrointestinal tract by up to 85% and 43% respectively.

• **Corticosteroids, ACTH:** Intensified electrolyte depletion, particularly hypokalemia.

• **Pressor amines (e.g., norepinephrine):** Possible decreased response to pressor amines but not sufficient to preclude their use.

• **Skeletal muscle relaxants, nondepolarizing (e.g., tubocurarine):** Possible increased responsiveness to the muscle relaxant.

• **Lithium:** Should not generally be given with diuretics. Diuretic agents reduce the renal clearance of lithium and add a high risk of lithium toxicity. Refer to the package insert for lithium preparations before use of such preparations with Amlovazide.

• **Non-steroidal anti-inflammatory drugs:** In some patients, the administration of a non-steroidal antiinflammatory agent can reduce the diuretic, natriuretic, and antihypertensive effects of loop, potassium-sparing and thiazide diuretics.

• **Carbamazepine:** May lead to symptomatic hyponatremia.

## DOSE & ADMINISTRATION:

• Dose once-daily. The dosage may be increased after two weeks of therapy. The full blood pressure lowering effect was achieved 2 weeks after being on the maximal dose of Amlovazide.

• The maximum recommended dose of Amlovazide is 10/320/25 mg.

• Amlovazide may be administered with or without food.

• No initial dosage adjustment is required for elderly patients.

• **Renal impairment:** The usual regimens of therapy with Amlovazide may be followed if the patient's creatinine clearance is  $>30$  mL/min. In patients with more severe renal impairment, loop diuretics are preferred to thiazides, so avoid use of Amlovazide.

• **Hepatic impairment:** Avoid Amlovazide in patients with severe hepatic impairment. In patients with lesser degrees of hepatic impairment, monitor for worsening of hepatic or renal function and adverse reactions.

• Amlovazide may be used for patients not adequately controlled on any two of the following antihypertensive classes: calcium channel blockers, angiotensin receptor blockers, and diuretics.

• A patient who experiences dose-limiting adverse reactions to an individual component while on any dual combination of the components of Amlovazide may be switched to Amlovazide containing a lower dose of that component to achieve similar blood pressure reductions.

• Amlovazide may be substituted for the individually titrated components.

## OVERDOSAGE & TREATMENT:

Limited data are available related to overdosage in humans. The most likely manifestations of overdosage would be hypotension and tachycardia; bradycardia could occur from parasympathetic (vagal) stimulation. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be instituted.

## STORAGE CONDITIONS:

Store at temperature (15°- 30°C). Protect from moisture.

## PACKAGE:

10 or 30 film coated tablet in carton package for each strength.

Rev. No: 22007

| THIS IS A MEDICAMENT  |
|---|
| - The medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instruction is dangerous for you.<br>- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.<br>- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed by you.<br>- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor. |
| KEEP THE MEDICAMENT OUT OF THE REACH OF CHILDREN  |

Council of Arab Health Ministers

Arab Pharmacists Association

DIAMOND PHARMA – Damascus suburb – Syria

# أمْلوقازيد

**التركيب:**

**أمْلوقازيد** ١٦/٥/١٢،٥، كل مضغوطة مليسة بالفيلم تحوي: ٦٠ ملغ فالسارتان، ٥٠ ملْ أمْلودييين (بشكل أمْلودييين بيسيلات) ١٢,٥٠ ملْ هيدروكلورثيازيد.
السواغات:ميكروكريستالين سلولوز،كروس بوفيدون، سيلبكا غروبيدية لامائية، سترات المغنزيوم، أوبادراي.

**أمْلوقازيد** ١٦٠/١٦٠/٢٥٥، كل مضغوطة مليسة بالفيلم تحوي: ١٦٠ ملغ فالسارتان، ١٠ ملْ أمْلودييين (بشكل أمْلودييين بيسيلات) ٢٥٠ ملْ هيدروكلورثيازيد.
السواغات:ميكروكريستالين سلولوز،كروس بوفيدون، سيلبكا غروبيدية لامائية، سترات المغنزيوم، أوبادراي.

**أمْلوقازيد** ١٦٠/١٦٠/٢٥١/٣٢٠، كل مضغوطة مليسة بالفيلم تحوي: ١٦٠ ملغ فالسارتان، ١٠ ملْ أمْلودييين (بشكل أمْلودييين بيسيلات) ٢٥٠ ملْ هيدروكلورثيازيد.
السواغات:ميكروكريستالين سلولوز،كروس بوفيدون، سيلبكا غروبيدية لامائية، سترات المغنزيوم، أوبادراي.

**خواص المستحضر:**

أمْلوقازيد هو اتحاد ثابت لكل من الأمْلودييين والفالسارتان والهيدروكلورثيازيد.
وقد تبين أن أمْلوقازيد فعال في خفض ضغط الدم. إن المكونات الثلاث ل أمْلوقازيد ( أمْلودييين، فالسارتان، هيدروكلورثيازيد) تخفض ضغط الدم خلال آتية متكاملة، بحيث يعمل كل مكون على موقع منفصل، ويحضر مسارات فعالة معينة.

*الأمْلودييين:* هو دي هيدرويريدين حاصر لقنوات الكالسيوم، ويثبط انتقائياً تدفق شوارد الكالسيوم عبر الغشاء الخلوي في العضلات المساء الوعائية وعضلات القلب. ولا تتأثر تراكيز كالسيوم الحصل بالأمْلودييين. الأمْلودييين موسع للأوعية الشريانية المحيطة ويؤثر مباشرة على العضلات المساء الوعائية بتقليل المقاومة الوعائية الطرفية وتقليل ضغط الدم.

*الفالسارتان:* عامل لا بيتيدي؛ فعال هيوماً؛ ومضاد إنشائي للأَنْجيوتنسين II يعمل على مستقبلات ATI. يعيق الفالسارتان تأثير الأَنْجيوتنسين II المقبض للأوعية والمفرز للأنلدوستيرون بالتحث الانتقائي لارتباط الأَنْجيوتنسين بمسقبلات ATI في العديد من الأنسجة كالمضلات المساء الوعائية والغدة الكظرية. ومن هنا فإن تأثيره لا يعتمد على مسار اصطلاح الأَنْجيوتنسين II.
في حاصرة مستقبلات الأَنْجيوتنسين II تثبف من التلقفم الراجع السلمي للأَنْجيوتنسين على إفراز الرينين، ولكن الزيادة الناتجة لفعالية الرينين البلاسما ومستويات الأَنْجيوتنسين II في الدم لا تصوق أثر الفالسارتان على ضغط الدم.

*الهيدروكلورثيازيد:* هو ثيازيد مدر للبول، ويؤثر على آتية إعادة امتصاص الشوارد عبر الأنابيب الكلوية الدقيقة، بحيث يزيد مباشرة إطرار الصوديوم والكلوريد بكميات متكافئة تقريباً.

**الحركية الدوائية:**

بعد تناول الفموي ل أمْلوقازيد في الأفراد البالغين الأوسياء؛ فإن الأمْلودييين والفالسارتان و الهيدروكلورثيازيد تبلغ تراكيزها البلاسمية الذروية خلال ٦ ساعات، ٢ ساعات، ساعتين على الترتيب. إن معدل ومدى امتصاص هذه المكونات معاً من أمْلوقازيد هو نفسه كما حين يؤخذ كل منها على حدة كشكل دولتي مستقل.

*الأمْلودييين:* يرتبط حوالي ٢٢٪ من الأمْلودييين في الدم ببروتينات البلاسما لدى المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم، ويتحول بشكل كبير (حوالي ٧٠٪ منه) إلى مستقبقات خاملة عبر الاستقلاب الكبدي مع ١٠٪ من المركبات الأم، فيما يطرح ٦٠٪ من تلك المستقبقات في البول. العمر التنصفي للتخلص منه نهائياً هو ٢٠-٥٠ ساعة تقريباً. ويصل الأمْلودييين إلى مستويات الحالة المستقرة في البلاسما بعد ٧-٨ أيام من تناول الدواء بجرعات يومية متعاقبة.

*الفالسارتان:* يرتبط بشكل كبير ببروتينات الحصل (٢٨٥٪)؛ وبالدرجة الأولى الألبومين، متوسط العمر التنصفي للتخلص من الفالسارتان هو ٦ ساعات. أما الاسترداد؛ فيحكم أن العقار ثابت لا يتغير؛ فإن ٢٠٪ فقط من الجرعة يتسرد كمستقبقات.

*الهيدروكلورثيازيد:* لا يستقلب؛ وإنما يتخلص منه بسرعة عن طريق الكلية. يتم التخلص من ٦١٪ على الأقل من الجرعة الفموية بشكل غير متغير خلال ٢٤ ساعة. العمر التنصفي لإطرارح ين ٥،٨ و ١٨،٩ ساعة.

**الاستقبليات:**

يوصف أمْلوقازيد ( الأمْلودييين، الفالسارتان، والهيدروكلورثيازيد) لعلاج ارتفاع ضغط الدم.

**مضادات الاستقباط:**

بسبب احتوائه على الهيدروكلورثيازيد، فإنه لا يعطى لمرضى الزرام (انقطاع البول بعد الكلوي) أو المرضى الذين لديهم فرط حساسية مسبق تجاه مشتقات السلفوناميد.

**التأثيرات الجانبية:**

أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً ل أمْلوقازيد هي:
دوار، تورم (وذمة) اليدين أوالكتلين أو القدمين، صداع، عسر الهضم، إعياء، تشنج العضلات، ألم في الظهر، غثيان.

**التحذيرات:**

• يجب تبيه المرضى الذين يتناولون أمْلوقازيد من إمكانية حدوث دوار، خاصة لدى الأيام الأولى من العلاج، وينبغي إبلاغ ذلك إلى الطبيب الذي يصف الدواء.
• ينبغي إخبار المريض بضرورة الانقطاع عن تناول الدواء في حال حدوث إغماء إلى أن يستشأر الطبيب.

• ينبغي تبيه المرضى إلى أن أخذ السوائل بشكل غير كاف، التعرق الزائد، الإسهال، أو القيء قد يؤدي إلى هبوط مفرط في ضغط الدم، مما يتنع عنخه وإغماء محتمل، متضمنات البيوتاسيوم؛ ينبغي تبيه المرضى الذي يتناول أمْلوقازيد إلى عدم استعمال ممتعات البيوتاسيوم دون استشارة الطبيب.

• قد يحدث للمرضى الذين ينشط لديهم نظام الرينين-الأَنْجيوتنسين (كما هو الحال في مرضى نقص الحجم/نقص الأملاح الذين يتناولون جرعات عالية من مدرات البول) انخفاض عرضي لضغط الدم عند تعاطي حاصرات مستقبلات الأَنْجيوتنسين. ينبغي ضبط الحالة قبل تناول أمْلوقازيد.

• بما أن أنواع الأعوية المسحت بالأمْلودييين تدريجي الحدوث، فإنه من النادر ورود تقارير عن انخفاض ضغط الدم عقب تناول الفموي له. لا تبدأ العلاج ب أمْلوقازيد لمرضى مصابين بضيق في الأورطي أو المترالي أو المصابين باعتلال عضلي قبيي ساد بسبب الضخامة.

• في حال حدوث انخفاض ضغط مفرط يتناول أمْلوقازيد يجب وضع المريض بوضعية الاستلقاء، ويعطى عند الضرورة السيروم المحلي العادي بالتسريب الوريدي. إن الاستجابة العابرة على شكل انخفاض ضغط الدم لا تعارض من الاستمرار في تعاطي الدواء حالما استقر ضغط الدم في جديد.

• في حالات نادرة؛ خصوصاً كبار السن؛ فإن وجود مرض كلوي حاد (تصفية الكرياتينين ٢٠ مل/دقيقة)؛ العلاج المعتاد بالمقار مع أمْلوقازيد يمكن اتباعه عندما تصبح تصفية الكرياتينين < ٣٠ مل/دقيقة)، لا يوجد معلومات كافية حول استعمال أمْلوقازيد لدى المرضى الذين أجري لهم مؤخراً زراعة كلي.

• لا توجد دراسة حول استعمال أمْلوقازيد لدى المرضى المصابين بقصور القلب. ويجب أن يتضمن تقييم حالة المرض (لدى المصابين بقصور القلب أو ما بعد الاحتشاء العقري) تقييم وظائف كلي.

• قد تحدث تفاعلات فرط الحساسية للهيدروكلورثيازيد لدى المرضى الذين لديهم / أو ليس لديهم تاريخ فرط تحسس مسبق أو ربو قصبي، لكن هذه الفئات أكثر توفعاً لحدوث مثل ذلك.

• دلت التقارير على أن المدرات البولية الثيازيدية تعمل على مضافة أو تشبف الذئبة الحمامية الجهازية.

• يجب مراقبة مستويات الشوارد في الحصل دورياً بناء على استعمال أمْلوقازيد والعوامل الأخرى كوظائف الكلى، والأدوية الأخرى، ووجود حالة مسبقية من اختلال توازن الشوارد.

• لدى المرضى الذين يتناولون علاجاً ثيازيدياً مراقبة ظهور علامات سريرية لأي اختلال في توازن السوائل أو الشوارد؛ نقص صوديوم الدم، قلاء الدم نتيجة نقص كلوريد الدم، ونقص بوتاسيوم الدم. إن تحديد شوارد الحصل والبول مهم تحديداً للمريض عند حدوث إقياء شديد أو لدى أخذ سوائل حثنية. تشمل علامات وأعراض خطر اختلال توازن السوائل والشوارد؛ بصرف النظر عن السبب؛ كلأ من: جفاف الفم، عطش، ضعف، سيات، نغاس، أرق، شوش، نوبة مرضية، آلام وتشنجات عضلية، وهن عضلي، انخفاض ضغط الدم، قلة البول، تسرع القلب، واضطرابات معدنية معينة كالغثيان والقيء.

• قد تنشأ حالة نقص في بوتاسيوم الدم؛ خاصة لدى فزارة البول الحادة عند وجود تليف كيدي، أو بعد العلاج المديد. التداخل مع أخذ الشوارد فوياً بشكل كاف يسهم أيضاً في نقص صوديوم الدم. كما قد يسبب نقص صوديوم الدم اضطراباً في نظم القلب، وقد يزيد من حساسية أو استجابة القلب تجاه الآثار السمية للمقاريف الديجيتالية (كزيادة التهيح البطني مثلاً).

• رغم أن حالات نقص الكلوريد تكون خفيفة في العادة؛ ولا تتطلب علاجاً متخصصاً ( فيما عدا الحالات الاستثنائية كأمراض الكبد والكلى)؛ فإن تعويض الكلوريد قد يكون مطلوباً لعلاج القلاء الاستقبالي.

• قد يحدث نقص في صوديوم الدم نتيجة التمديد، وذلك لدى المصابين بالوذمة في الأيام الحارة، ويكون العلاج المناسب هو الحد من تناول الماء أكثر منه في تناول الأملاح، إلا في حالات نادرة حين يكون نقص صوديوم الدم مهدداً للحياة، ويعتبر التعويض المناسب هو الاختيار الأفضل لعلاج استفاد الأملاح الفعلي.

• قد يحدث حالة فرط في حمض البول في الدم أو يستعمل ظهور تقرس جلي نتيجة تناول المرضي علاج ثيازيدي.

• قد يتعطل الأمر – لدى مرضى السكري- تعديلاً في جرعة الإنسولين أو خافضات السكر الفموية. قد يحدث ارتفاع في سكر الدم نتيجة تعاطي مدرات البول الثيازيدية، وبالتالي يصعب السكري الكامن جلياً خلال تعاطي علاج ثيازيدي.

• قد تتزايد تأثيرات الدواء المضادة لإرتفاع ضغط الدم عند المرضى بعد جراحات قطع الودي.

• في حال استمرار اعتلالات الكلى بشكل واضح، يجب إعادة النظر في الاستمرار أو الانقطاع عن أمْلوقازيد، أو الاستعاضة بعلاج آخر خافض لضغط الدم.

• وجد أن الثيازيدات تزيد من الإطراح البولي للمغنزيوم/مما قد يؤدي إلى نقص مغنزيوم الدم.

• قد تنقص الثيازيدات من الإطراح البولي للكالسيوم، وقد تسبب ارتفاعاً متقطعاً أو خفيفاً في كالسيوم الحصل في حال غياب أي اعتلال في اسقلاب الكالسيوم. قد يكون ارتفاع كالسيوم الدم دليلاً على وجود فرط دريفات مخفي، هنا ينبغي التوقف عن استعمال أمْلوقازيد أو الاستعاضة عنه بعلاج غير ثيازيدي خافض لضغط الدم قبل إجراء فحوص على وظائف جارات الدرقية.

• قد يراقف العلاج بمدرات البول الثيازيدية ارتفاع في مستويات الكوليستيرول والغليسريدات الثلاثية.

**الاحتياطات:**

• الحمل: الحمل فئة **D**.

• ينبغي التوقف عن استعمال أمْلوقازيد حال الحمل وإخبار الطبيب حالاً. قد يضر أمْلوقازيد بالجنين مما يؤدي إلى أذية أو وفاة. كما ينبغي عند التخطيط للحمل إخبار الطبيب بخيارات العلاج الأخرى لخفض الضغط قبل تناول أمْلوقازيد.

• الإرضاع: ليس من المعروف إذا كان الأمْلودييين والفالسارتان يفرزان مع حليب الأم، ولكن الثيازيدات تفرز مع حليب الأم، فيما يفرز الفالسارتان مع حليب الجردان. ونظراً للتأثيرات المحكسة المحتملة على الرضيع؛ فإنه يجب اتخاذ قرار في الانقطاع عن الإرضاع أو الانقطاع عن تناول الدواء بعد تقدير مدى أهمية العلاج بالنسبة للأم المرضع.

• الاستعمال لدى الأطفال: لم تثبت سلامة وفعالية أمْلوقازيد لدى المرضى الأطفال.

• الاستعمال لدى كبار السن: في التمراب السريرية المضبوطة تمت معالجة ٨٢ مصاباً بارتفاع ضغط الدم (أعمارهم ٦٥ عاماً) ب أمْلوقازيد ، إضافة إلى ١٢ مصاباً (أعمارهم ٧٥ عاماً) هذا ولم يلحظ أي فرق إجمالي في فعالية وسلامة أمْلوقازيد لدى هذا العدد من المرضى، لكن لا يمكن استبعاد وجود حساسية أكبر لدى المسنين.

**التداخلات الدوائية:**

لا توجد دراسات حول تداخلات أمْلوقازيد مع الأدوية الأخرى، فيما توجد دراسات حول كل مكون من مكونات الدواء على حدة، وقد أجريت دراسة حول التداخلات الحركية الدوائية لتبين إمكانية تداخل بين مشاركة المكونات الثلاثة مجتمعة (أمْلوقازيد) والمشاركات الثنائية المتبايلة (ثلاث مشاركات)، ولم يلحظ أي تداخل سريري ذو صلة.

*الأمْلودييين:*

تبين في التجارب السريرية سلامة تعاطي الأمْلودييين مع أي من: مدرات البول الثيازيدية، حاصرات بيتا، مثبطات الإنزيم المحول للأَنْجيوتنسين، النترات مديدة التأثير، النيتروغليسرين تحت اللساني، الديجوكسين، الوارفارين، مضادات التهاب غير الستيروئيدية، المضادات الحيوية، وخافضات سكر الدم الفموية.

*الفالسارتان*

لم يلحظ سرورياً أي تداخل حركي دوائي عند تعاطي الفالسارتان بالتزامن مع الأمْلودييين، الأتيئولول، السيميتدين، الديجوكسين، الفئوروسيماید، الفلبيويد، الهيدروكلورثيازيد، أو الإيندوميثاسين. كما وجد أن اتحاد الفالسارتان- الأتيئولول أكثر خفضاً لضغط الدم من أي من المكونين على حدة، لكنه لا يخفض سرعة القلب أكثر من الأتيئولول لوحده.

*المدرات البولية الحافظة للبيوتاسيوم:* كما في الأدوية الأخرى الحاصرة للأَنْجيوتنسين II أو تأثيراته؛ فإن تناول التزامن مع المدرات البولية الحافظة للبيوتاسيوم (مثل السبيرونولاكتون، التريامتيرين، الأمْلورايد)، أو التمتعوات البوتاسية، أو البديلالت المحية المحتوية على البيوتاسيوم قد يؤدي إلى زيادة بوتاسيوم الدم، أو – في حال مرضى هبوط القلب – زيادة في كرياتينين الحصل.

*الهيدروكلورثيازيد:*

قد يحدث تداخل بين المدرات البولية الثيازيدية وأي من المواد التالية عند تناولهما معاً:

*الكحول:* *الهايبرتيورات، المواد المخدرة:* قد يحدث تقوية لأثر خضض ضغط الدم الانتصابي.

*الأدوية المضادة للسكري (خافضات السكر الفموية والإنسولين):* قد تتطلب تعديل جرعة الأدوية المضادة للسكر.

*خافضات الضغط الأخرى:* لها أثر مضاف أو تقوي فعالية الدواء.

*راتنجات الكوليستيرامين والكوليستيرامين:* يصفغ امتصاص الهيدروكلورثيازيد في وجود راتنجات التبادل الشاردي الأنيوني، وترتبط الجرعة الواحدة من راتنجات الكوليستيرامين أو الكوليستيرامين مع الهيدروكلورثيازيد وتقلل امتصاصه من الففاعة المعدية العموية بمقدار ٢٨،٧٠٪ على الترتيب.

*الستيروئيدات القشرية:* *الهرمون/الموجة لقشر الكثر (ACTH):* استفاد شديد للشوارد، وعلى الأخص نقص بوتاسيوم الدم.

*الأمنيات الرافعة لضغط الدم (مثل النورابينيفرين):* قد تقلل من الاستجابة للأمنيات الرافعة لضغط الدم، لكن ليس لدرجة منع استخدامها.

*مخريعات العرقلة البهيمية:* *غير مرزيلة الاستقباط (مثل النيتوكوزارين):* زيادة محتملة في الاستجابة للمرضي العنضلي.

*الليثيوم:* بشكل عام يجب عدم تعاطيه مع المدرات البولية. المدرات البولية تقلل من التنصفية الكلوية لليثيوم وتزيد خطر الإصابة بسمية الليثيوم. ينبغي الرجوع إلى النشرة المرفقة في عنوات الليثيوم قبل استعماله جنباً إلى جنب مع أمْلوقازيد.

*مضادات التهاب غير الستيروئيدية:* في بعض المرضى قد تقلل من التأثير المدر للبول، والمدر للصوديوم، والخافض لضغط الدم لدى مدرات العروة، المدرات الحافظة للبيوتاسيوم، والمدرات الثيازيدية في البول.

*الكارديامازيين:* قد تؤدي إلى انخفاض عرضي في صوديوم الدم.

**الجرعة وطريقة الاستعمال:**

جرعة واحدة يومياً. يمكن زيادة الجرعة بعد أسبوعين من تناول العلاج، يتم الوصول إلى التأثير الكلي الخافض لضغط الدم بعد أسبوعين من أخذ الجرعة العظمى من أمْلوقازيد.

الجرعة العظمى الموسى بها من أمْلوقازيد هي ١٠/٣٢٠/٢٥ ملغ.

يمكن تناول أمْلوقازيد مع الطعام أو بدونه.

لا تحتاج الجرعة الأولية إلى تعديل لدى المسنين.

*عقار:* إن السكف يمكن اتباع النظام المعتاد بالأمْلوقازيد إذا كانت تصفية الكرياتينين لدى المرضى < ٢٠ مل/دقيقة، أما في المرضى المصابين باعتلالات كلوية أكثر حدة فإن استعمال مدرات العروة أفضل من العلاج الثيازيدية، لذا فإن عليهم تجنب استعمال أمْلوقازيد.

*اعتلالات الكبد:* يجب تجنب استعمال أمْلوقازيد لدى المرضى المصابين باعتلالات كبدية حادة. أما المرضى الأقل شدة فينبغي عليهم مراقبة وجود تدور في وظائف الكبد والكلى أو ظهور تفاعلات معاكسة.

يمكن استعمال أمْلوقازيد لحالات مرضية غير مضبوطة بشكل كاف لدى تناول أي اثنين من الزمر التالية الخافضة لضغط الدم؛ حاصرات قنوات الكالسيوم، وحاصرات مستقبلات الأَنْجيوتنسين، والمدرات البولية.

لدى ظهور تفاعلات عكسية معتمدة على الجرعة تجاه مكون واحد من مكونات الدواء، يمكن اختيار شكل آخر من صيغ أمْلوقازيد يحتوي على تركيز أقل من هذا المكون، مع تراكيز مناسبة للمكونين الآخرين، وذلك للوصول إلى التأثير المكافئ في خضض ضغط الدم.

• يمكن الاستعاضة عن أمْلوقازيد بمكوناته الممايرة؛ كل على حدة.

**تأثير زيادة الجرعة ومعالجتها:**

البيانات المتاحة حول زيادة الجرعة في الإنسان محدودة. أكثر مظاهر زيادة الجرعة توفعاً هي انخفاض ضغط الدم وتسرع القلب. قد يحدث بطء القلب بتحفيظ نظير الودي العكسب (المهم). ويجب تقديم علاج داعم لدى ظهور انخفاض ضغط عرضي.

**شروط الحفظ والتخزين:**

يحفظ في درجة حرارة (٢٠-٢٥<sup>٠</sup>م)، بعيداً عن الرطوبة.

**التعبئة وشكل العبوة:**

١٠ أو ٢٠ مضغوطة مليسة بالفيلم ضمن عبوة كرتونية لكل عيار.

|  |
|--|
| <b>إن هذا الدواء</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.</li> <li>- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضره.</li> <li>- لا تتلعق مدة العلاج الممددة من تلقاء نفسك.</li> <li>- لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.</li></ul> |
| <b>لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال.</b>   |
| <b>مجلس وزراء الصحة العرب</b>  |
| <b>اتحاد الصيدالة العرب</b>  |

## شركة دياموند فارما – ريف دمشق – سوريا