

**التركيب:** كل كبسولة من فالزان تحتوي 40 ملغ فالسارتان 80 أو ملغ فالسارتان أو 160 ملغ فالسارتان.

#### تحذير

السمية الجنينية: عندما يتم اكتشاف الحمل، يجب التوقف عن استخدام الفالسارتان في أقرب وقت ممكن. قد تسبب الأدوية التي تعمل مباشرة على نظام الرينين أنجيوتنسين أذية أو وفاة الجنين المتشكل.

#### الآلية التأثير:

يُحصر الفالسارتان تأثيرات الأنجيوتنسين II المفردة للألدوستيرون و المقبضة للأوعية من خلال الحصر الإنتقائي لارتباط الأنجيوتنسين II بمستقبلات AT1 الموجودة في العديد من الأنسجة مثل العضلات الملساء الوعائية و الغدة الكظرية.

#### الحركية الدوائية:

تصل ذروة التركيز للفالسارتان في البلازما بعد 2-4 ساعات من إعطاء الجرعة. التوافر الحيوي المطلق حوالي 25%. يتم الحصول على حوالي 83% تقريباً من الجرعة عن طريق البراز و 13% تقريباً عن طريق البول. يبلغ متوسط نصف عمر الإطراح حوالي 6 ساعات. يرتبط الفالسارتان بشكل كبير ببروتينات المصل (95%) بشكل رئيسي مع ألبومين المصل. لا يتراكم الفالسارتان في البلازما بعد تناول المتكرر للدواء.

#### الاستطبابات:

فرط ضغط الدم: قد يستخدم الفالسارتان لوحده أو بالمشاركة مع خافضات الضغط الأخرى.

فشل القلب: يستطب الفالسارتان لعلاج فشل القلب من النمط (NYHA class II-IV). في التجارب السريرية المحكمة، يخفض الفالسارتان بشكل هام من دخول المشفى بسبب فشل القلب. ليس هناك أي دليل على أن الفالسارتان يعطي أي فائدة إضافية عندما يستخدم بجرعة مناسبة مع مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين. ما بعد احتشاء العضلة القلبية: يستطب الفالسارتان لتخفيض معدل الوفيات القلبية الوعائية عند المرضى المستقرين سريرياً ويعانون من فشل البطين الأيسر أو خلل وظيفة البطين الأيسر بعد الإحتشاء القلبي.

#### مضادات الاستطباب:

- فرط الحساسية تجاه أي مكون من مكونات الدواء.
- الاستخدام المتزامن للأليسكيريين مع الفالسارتان عند المصابين بداء السكري.

#### التحذيرات والاحتياطات:

انخفاض ضغط الدم: يجب تصحيح هبوط الضغط قبل البدء بتناول الفالسارتان أو يجب بدء العلاج تحت مراقبة طبية دقيقة. يجب الحذر عند البدء بالعلاج عند المرضى الذين يعانون من فشل القلب أو بعد احتشاء العضلة القلبية. عادةً يُقاف العلاج لا يكون ضرورياً بسبب استمرار أعراض انخفاض ضغط الدم عندما تكون التعليمات متبعة. عند حدوث هبوط ضغط الدم الشديد، يجب وضع المريض في وضعية الإستلقاء وعند الضرورة يعطى المريض محلول ملحي طبيعى بالتسريب وريدي. لا يعتبر هبوط ضغط الدم العابر مضاداً للاستطباب لمتابعة العلاج والذي يمكن متابعته بدون صعوبة بعد استقرار ضغط الدم. اعتلال الوظيفة الكلوية: يزداد خطر التعرض لفشل الكلى الحاد عند المرضى المستخدمين للفالسارتان والمصابين بالأمراض التالية: تضيق الشرايين الإكليلية، الأمراض الكلوية المزمنة، فشل القلب الإحتقاني الشديد أو نفاذ الحجم. يجب مراقبة وظيفة الكلى بشكل مستمر. يجب الأخذ بعين الاعتبار إيقاف العلاج عند المرضى الذين يتطور لديهم تناقص مهم سريرياً في الوظيفة الكلوية مع الفالسارتان.

فرط بوتاسيوم الدم: قد يحدث لدى بعض المرضى المصابين بالفشل القلبي زيادة في البوتاسيوم. قد تكون هذه التأثيرات بسيطة وعابرة وقد تظهر بشكل أكبر عند المرضى المصابين سابقاً باعتلال كلوي. قد يتطلب الأمر تخفيض جرعة الفالسارتان أو إيقافه.

#### الحمل، الفئة D:

يجب إيقاف الدواء بأسرع وقت ممكن عند اكتشاف الحمل.

#### الإرضاع:

من غير المعروف ما إذا كان الفالسارتان يطرح في حليب البشر. بما أن معظم الأدوية تطرح في حليب البشر وبسبب احتمال الآثار السلبية على الرضيع يجب إتخاذ القرار إما بإيقاف الدواء أو الإرضاع آخذين بعين الاعتبار أهمية الدواء للأم.

#### الاستخدام عند الأطفال:

يجب مراقبة وظيفة الكلية ومستويات البوتاسيوم عند الأطفال والمراهقين المصابين بارتفاع ضغط الدم حيث يكونون أكثر عرضة للشذوذات الكلوية الكامنة. لا ينصح باستخدام الفالسارتان عند الأطفال تحت عمر 6 سنوات.

#### التداخلات الدوائية:

النواقل: يزيد الاستخدام المتزامن لمثبطات نواقل القبط (ريفامبين، السيكلوسبورين) أو نواقل الخروج (ريتونايفير) من التعرض الجهازى للفالسارتان.

البوتاسيوم: قد يؤدي الاستخدام المتزامن للفالسارتان مع غيره من العوامل التي تعمل على تثبيط نظام الرينين أنجيوتنسين، المدرات الحافظة للبوتاسيوم (على سبيل المثال: السبيرونولكتون، تريامتيرين، أميلوريد)، متممات البوتاسيوم، بدائل الملح الحاوية على البوتاسيوم أو الأدوية الأخرى التي قد تزيد من مستويات البوتاسيوم (على سبيل المثال، الهيارين) إلى زيادة البوتاسيوم المصلي و زيادة مستويات تراكيز الكرياتينين المصلي عند مرضى فشل القلب.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما في ذلك مثبطات السيكلوأكسجيناز-2 الانتقائية: يؤدي تناول المتزامن للأدوية المضادة للالتهاب بما في ذلك مثبطات السيكلوأكسجيناز 2 الانتقائية مع حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 بما في ذلك الفالسارتان عند المرضى المسنين، مرضى نفاذ الحجم (بما في ذلك المعالجين بالمدرات) أو ذوي الوظيفة الكلوية المضعفة إلى تدهور وظيفة الكلى بما في ذلك احتمال حدوث فشل كلوي حاد. قد يضعف استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بما في ذلك مثبطات السيكلوأكسجيناز 2 الانتقائية بما في ذلك الفالسارتان من التأثير الخافض للضغط لحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2.

التثبيط المزودج لجملة الرينين - الأنجيوتنسين: يترافق التثبيط المزودج لجملة الرينين - أنجيوتنسين مع حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين، مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين أو الأليسكيرين إلى زيادة خطر هبوط ضغط الدم، فرط بوتاسيوم الدم وتغيرات في الوظيفة الكلوية (بما في ذلك الفشل الكلوي الحاد) بالمقارنة مع العلاج الأحادي. الليثيوم: تم الإبلاغ عن زيادة تركيز الليثيوم في السيروم وسمية الليثيوم عند الإعطاء المتزامن لليثيوم مع ضادات مستقبلات الأنجيوتنسين بما في ذلك الفالسارتان. يجب مراقبة مستويات الليثيوم المصلية أثناء الإعطاء المتزامن.

#### التأثيرات الجانبية:

لدى مرضى فرط ضغط الدم عند البالغين: الأسباب الأكثر شيوعاً لإيقاف العلاج بالفالسارتان كانت الصداع والغثيان. الصداع، دوخة، انتانات السبيل التنفسي العلوي، سعال، إسهال، التهاب الانف، التهاب الجيوب، غثيان، التهاب البلعوم، وذمة، ألم مفاصل التي حدثت بنسبة أكثر من 1%.

لدى مرضى فرط ضغط الدم عند الأطفال: الآثار السلبية الأكثر شيوعاً المشاهدة عند الأطفال من عمر ست سنوات إلى 17 سنة والذين بعمر من 6 أشهر إلى خمس سنوات بالترتيب الصداع وفرط بوتاسيوم الدم. تم مشاهدة فرط بوتاسيوم الدم بشكل أساسي عند الأطفال المصابين بمرض كلوي كامن.

لدى مرضى فشل القلب: في المعالجة التشاركية: دوخة، هبوط ضغط الدم، إسهال، ألم مفاصل، تعب، ألم ظهر، دوخة انتصابية، فرط بوتاسيوم الدم، هبوط ضغط الدم عند الوقوف. الآثار السلبية الأخرى والتي حدثت بنسبة أكبر من 1%: صداع، غثيان، اعتلال كلوي، غشي، تغيير الرؤية، ألم بطني علوي، دوار.

ما بعد احتشاء العضلة القلبية: حدث إيقاف للدواء بسبب خلل الوظيفة الكلوية بنسبة 1,1% عند المرضى المعالجين بالفالسارتان.

#### الجرعة وطريقة الاستعمال:

يمكن استخدام الفالسارتان بالمشاركة مع خافضات الضغط الأخرى. يمكن استخدام الفالسارتان مع أو بدون الطعام.

ارتفاع ضغط الدم عند البالغين: الجرعة البدئية الموصى بها من الفالسارتان 80 ملغ أو 160 ملغ مرة واحدة يومياً عندما يعطى كعلاج أحادي عند مرضى نفاذ الحجم. قد يبدأ العلاج بجرعات أعلى عند مرضى الذين يحتاجون إلى تخفيض أكبر. يمكن استخدام الفالسارتان بمجال جرعي يمتد من 80 ملغ إلى 320 ملغ يومياً يستخدم مرة واحدة يومياً. يظهر الفعل الخافض للضغط خلال أسبوعين ويتم الوصول إلى التخفيض الأعظمي للضغط بعد أربع أسابيع. عند الحاجة إلى تخفيض إضافي للضغط فوق المجال الجرعي البدئي يمكن زيادة الجرعة إلى 320 ملغ كحد أقصى أو إضافة مدر. إضافة المدر له تأثير أفضل من زيادة الجرعة فوق 80 ملغ.

لا يوجد تعديل للجرعة البدئية عند المرضى المسنين، مرضى القصور الكلوي الخفيف أو المتوسط، مرضى القصور الكبدي الخفيف أو المتوسط. يجب الحذر عند إعطاء الفالسارتان لمرضى الاعتلال الكلوي أو الكبدي الشديد.

فرط ضغط الدم عند الأطفال بعمر 6-16 سنة: الجرعة البدئية الموصى بها 1.3 ملغ/كغ مرة واحدة يومياً (الجرعة الكلية 40 ملغ). تعدل الجرعة حسب استجابة الضغط الدموي. لا يوجد دراسات لجرعات أعلى من 2.7 ملغ /كغ (الجرعة الكلية 160 ملغ) مرة واحدة يومياً عند الأطفال بعمر 6-16 سنة. لا ينصح باستخدام الفالسارتان عند الأطفال بعمر أقل من 6 سنوات.

فشل القلب: الجرعة البدئية المنصوح بها من الفالسارتان 40 ملغ مرتين يومياً. تزداد هذه الجرعة تدريجياً في حال تحمل المريض إلى 80 ملغ أو 160 ملغ مرتين يومياً. يجب الأخذ بعين الاعتبار تخفيض الجرعة في حال استخدام المدرات. تبلغ الجرعة العظمى اليومية في الدراسات السريرية 320 ملغ مقسمة إلى جرعات.

ما بعد احتشاء العضلة القلبية: يمكن البدء باستخدام الفالسارتان بعد 12 ساعة من احتشاء العضلة القلبية. الجرعة البدئية الموصى بها 20 ملغ مرتين يومياً. تزداد الجرعة بشكل تدريجي في حال تحمل المريض خلال 7 أيام إلى 40 ملغ مرتين يومياً ثم إلى جرعة الصيانة المنشودة 160 ملغ مرتين يومياً. ينصح بخفض الجرعة في حال ظهور أعراض هبوط ضغط الدم أو خلل الوظيفة الكلوية. يمكن استخدام الفالسارتان بالمشاركة مع الأدوية الأخرى المستخدمة لعلاج احتشاء العضلة القلبية مثل حالات الخثرة، الأسبرين، حاصرات بيتا، والستاتينات.

#### فرط الجرعة:

علامات فرط جرعة الفالسارتان الأكثر حدوثاً هي هبوط الضغط وتسرع القلب، يمكن أن يحدث ببطء القلب نتيجة تنبيه اللاودي (المبهم). يجب استخدام العلاج الداعم في حال ظهور أعراض هبوط الضغط. لا يمكن إزالة الفالسارتان بالتحال الدموي.

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

التعبئة: عبوة كرتونية تحوي 20 كبسولة فالزان من كل من العيارات.

**Composition:** Each capsule of VALZAN contains 40 mg or 80 mg or 160 mg Valsartan.

**Warning:**

**FETAL TOXICITY:** When pregnancy is detected, discontinue valsartan as soon as possible. Drugs that act directly on the renin-angiotensin system can cause injury and death to the developing fetus.

**Mechanism of action:**

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.

**PHARMACOKINETICS:**

Valsartan peak plasma concentration is reached 2 to 4 hours after dosing. Absolute bioavailability for valsartan is about 25%. Valsartan is primarily recovered in feces (about 83% of dose) and urine (about 13% of dose). The average elimination half-life is about 6 hours. Valsartan is highly bound to serum proteins (95%) mainly serum albumin. Valsartan does not accumulate appreciably in plasma following repeated administration.

**Indications:**

Hypertension: Valsartan may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.

Heart Failure: Valsartan is indicated for the treatment of heart failure (NYHA class II–IV). In a controlled clinical trial, Valsartan significantly reduced hospitalizations for heart failure. There is no evidence that Valsartan provides added benefits when it is used with an adequate dose of an ACE inhibitor.

Post-Myocardial Infarction: In clinically stable patients with left ventricular failure or left ventricular dysfunction following myocardial infarction, Valsartan is indicated to reduce cardiovascular mortality.

**Contraindications:**

- In patients with known hypersensitivity to any component.
- Co-administration with aliskiren in patients with diabetes.

**Warning and precaution:**

Hypotension: The hypotension condition should be corrected prior to administration of valsartan, or the treatment should start under close medical supervision. Caution should be observed when initiating therapy in patients with heart failure or post – myocardial infarction patients. Discontinuation of therapy because of continuing symptomatic hypotension usually is not necessary when dosing instructions are followed. If excessive hypotension occurs, the patient should be placed in the 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.

Impaired renal function: Patients with renal artery stenosis, chronic kidney disease, severe congestive heart failure, or volume depletion may be at particular risk of developing acute renal failure on valsartan.

Monitor renal function periodically in these patients. Consider withholding or discontinuing therapy in patients who develop a clinically significant decrease in renal function on Valsartan.

Hyperkalemia: Some patients with heart failure have developed increases in potassium. These effects are usually minor and transient, and they are more likely to occur in patients with pre-existing renal impairment. Dosage reduction and /or discontinuation of valsartan may be required.

**Pregnancy, Category D:**

When pregnancy is detected, discontinue valsartan as soon as possible.

**Lactation:**

It is not known whether Valsartan is excreted in human milk. Because many drugs are excreted into human milk and because of the potential for adverse reactions in nursing infants from Valsartan, 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:**

In children and adolescents with hypertension where underlying renal abnormalities may be more common, renal function and serum potassium should be closely monitored. Valsartan is not recommended for pediatric patients under 6 years of age.

### **Drugs interaction:**

Transporters: Co-administration of inhibitors of the uptake transporter (rifampin, cyclosporine) or efflux transporter (ritonavir) may increase the systemic exposure to valsartan.

Potassium: Concomitant use of valsartan with other agents that block the renin-angiotensin system, potassium-sparing diuretics (eg, spironolactone, triamterene, amiloride), Potassium supplement, salt substitutes containing potassium or other drugs that may increase potassium levels (e.g, heparin) may lead to increases in serum potassium, and in heart failure patients, increases in serum creatinine.

Non-steroidal anti-inflammatory Agents (including selective Cox 2 – inhibitors): In patients who are elderly, volume-depleted (including those on diuretic therapy) or with compromised renal function, co-administration of NSAID including selective cox-2 inhibitors with angiotensin II receptor antagonists including valsartan may result in deterioration of renal function including possible acute renal failure. The antihypertensive effect of angiotensin II receptor antagonist including valsartan may be attenuated by NSAIDs including selective COX-2 inhibitors.

Dual inhibition of the renin-angiotensin system: Dual blockade of the RAS with angiotensin receptor blockers, ACE inhibitors, or aliskiren is associated with increased risks of hypotension, hyperkalemia, and changes in renal function (including acute renal failure) compared to monotherapy.

Lithium: Increases in serum lithium concentrations and lithium toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with angiotensin II receptor antagonists, including valsartan. Monitor serum lithium levels during concomitant use.

### **Adverse reactions:**

For Hypertension in Adult patient: The most common reasons for discontinuation of therapy with Valsartan were headache and dizziness.

Headache, dizziness, upper respiratory infection, cough, diarrhea, rhinitis, sinusitis, nausea, pharyngitis, edema, and arthralgia occurred at a more than 1%.

For Hypertension in Pediatric patient: Headache and hyperkalemia were the most common adverse events in children (6 to 17 years old) and children (6 months to 5 years old), respectively. Hyperkalemia was mainly observed in children with underlying renal disease.

For patient with Heart Failure: At combination therapy: Dizziness, Hypotension, Diarrhea, Arthralgia, Fatigue, Back Pain, postural Dizziness, Hyperkalemia, postural Hypotension.

Other adverse reactions with an incidence greater than 1%: Headache, nausea, renal impairment, syncope, blurred vision, upper abdominal pain and vertigo.

Post-Myocardial Infarction: Discontinuations due to renal dysfunction occurred in 1.1% of valsartan-treated patients.

### **Dosage and administration:**

Valsartan may be administered with other antihypertensive agents. Valsartan may be administered with or without food.

Adult Hypertension: The recommended starting dose of Valsartan is 80 mg or 160 mg once daily when used as monotherapy in patients who are not volume-depleted. Patients requiring greater reductions may be started at the higher dose. Valsartan may be used over a dose range of 80 mg to 320 mg daily, administered once a day.

The antihypertensive effect is substantially present within 2 weeks and maximal reduction is generally attained after 4 weeks. If additional antihypertensive effect is required over the starting dose range, the dose may be increased to a maximum of 320 mg or a diuretic may be added. Addition of a diuretic has a greater effect than dose increases beyond 80 mg.

No initial dosage adjustment is required for elderly patients, for patients with mild or moderate renal impairment or for patients with mild or moderate liver insufficiency. Care should be exercised with dosing of valsartan in patients with hepatic or severe renal impairment.

Pediatric Hypertension 6 to 16 Years of Age: The usual recommended starting dose is 1.3 mg/kg once daily (up to 40 mg total). The dosage should be adjusted according to blood pressure response. Doses higher than 2.7 mg/kg (up to 160 mg) once daily have not been studied in pediatric patients 6 to 16 years old. Valsartan is not recommended for patients <6 years old

Heart Failure: The recommended starting dose of Valsartan is 40 mg twice daily. Up titration to 80 mg and 160 mg twice daily should be done to the highest dose, as tolerated by the patient. Consideration should be given to reducing the dose of concomitant diuretics. The maximum daily dose administered in clinical trials is 320 mg in divided doses.

Post-Myocardial Infarction: Valsartan may be initiated as early as 12 hours after a myocardial infarction. The recommended starting dose of valsartan is 20 mg twice daily. Patients may be up titrated within 7 days to 40 mg twice daily, with subsequent titrations to a target maintenance dose of 160 mg twice daily, as tolerated by the patient. If symptomatic hypotension or renal dysfunction occurs, consideration should be given to a dosage reduction. Valsartan may be given with other standard post-myocardial infarction treatment, including thrombolytics, aspirin, beta-blockers, and statins.

**Over-dosage:**

The most likely manifestations of over-dosage would be hypotension and tachycardia; bradycardia could occur from parasympathetic (vagal) stimulation. If symptomatic hypotension should occur, supportive treatment should be instituted. Valsartan is not removed from the plasma by hemodialysis.

**Storage conditions:** Store at temperature below 25°C, away from moisture.

**Packaging:** Carton box contains 20 VALZAN capsules of each.