تحذير: السمية الجنينية

عند اكتشاف الحمل، يجب إيقاف مضغوطات فالزيد بأسرع وقت ممكن.

يمكن أن تسبب الأدوية التي تعمل مباشرة على نظام الرينين – انجيوتنسين أذية وموت للجنين المتشكل.

التركيب: كل مضغوطة ملبسة بالفيلم من فالزيد 80 تحتوي على: فالسارتان 80 ملغ

هيدروكلوروثيازيد 12.5 ملغ

كل مضغوطة ملبسة بالفيلم من فالزيد 160 تحتوي على: فالسارتان 160 ملغ

هيدروكلوروثيازيد 12.5 ملغ

كل مضغوطة ملبسة بالفيلم من فالزيد 25/160 تحتوي على: فالسارتان 160 ملغ

هيدروكلوروثيازيد 25 ملغ

كل مضغوطة ملبسة بالفيلم من فالزيد 12.5/320 تحتوي على: فالسارتان 320 ملغ

هيدروكلوروثيازيد 12.5 ملغ

كل مضغوطة ملبسة بالفيلم من فالزيد 25/320 تحتوي على: فالسارتان 320 ملغ

هيدروكلوروثيازيد 25 ملغ

السواغات: نشاء الذرة، ميكروكريستالين السيلليلوز، لاكتوز مونوهيدرات، كروس كارميللوز الصوديوم، PVP k30، شمعات المغنيزيوم.

آلية العمل:

يحصر الفالسارتان التأثيرات القابضة للأوعية والمحررة للألدوستيرون والتي تتم بواسطة أنجيوتينسينII بالمنع الانتقائي لارتباط انجيوتينسينII مع المستقبل AT1 في أنسجة عديدة، كالعضلات الملساء الوعائية وغدة الكظر. و بالتالي أثرها مستقل عن طرق اصطناع انجيوتينسين II.

الهيدروكلوروثيازيد من مدرات البول الثيازيدية. تؤثر الثيازيدات على آلية الأنبوب الكلوي في إعادة امتصاص الشوارد، تزيد طرح الصوديوم والكلور مباشرةً بكميات متكافئة تقريباً. بشكل غير مباشر، فعل الهيدروكلوروثيازيد المدر للبول ينقص حجم البلازما، مع زيادات متتالية في فعّالية رينين البلازما، زيادة في إفراز الألدوستيرون، زيادة في خسارة البوتاسيوم من البول، و انخفاض في بوتاسيوم المصل. يتوسط الأنجيوتينسينII الصلة بين الرينين–أنجيوتينسين، لذا تناول مضادات مستقبلات أنجيوتينسينII تميل إلى عكس خسارة البوتاسيوم المترافقة مع تناول هذه المدرات. آلية عمل الثيازيدات كخافضة للضغط غير معروفة.

الخواص الفارماكوديناميكية:

الفالسارتان:

تثبط الجرعة الفموية من 80 ملغ التأثير الرافع للضغط بنسبة 80 % عند قمة تركيز حوالي 30 % من التثبيط المستمر لمدة 24 ساعة. لا يوجد معلومات متوفرة على تأثير الجرعات الأكبر.

هيدروكلوروثيازيد:

بعد التناول الفموي للهيدروكلوروثيازيد، يبدأ إدرار البول يبدأ خلال ساعتين، والقيمة العظمى خلال 4 ساعات وتبقى لمدة 6 إلى 12 ساعة.

الحركية الدوائية:

الفالسارتان:

يتم الوصول إلى قمة التركيز بعد 2 – 4ساعات من تناول الجرعات.

التوافر الحيوي المطلق للكبسول هو حوالي 25 %. ينقص الطعام من التعرض للفالسارتان (تقاس بالتركيز تحت المنحنى) بنسبة 40 % وتركيز البلازما الأعظمي بحوالي 50%.

هيدروكلوروثيازيد:

التوافر الحيوي المطلق للهيدروكلوروثيازيد بعد تناوله عن طريق الفم هو حوالي 70 %. يتم الوصول إلى قمة التركيز الاعظمي خلال 2- 5 ساعات بعد تناوله عن طريق الفم.

لا يوجد تأثير هام سريرياً للطعام على التوافر الحيوي للهيدروكلوروثيازيد.

يرتبط الهيدروكلوروثيازيد بالألبومين بنسبة 40%-70% ويتوزع بداخل خلايا الدم الحمراء.

بعد تناول الهيدروكلوروثيازيد عن طريق الفم يتناقص تركيزه بشكل أسي بنصف عمر توزعي حوالي ساعتين ونصف عمر اطراحي حوالي 10 ساعات.

التوزع:

يرتبط الفالسارتان ببروتين المصل بنسبة 95 %، بشكل أساسي بالألبومين.

الاستقلاب:

الفالسارتان: المستقلب الأساسي، يحتسب بنسبة 9% من الجرعة، وهو فاليريل 4 –هيدروكسي فالسارتان.

الهيدروكلوروثيازيد: لا يستقلب.

الاطراح:

الفالسارتان: يتم استعادة حوالي 83% من الجرعة في البراز وفي البول بنسبة 13%.

هيدروكلورثيازيد: يطرح حوالي 70% من الجرعة المتناول فموياً من هيدروكلورثيازيد في البول كدواء غير متغير.

الاستطبابات:

يستطب فالزيد لمعالجة ارتفاع ضغط الدم الأساسي. تستطب هذه المشاركة من الجرعة المضبوطة في حال لم يتم السيطرة على الضغط بشكل كاف عند استخدام فالسارتان أو هيدروكلوروثيازيد كعلاج مفرد.

مضادات الاستطباب:

المرضى اللذين يعانون فرط حساسية من أحد مكونات فالزيد.

فالزيد مضاد استطباب لدى المرضى اللذين يعانون من انقطاع البول أو فرط الحساسية لأدوية أخرى من مشتقات السلفوناميد، بسبب تواجد الهيدروكلوروثيازيد ضمن مكونات هذا الدواء.

لا يعطى فالزيد بالمشاركة مع الاليسكرين في مرضى السكري.

التأثيرات الجانبية:

خفقان وتسرّع ضربات القلب، طنين الأذن ودوار، عسر الهضم، إسهال، انتفاخ البطن، جفاف الفم، غثيان، ألم بطني، آلام في الجزء العلوي من البطن و إقياء، وهن، ألم صدري، تعب، وذمة محيطية و حمى، التهاب القصبات الهوائية، التهاب القصبات الهوائية الحادة، إنفلونزا، التهاب المعدة و الأمعاء، التهاب الجيوب الأنفية، التهاب الجهاز التنفسي العلوي و التهاب الجهاز البولي، زيادة البولة في الدم، ألم مفصلي، ألم ظهري، تشنج العضلات، ألم عضلي و ألم في الأطراف، دوار وظيفي، تنمل و وسن، قلق و أرق، تبوال، خلل الأداء الانتصابي، ضيق التنفس، سعال، احتقان الأنف، ألم بلعومي حنجري و احتقان الجيوب الأنفية، فرط تعرق، طفح جلدي، انخفاض ضغط الدم، فقدان الشهية، غثيان و إقياء خفيف، هبوط ضغط الدم الانتصابي، نقص صوديوم الدم، نقص مغنيزيوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم، زيادة حمض البول في الدم، زيادة شحوم الدم (بشكل أساسي بجرعات عالية) .

التحذيرات:

السمية الجنينية: الفئة الحملية D:

ينقص استخدام الأدوية التي تعمل على نظام الرينين – انجيوتنسين خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل من الوظيفة الكلوية الجنينية ويزيد من الامراضية ومعدل الوفيات.

مرضى انخفاض الضغط بسبب نضوب الحجم – و/أو الأملاح:

من الممكن أن يحدث انخفاض ضغط مترافق بأعراض في المرضى مع نظام رنين –انجيوتنسين منشط، كمرضى نضوب الحجم–و/أو الملح ممن يتلقون جرعات عالية من المدرات. يجب تصحيح هذه الحالة قبل تناول فالزيد، أو يجب بدأ العلاج تحت إشراف طبي دقيق.

اعتلال الوظيفة الكلوية:

قد يحدث تغيرات في وظائف الكلى يتضمن فشل كلوي حاد بسبب الأدوية التي تثبط نظام الرينين /انجيوتنسين وعبر الإدرار البولي. قد يكون المرضى الذين يعتمد لديهم جزء من وظائف الكلى على فعالية نظام الرينين –انجيوتنسين (مثل: مرضى تضيق الشريان الكلوي، المرض الكلوي المزمن، فشل القلب الاحتقاني الشديد أو استنزاف الحجم) بخطر خاص لتطور الفشل الكلوي الحاد عند استعمال فالزيد.

تفاعلات فرط التحسس: ممكن أن تحدث تفاعلات فرط حساسية للهيدروكلوروثيازيد عند مرضى مع أو بدون تاريخ للحساسية أو ربو القصبات، ولكنه أكثر احتمالاً عند مرضى مع تاريخ لذلك.

الذئبة الحمامية الجهازية: تم ارتباط المدرات الثيازيدية بتفاقم أو تفعيل للذئبة الحمامية الجهازية.

تفاعلات الليثيوم: تم تسجيل ازدياد في تركيز سيروم الليثيوم وسمية الليثيوم عند الاستخدام المتزامن للفالسارتان أو المدرات الثيازيدية.

شذوذات البوتاسيوم:

قد يسبب الهيدروكلوروثيازيد نقص بوتاسيوم الدم ونقص صوديوم الدم.

قد يسبب نقص مغنزيوم الدم نقصا في بوتاسيوم الدم والذي يبدو انه صعب المعالجة حتى بعد تعويض البوتاسيوم.

قد تسبب الأدوية التي تثبط نظام الرينين – انجيوتنسين فرط بوتاسيوم الدم. يجب مراقبة مستويات الشوارد في السيروم دورياً.

قصر النظر والزرق الثانوي مغلق الزاوية:

يمكن أن يسبب الهيدروكلوروثيازيد، السلفوناميد، تفاعل تمييزي مما ينتج عنه قصر نظر حاد عابر و زرق ثانوي مغلق الزاوية. تتضمن الأعراض: بدء حاد لتناقص حدة النظر أو ألم عيني ويظهر عادة خلال ساعات إلى أسابيع من البدء بالدواء. قد يؤدي الزرق مغلق الزاوية الحاد الغير معالج إلى فقدان دائم في النظر. العلاج الأولي هو إيقاف الهيدروكلوروثيازيد بأقصى سرعة ممكنة.

الاضطرابات الاستقلابية:

قد يغير الهيدروكلوروثيازيد من تحمل الغلوكوز ويرفع من مستوى الكوليسترول والشحوم الثلاثية في المصل.

قد يرفع الهيدروكلوروثيازيد من مستوى حمض البول في السيروم بسبب انخفاض تصفية حمض البول ويمكن أن بسبب ذلك أو يفاقم من فرط حمض البول ويحفز الإصابة بالنقرس عند المرضى المؤهبين لذلك.

يخفض الهيدروكلوروثيازيد من إطراح الكالسيوم في البول والذي قد يسبب ارتفاع سيروم الكالسيوم.

التأثير على القيادة و استخدام الآلات:

يمكن أن يسبب فالزيد دوخة ويؤثر على القدرة على التركيز. يجب نصح المرضى بعدم القيادة أو تشغيل الآلات.

التداخلات الدوائية:

الفالسارتان:

لم يلاحظ تداخلات حركية دوائية سريرية هامة عند تزامن تناول الفالسارتان مع: الأمللوديبين، الأتينولول، السيميتيدين، الديجوكسين، الفوروسيمايد، الغليبوريد، الهيدروكلوروثيازيد أو الاندوميتاسين. تركيبة الفالسارتان–الأتينولول أكثر خفضاً للضغط من كل منها على حدى، ولكن لا تخفض معدل ضربات القلب أكثر من الأتينولول مفرداً.

لا يغير تزامن تناول الفالسارتان مع الوارفارين الحركية الدوائية للفالسارتان أو دوام خواص الوارفارين المضادة للتخثر.

الهيدروكلوروثيازيد:

من الممكن أن تتفاعل الأدوية التالية مع الثيازيدات عند تناولها بشكل متزامن:

الكحول، الباربيتورات، أو المخدرات – تقوي احتمالية حدوث هبوط ضغط انتصابي.

الأدوية المضادة للسكري: (العوامل الفموية والأنسولين): من الممكن أن يتطلب ذلك تعديل الجرعة للأدوية المضادة للسكري.

أدوية أخرى مضادة لارتفاع الضغط: تأثير مضاف أو مقوي.

راتينيات الكوليستيرامين والكوليستيبول– ينخفض امتصاص الهيدروكلوروثيازيد بوجود راتينات التبادل الأيونية.

ترتبط الجرعات المفردة إما من راتينات الكوليستيرامين أو من الكوليستيبول بالهيدروكلوروثيازيد وتضعف امتصاصيته من السبيل المعدي – المعوي حتى 85% و 43% على الترتيب.

الستروئيدات القشرية، ACTH– نفاذ شديد في الشوارد، نقص بوتاسيوم الدم بشكل خاص.

الأمينات الرافعة للضغط (كالنورايبينيفرين)– احتمالية انخفاض الاستجابة اللأمينات الرافعة للضغط ولكن غير كافية للحلول دون استخدامهم.

المرخيات العضلية الهيكلية، الغير مزيلة للاستقطاب (كالتوبوكورارين) – احتمالية ازدياد الاستجابة للمرخي العضلي.

الليثيوم: لا يجوز إعطاؤه مع المدرات عموماً. تنقص العوامل المدرة تصفية الليثيوم الكلوية وتضيف خطورة عالية لسمية الليثيوم.

الأدوية المضادة للالتهاب الغير ستيروئيدية: من الممكن أن ينقص عند بعض المرضى، تناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية التأثيرات المدرة، الطارحة للصوديوم، التأثيرات المضادة لارتفاع الضغط لمدرات العروة، الحافظة للبوتاسيوم والثيازيدية لذا، وعند تزامن استعمال فالزيد ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، يتوجب مراقبة المريض بشكل وثيق ليحدد فيما إذا تم الحصول على التأثير المطلوب للمدر.

البوتاسيوم:

قد يؤدي الاستخدام المتزامن للفالسارتان والعوامل الأخرى الحاصرة لنظام الرينين –انجيوتنسين، المدرات الحافظة للبوتاسيوم (مثل: السبيرونولاكتون، تريامتيرين، اميلورايد)، متممات البوتاسيوم، بائل الأملاح الحاوية على البوتاسيوم أو الأدوية الأخرى الرافعة لتركيز البوتاسيوم (مثل: الهيبارين) إلى زيادة سيروم البوتاسيوم و زيادة سيروم الكرياتينين عند مرضى الفشل القلبي. عند ضرورة الاستخدام المتزامن لهذه العوامل يجب مراقبة سيروم البوتاسيوم.

الحصار المزدوج لنظام الرينين –انجيوتنسين:

يرتبط الحصار المزدوج لنظام الرينين –انجيوتنسين بواسطة حاصرات مستقبلات الانجيوتنسين، مثبطات الإنزيم المحول للانجيوتنسين أو الاليسكرين مع زيادة في خطر هبوط ضغط الدم، فرط بوتاسيوم الدم وتغيرات في وظائف الكلى (بما في ذلك فشل الكلية الحاد) مقارنة مع المعالجة الأحادية.

يجب عدم تناول الاليسكرين مع فالزيد في مرضى السكري.

يجب تجنب الاليسكرين مع فالزيد في مرضى الاعتلال الكلوي (معدل الترشيح الكبيبي < 60 مل /د).

الحمل: التأثيرات الماسخة. الفئة الحملية *D*

ينقص استخدام الأدوية التي تعمل على نظام الرينين –انجيوتنسين خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل من الوظيفة الكلوية الجنينية ويزيد من الامراضية ومعدل الوفيات. يمكن أن ترتبط قلة السائل السلوي مع نقص تنسجي في الرئة الجنينية و تشوهات في الجمجمة.

الإرضاع:

من غير المعروف فيما إذا كان الفالسارتان يطرح في حليب الأم، ولكن تم اطراح الفاسارتان في حليب الفئران المرضعات. تظهر الثيازيدات في حليب الأم. بسبب إمكانية حدوث الآثار السلبية على الأطفال الرضع، يجب اتخاذ القرار إما بإيقاف الإرضاع أو إيقاف الدواء، مع الأخذ بعين الاعتبار أهمية الدواء بالنسبة للأم.

الاستخدام عند الأطفال:

لم يتم تأكيد أمان وفعالية استخدام فالزيد لدى المرضى الأطفال.

الجرعة وطريقة الاستعمال:

الاعتبارات العامة:

الجرعة البدئية الاعتيادية من فالزيد هي: 60ملغ/12.5 ملغ مرة واحدة يومياً.

يمكن زيادة الجرعة بعد أسبوع إلى أسبوعين من العلاج إلى الجرعة العظمى من مضغوطة 320ملغ/25 ملغ مرة واحدة يومياً كما يطلب للسيطرة على ضغط الدم.

يتم الوصول إلى التأثير الخافض للضغط الأعظمي خلال 2- 4اسابيع بعد تغيير الجرعة.

العلاج الثنائي:

يمكن تبدل علاج المرضى الذين لا يتم ضبط ضغط الدم لديهم بواسطة الفالسارتان لوحده أو الهيدروكلوروثيازيد لوحده إلى العلاج المشترك مع فالزيد.

يجب تقييم الاستجابة السريرية فالزيد بعد 3- 4 أسابيع وفي حال لم يتم ضبط ضغط الدم، يمكن رفع الجرعة إلى الجرعة العظمى من 320 ملغ/25 ملغ.

الجرعة البدئية:

لا ينصح باستخدام مضغوطات فالزيد كعلاج بدئي مع استنزاف الحجم الوريدي.

يمكن استخدام فالزيد مع غيره من العوامل المضادة لارتفاع ضغط الدم.

الاعتلال الكلوي:

لا يتطلب تعديل جرعة لمرضى الاعتلال الكلوي الخفيف والمتوسط (نسبة الترشيح الكبيبي ≤30 مل/د). بسبب وجود مركب هيدروكلوروثيازيد، استخدام فالزيد من قبل مرضى الاعتلال الكلوي الشديد (نسبة الترشيح الكبيبي< 30مل/د) ومرضى انقطاع البول هو مضاد استطباب. الاستخدام المتزامن للفالسارتان مع الأليسكيرين من قبل مرضى الاعتلال الكلوي (نسبة الترشيح الكبيبي< 60مل/د/1.73م^2) هو مضاد استطباب.

الاستعمال المتزامن للفالسارتان مع أليسكيرين من قبل مرضى السكري هو مضاد استطباب.

مرضى الاعتلال الكبدي:

لا يجوز أن تتجاوز جرعة الفالسارتان لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال كبدي خفيف إلى متوسط بدون ركود صفراوي ال 80 ملغ. لا يتطلب أي تعديل لجرعة الهيدروكلوروثيازيد لمرضى الاعتلال الكبدي الخفيف إلى المتوسط. تناول فالزيد من قبل المرضى المصابين باعتلال كبدي شديد أو تشمع الكبد والركود الصفراوي هو مضاد استطباب.

المسنين: لا حاجة لتعديل الجرعة بالنسبة للمسنين.

المرضى الأطفال: لا يوصى بإعطاء فالزيد للأطفال دون عمر 18 سنة بسبب عدم توافر المعلومات الكافية عن مدى سلامة الدواء وفعاليته بالنسبة لهم.

فرط الجرعة:

على الأرجح، تكون مظاهر فرط الجرعة انخفاض ضغط الدم وتسرع ضربات القلب، قد يحدث بطء ضربات القلب ناتج عن التحفيز النظير الودي. تم تسجيل حالات انخفاض مستوى الوعي، وهط دوراني وصدمة. في حال حدوث انخفاض ضغط عرضي، ينبغي إجراء علاج داعم.

لا يتم إزالة الفالسارتان من البلازما عن طريق غسيل الكلى.

لم يتم تحديد درجة إزالة الهيدروكلوروثيازيد عن طريق الديال الدموي. العلامات والأعراض الأكثر شيوعاً عند المرضى هي الناتجة عن نفاذ الشوارد (نقص بوتاسيوم الدم، نقص كلور الدم، نقص صوديوم الدم) والجفاف الناتج عن زيادة في إدرار البول. في حال تناول الديجيتال أيضاً، يسرع نقص بوتاسيوم الدم اللا نظمية القلبية.

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

التعبئة:

فالزيد 80: علبة كرتونية تحوي 20 مضغوطة فالزيد 80 ملبسة بالفيلم ضمن ظرفين بليستر.

فالزيد 80: علبة كرتونية تحوي 30 مضغوطة فالزيد 80 ملبسة بالفيلم ضمن 3 ظروف بليستر.

فالزيد 160: علبة كرتونية تحوي 20 مضغوطة فالزيد 160 ملبسة بالفيلم ضمن ظرفين بليستر.

فالزيد 25/160: علبة كرتونية تحوي 20 مضغوطة فالزيد 25/160 ملبسة بالفيلم ضمن ظرفين بليستر.

فالزيد 12.5/320: علبة كرتونية تحوي 20 مضغوطة فالزيد 12.5/320 ملبسة بالفيلم ضمن ظرفين بليستر.

فالزيد 25/320: علبة كرتونية تحوي 20 مضغوطة فالزيد 25/320 ملبسة بالفيلم ضمن ظرفين بليستر.

WARNING: FETAL TOXICITY

When pregnancy is detected, discontinue VALZID tablets as soon as possible.

Drugs that act directly on the renin-angiotens in system can cause injury and death to the developing fetus.

Composition: Each VALZID 80 F.C. tablet contains: Valsartan 80 mg
Hydrochlorothiazide 12.5 mg
Each VALZID 160 F.C. tablet contains: Valsartan 160 mg
Hydrochlorothiazide 12.5 mg
Each VALZID 160/25 F.C. tablet contains: Valsartan 160 mg
Hydrochlorothiazide 25 mg
Each VALZID 320/12.5 F.C. tablet contains: Valsartan 320 mg
Hydrochlorothiazide 12.5 mg
Each VALZID 320/25 F.C. tablet contains: Valsartan 320 mg
Hydrochlorothiazide 25 mg

Excipients: Corn starch, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, PVP k30, magnesium stearate.

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. Its action is therefore independent of the pathways for angiotensin II synthesis.

Hydrochlorothiazide is a thiazide diuretic. Thiazides affect the renal tubular mechanisms of electrolyte reabsorption, directly increasing the excretion of sodium and chloride in approximately equivalent amounts. Indirectly, the diuretic action of hydrochlorothiazide reduces plasma volume, with consequent increases in plasma renin activity, increases in aldosterone secretion, increases in urinary potassium loss, and decreases in serum potassium. The renin-aldosterone link is mediated by angiotensin II, so coadministration of an angiotensin II receptor antagonist tends to reverse the potassium loss associated with these diuretics.

The mechanism of the antihypertensive effect of thiazides is unknown.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES:

Valsartan:

An oral dose of 80 mg inhibits the presser effect by about 80% at peak with approximately 30% inhibition persisting for 24 hours. No information on the effect of larger doses is available.

Hydrochlorothiazide: After oral administration of hydrochlorothiazide, diuresis begins within 2 hours, peaks in about 4 hours and lasts about 6 to 12 hours.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES:

Valsartan:

Valsartan peak plasma concentration is reached 2 to 4 hours after dosing.

Absolute bioavailability for the capsule formulation is about 25%. Food decreases the exposure (as measured by AUC) to valsartan by about 40% and peak plasma concentration (Cmax) by about 50%.

Hydrochlorothiazide:

The estimated absolute bioavailability of hydrochlorothiazide after oral administration is about 70%. Peak plasma hydrochlorothiazide concentrations (Cmax) are reached within 2 to 5 hours after oral administration. There is no clinically significant effect of food on the bioavailability of hydrochlorothiazide.

Hydrochlorothiazide binds to albumin (40% to 70%) and distributes into erythrocytes. Following oral administration, plasma hydrochlorothiazide concentrations decline bi-exponentially, with a mean distribution half-life of about 2 hours and an elimination half-life of about 10 hours.

Distribution:

Valsartan is highly bound to serum proteins (95%), mainly serum albumin.

Metabolism:

Valsartan: The primary metabolite, accounting for about 9% of dose, is valeryl 4-hydroxy valsartan.

Hydrochlorothiazide: Is not metabolized.

Excretion:

Valsartan: Valsartan, is primarily recovered in feces (about 83% of dose) and urine (about 13% of dose).

Hydrochlorothiazide: About 70% of an orally administered dose of hydrochlorothiazide is eliminated in the urine as unchanged drug.

INDICATIONS:

VALZID is indicated for the treatment of essential hypertension. This fixed-dose combination is indicated in patients whose blood pressure is not adequately controlled on valsartan or hydrochlorothiazide monotherapy.

CONTRAINDICATIONS:

VALZID is contraindicated in patients who are hypersensitive to any component of this product.

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

Do not coadminister aliskiren with valsartan and hydrochlorothiazide in patients with diabetes.

Side EFFECTS:

Palpitations and tachycardia, Tinnitus and vertigo, Dyspepsia, diarrhea, flatulence, dry mouth, nausea, abdominal pain, abdominal pain upper, and vomiting, Asthenia, chest pain, fatigue, peripheral edema and pyrexia, Bronchitis, bronchitis acute, influenza, gastroenteritis, sinusitis, upper respiratory tract infection and urinary tract infection, Blood urea increased, Arthralgia, back pain, muscle cramps, myalgia, and pain in extremity, Dizziness postural, paraesthesia, and somnolence ,Anxiety and insomnia, Pollakiuria, Erectile dysfunction, Dyspnea, cough, nasal congestion, pharyngolaryngeal pain and sinus congestion, Hyperhidrosis and rash, Hypotension , Loss of appetite, mild nausea and vomiting, Postural hypotension, Hyponatraemia, hypomagnesaemia, hyperuricaemia, Hypokalaemia, blood lipids increased (mainly at higher doses).

WARNINGS:

Fetal Toxicity: 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.

Hypotension in Volume – and/or Salt Depleted Patients:

In patients with an activated renin – angiotensin system, such as volume – and/or salt-depleted patients receiving high dose of diuretics, symptomatic hypotension may occur.

This condition should be corrected prior to administration of VALZID, or the treatment should start under close medical supervision.

Impaired Renal Function:

Changes in renal function including acute renal failure can be caused by drugs that inhibit the rennin angiotensin system and by diuretics. Patients whose renal function may depend in part on the activity of the renin-angiotensin system (e.g., 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 VALZID. Monitor renal function periodically in these patients.

Hypersensitivity Reaction:

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.

Systemic Lupus Erythematous:

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

Lithium Interaction:

Increases in serum lithium concentrations and lithium toxicity have been reported with concomitant use of valsartan or thiazide diuretics.

Potassium Abnormalities:

Hydrochlorothiazide can cause hypokalemia and hyponatremia. Hypomagnesemia can result in hypokalemia which appears difficult to treat despite potassium repletion. Drugs that inhibit the rennin angiotensin system can cause hyperkalemia. Monitor serum electrolytes periodically.

Acute Myopia and Secondary Angle-Closure Glaucoma:

Hydrochlorothiazide, a sulfonamide, can cause an idiosyncratic reaction, resulting in acute transient myopia and acute angle-closure glaucoma. Symptoms include acute onset of decreased visual acuity or ocular pain and typically occur within hours to weeks of drug initiation. Untreated acute angle-closure glaucoma can lead to permanent vision loss. The primary treatment is to discontinue hydrochlorothiazide as rapidly as possible.

Metabolic Disturbances:

Hydrochlorothiazide may alter glucose tolerance and raise serum levels of cholesterol and triglycerides.

Hydrochlorothiazide may raise the serum uric acid level due to reduced clearance of uric acid and may cause or exacerbate hyperuricemia and precipitate gout in susceptible patients.

Hydrochlorothiazide decreases urinary calcium excretion and may cause elevations of serum calcium.

Driving and using machines:

VALZID may occasionally cause dizziness and affect the ability to concentrate. Patients should be advised not to drive or use machines.

DRUG INTERACTIONS:

Valsartan:

No clinically significant phatmacolinetic interactions were observerd when valsartan was coadministered 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.

Coadministration of valsartan and warfarin change the pharmacokinetics of valsartan or the time-course of the anticoagulant properties of warfarin.

Hydrochlorothiazide:

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

Alcohole, barbiturates, or narcotics – Potentiation of orthostatic hypotention may occure.

Antidiabeticdrugs(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., norepinphtine)- Possible decreased response to pressoramines but not sufficient to preclude their use.

Skeletal muscle relaxents, nondepolarizing (e.g., tubocurarine) – Possible increased responsiveness to the muscle relaxent.

Lithium – should not generally be given with diuretics. Diuretics agents reduce the renal clearance of lithium and add a high risk of lithium toxicity.

Non-steroidal anti-inflammatory Drugs – In some patients, the administration of a non-steroidal anti-inflammatory agent can reduce the diuretic, natriuretic, and antihypertensive effects of loop, potassium –sparing and thiazide diuretics. Therefore, when VALZID and non-steroidal anti-inflammatory agent are used concomitantly, the patient should be observed closely to determine if the desired effect of the diuretics is obtained.

Potassium*:*

Concomitant use of valsartan with other agents that block the renin-angiotensin system, potassium-sparing diuretics (e.g., spironolactone, triamterene, amiloride), potassium supplements, 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 to increases in serum creatinine. If comedication is considered necessary, monitoring of serum potassium is advisable.

Dual Blockade of the Renin-Angiotensin System (RAS):

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.

Do not co-administer aliskiren with VALZID e in patients with diabetes.

Avoid use of aliskiren with VALZID in patients with renal impairment (GFR < 60 mL/min).

Pregnancy: **Teratogenic Effects**. **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. Resulting oligohydramnios can be associated with fetal lung hypoplasia and skeletal deformations.

Nursing Mothers:

It is not known whether valsartan is excreted in women milk, but valsartan was excreted In the milk of lactating rats. Thiazide appear in women 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:

Safety and effectiveness of valsartan and hydrochlorothiazide in pediatric patients have not been established.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

General Considerations:

The usual starting dose of VALZID tablets is 160 mg/12.5 mg once daily. The dosage can be increased after 1 to 2 weeks of therapy to a maximum of one 320 mg/25 mg tablet once daily as needed to control blood pressure. Maximum antihypertensive effects are attained within 2 to 4 weeks after a change in dose.

Add-On Therapy:

A patient whose blood pressure is not adequately controlled with valsartan (or another ARB) alone or hydrochlorothiazide alone may be switched to combination therapy with VALZID tablets.

The clinical response to VALZID tablets 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 320 mg/25 mg.

Initial Therapy:

VALZID tablets are not recommended as initial therapy in patients with intravascular volume depletion.

VALZID tablets may be administered with other antihypertensive agents.

Renal impairment:

No dose adjustment is required for patients with mild to moderate renal impairment (Glomerular Filtration Rate ≥ 30 ml/min). Due to the presence of hydrochlorothiazide, VALZID is contraindicated in patients with severe renal impairment (Glomerular Filtration Rate< 30 ml/min) and anuria. Concomitant use of valsartan with aliskiren is contraindicated in patients with renal impairment (Glomerular Filtration Rate< 60 mL/min/1.73 m^2).

Concomitant use of valsartan with aliskiren is contraindicated in patients with diabetes mellitus.

Hepatic impairment:

In patients with mild to moderate hepatic impairment without cholestasis the dose of valsartan should not exceed 80 mg. No adjustment of the hydrochlorothiazide dose is required for patients with mild to moderate hepatic impairment. Due to the presence of valsartan, VALZID is contraindicated in patients with severe hepatic impairment or with biliary cirrhosis and cholestasis.

Elderly: No dose adjustment is required in elderly patients.

Pediatric patients: VALZID is not recommended for use in children below the age of 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

OVERDOSE:

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

Valsartan is not removed from the plasma by dialysis.

The degree to which hydrochlorothiazide is removed by hemodialysis has not been established. The most common signs and symptoms observed in patients are those caused by electrolyte depletion (hypokalemia, hypochloremia, hyponatremia) and dehydration resulting from excessive diuresis. If digitalis has also been administered, hypokalemia may accelerate cardiac arrhythmias.

Storage conditions: Store at temperature below 25˚c, away from moisture.

Packaging:

VALZID 80: A carton box contains 20 F.C. Tablets of VALZID 80 in tow blister.

VALZID 80: A carton box contains 30 F.C. Tablets of VALZID 80 in three blister.

VALZID 160: A carton box contains 20 F.C. Tablets of VALZID 160 in tow blister.

VALZID 160/25: A carton box contains 20 F.C. Tablets of VALZID 160/25 in tow blister.

VALZID 320/12.5: A carton box contains 20 F.C. Tablets of VALZID 320/12.5 in tow blister.

VALZID 320/25: A carton box contains 20 F.C. Tablets of VALZID 320/25 in tow blister.