NOVARTIS

كو- ديوفان®

التركيب

المواد الفعالة: فالسارتان، هيدروكلوروثيازيد.

السواغات:

كو- ديوفان ٨٠/ ١٢.٥ مجم: ثاني أكسيد السيليكون الغروانيّ؛ كروسبوفيدون؛ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز؛ ستيارات ماغنيسيوم؛ سيليلوز دقيق التبلور؛ بولي إيثيلين جلايكول؛ تلك؛ ثاني أكسيد التيتانيوم (E171)؛ أكسيد الحديد الأحمر (E172)؛ أكسيد الحديد الأصفر (E172).

كو- ديوفان ١٦٠/ ١٢.٥ مجم: ثاني أكسيد السيليكون الغروانيّ؛ كروسبوفيدون؛ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز؛ ستيارات ماغنيسيوم؛ سيليلوز دقيق التبلور؛ بولي إيثيلين جلايكول؛ تلك؛ ثاني أكسيد التيتانيوم (E171)؛ أكسيد الحديد الأحمر (E172).

كو- ديوفان ١٦٠/ ٢٥ مجم: ثاني أكسيد السيليكون الغروانيّ؛ كروسبوفيدون؛ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز؛ ستيارات ماغنيسيوم؛ سيليلوز دقيق التبلور؛ بولي إيثيلين جلايكول؛ تلك؛ ثاني أكسيد التيتانيوم (E171)؛ أكسيد الحديد الأحمر (E172)؛ أكسيد الحديد الأصفر (E172).

كو- ديوفان ٣٢٠/ ١٢.٥ مجم: ثاني أكسيد السيليكون الغروانيّ؛ كروسبوفيدون؛ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز؛ ستيارات ماغنيسيوم؛ سيليلوز دقيق التبلور؛ بولي إيثيلين جلايكول؛ تلك؛ أكسيد الحديد الأسود (E172)؛ ثاني أكسيد التيتانيوم (E171)؛ أكسيد الحديد الأحمر (E172).

كو- ديوفان ٣٢٠/ ٢٥ مجم: ثاني أكسيد السيليكون الغروانيّ؛ كروسبوفيدون؛ هيدروكسي بروبيل ميثيل سيليلوز؛ ستيارات ماغنيسيوم؛ سيليلوز دقيق التبلور؛ بولي إيثيلين جلايكول؛ تلك؛ ثاني أكسيد التيتانيوم (E171)؛ أكسيد الحديد الأصفر (E172).

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة

كو- *ديوفان ٨٠/ ١٢.٥*

أقراص مغلفة تحتوي على ٨٠ مجم فالسارتان و ١٢.٥ مجم هيدروكلوروثيازيد.

أقراص مغلفة، بيضاوية، غير قابلة للتقسيم، ذات لون برتقالي فاتح، مطبوع على أحد جانبيها HGH وعلى الجانب الآخر CG.

كو- *ديوفان ١٦٠/ ١٢.٥*

أقراص مغلفة تحتوي على ١٦٠ مجم فالسارتان و ١٢.٥ مجم هيدروكلوروثيازيد.

أقراص مغلفة، بيضاوية، غير قابلة للتقسيم، ذات لون أحمر داكن، مطبوع على أحد جانبيها HHH وعلى الجانب الآخر CG.

كو- *ديوفان ١٦٠/ ٢٥*

أقراص مغلفة تحتوي على ١٦٠ مجم فالسارتان و ٢٥ مجم هيدروكلوروثيازيد.

أقراص مغلفة، بيضاوية، غير قابلة للتقسيم، ذات لون برتقالي مائل إلى البني، مطبوع على أحد جانبيها HXH وعلى الجانب الآخر NVR.

كو- *ديوفان ٣٢٠/ ١٢.٥*

أقراص مغلفة تحتوي على ٣٢٠ مجم فالسارتان و ١٢.٥ مجم هيدروكلوروثيازيد.

أقراص مغلفة، بيضاوية، غير قابلة للتقسيم، ذات لون وردي، مطبوع على أحد جانبيها HIL وعلى الجانب الآخر NVR.

كو- *ديوفان ٣٢٠/ ٢٥*

أقراص مغلفة تحتوي على ٣٢٠ مجم فالسارتان و ٢٥ مجم هيدروكلوروثيازيد.

أقراص مغلفة، بيضاوية، غير قابلة للتقسيم، ذات لون أصفر، مطبوع على أحد جانبيها CTI وعلى الجانب الآخر NVR.

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة

علاج الارتفاع الأساسي لضغط الدم من النوع الخفيف والمتوسط في المرضى الذين لا تتحقق لديهم السيطرة الكافية على ضغط الدم بالعلاج الأحادي.

الجرعة/ طريقة الاستعمال

الجرعة الموصى بها في قرص مغلف واحد كو- ديوفان ٨٠/ ١٢.٥ في اليوم. إذا لم يتحقق الخفض الكافي لضغط الدم بعد ٣-٤ أسابيع من العلاج، قد يلزم إكمال العلاج بقرص مغلف واحد كو- ديوفان ١٦٠/ ١٢.٥ في اليوم. يقتصر استعمال قرص مغلف واحد كو- ديوفان ١٦٠/ ٢٥ في اليوم على المرضى الذين لا يتحقق لديهم الخفض الكافي لضغط الدم باستخدام كو- ديوفان ١٦٠/ ١٢.٥. إذا ظل الخفض في ضغط الدم غير كاف باستخدام كو- ديوفان ١٦٠/ ٢٥، قد يلزم إكمال العلاج باستخدام قرص مغلف واحد كو- ديوفان ٣٢٠/ ١٢.٥ في اليوم. يقتصر استعمال قرص مغلف واحد كو- ديوفان ٣٢٠/ ٢٥ في اليوم على المرضى الذين لا يتحقق لديهم الخفض الكافي لضغط الدم باستخدام كو- ديوفان ٣٢٠/ ١٢.٥. يظهر التأثير الأقصى الخافض لضغط الدم المرتفع خلال ٢ إلى ٤ أسابيع.

يمكن تناول كو- ديوفان بغض النظر عن مواعيد تناول الطعام، ويجب بلعه مع أحد السوائل.

المرضى المسنون (فوق ٦٥ سنة من العمر)

يمكن إعطاء كو- ديوفان للمرضى من جميع الأعمار.

الضعف الكلوي

قد يلزم خفض الجرعة في مرضى الضعف الكلوي. نظراً لوجود مكوّن الهيدروكلوروثيازيد، يُحظَر استعمال كو- ديوفان في المرضى الذين يعانون من انقطاع البول (انظر "**موانع الاستعمال**") ويجب توخي الحذر الخاص عند استعماله في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي شديد (GFR < ٣٠ مليلتر/ دقيقة) (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**"). لا توجد خبرة بشأن استعمال فالسارتان في مرضى الفشل الكلوي في مراحله النهائية (GFR < ١٠ مليلتر/ دقيقة) والمرضى الذين يُجرَى لهم غسيل كلى.

الضعف الكبدي

قد يلزم خفض الجرعة في مرضى الضعف الكبدي. نظراً لوجود مكوّن الهيدروكلوروثيازيد، يجب توخي الحذر عند استعمال كو- ديوفان في المرضى الذين لديهم ضعف كبدي (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**"). نظراً لوجود مكوّن فالسارتان، يُحظَر استعمال كو- ديوفان في مرضى التليف المراري والركود الصفراوي.

الاستعمال في الأطفال والمراهقين

لم تُجرَ دراسات عن فاعلية وأمان كو- ديوفان في علاج الأطفال والمراهقين.

موانع الاستعمال

- الحساسية المفرطة تجاه فالسارتان، أو هيدروكلوروثيازيد، أو مشتقات السلفوناميد، أو أي من السواغات في كو- ديوفان.
- يُحظَر استعمال كو- ديوفان في المرضى الذين لديهم وذمة وعائية وراثية، أو الذين حدثت لديهم وذمة وعائية أثناء علاج سابق بأحد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) أو أحد مضادات مستقبلات أنجيوتنسين ٢.
- الحمل والإرضاع (انظر "**الحمل/ الإرضاع**").
- التليف المراري، أو الركود الصفراوي.
- انقطاع البول.
- الاستعمال المتزامن لمضادات مستقبلات أنجيوتنسين (ARBs) – وتشمل كو- ديوفان – أو لمثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACEIs) مع أليسكيرين في مرضى السكر (من النوع ١ أو النوع ٢) ومرضى الضعف الكلوي (GFR < ٦٠ مليلتر/ دقيقة) (انظر "**الإحصار المزدوج لجهاز رينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون** RAAS" تحت بند "**التأثرات**").

التحذيرات والاحتياطات

الإلكتروليتات

البوتاسيوم

يمكن لمدرات البول الثيازيدية أن تسبب نقص بوتاسيوم الدم أو تؤدي إلى تفاقم نقص بوتاسيوم الدم الموجود من قبل. يجب توخي الحذر عند إعطاء مركبات الثيازيد ويجب مراقبة بوتاسيوم المصل بصفة دورية في المرضى الذين لديهم حالات مصحوبة بزيادة فقدان البوتاسيوم.

يوصى بتصحيح نقص البوتاسيوم قبل بدء إعطاء العلاج بالثيازيد. عند وجود نقص متزامن في ماغنيسيوم الدم، فإن هذا قد يجعل تصحيح نقص بوتاسيوم الدم أكثر صعوبة. نظراً لاحتواء كو- ديوفان على أحد مضادات مستقبلات أنجيوتنسين ٢، فيجب التفكير جيداً عند إضافة أي شكل من أشكال البوتاسيوم أثناء استعمال كو- ديوفان، ويجب أن يتم ذلك بحذر. يجب مراقبة تركيزات البوتاسيوم والماغنيسيوم في المصل بصفة دورية. جميع المرضى الذين يتلقون مدرات البول الثيازيدية يجب مراقبتهم من حيث احتمال اختلال توازن الإلكتروليتات.

الصوديوم

يمكن لمدرات البول الثيازيدية أن تسبب نقص صوديوم الدم أو تؤدي إلى تفاقم نقص صوديوم الدم الموجود من قبل. هذا قد يكون مصحوباً بأعراض عصبية (قيء، تشويش، خمول). لا ينبغي استعمال مدرات البول الثيازيدية إلا بعد تصحيح أي نقص في صوديوم الدم موجود من قبل. يجب مراقبة تركيزات الصوديوم في المصل بصفة دورية.

الكالسيوم

تؤدي مدرّات البول الثيازيدية إلى نقص إخراج الكالسيوم في البول وقد تؤدي إلى ارتفاع الكالسيوم في المصل. لا ينبغي البدء في استعمال مدرات البول الثيازيدية إلا بعد تصحيح فرط كالسيوم الدم الموجود من قبل أو علاج الحالة المسئولة عنه. يجب مراقبة تركيزات الكالسيوم في المصل بصفة دورية.

استفراد الحمض

في المرضى الذين لديهم استنفاد شديد للحجم، قد يحدث انخفاض لضغط الدم مصحوب بأعراض عقب بدء استعمال كو- ديوفان. يجب تصحيح استنفاد الحجم الموجود فعلياً قبل بدء العلاج.

ضيق الشريان الكلوي

لا تتوجد خبرة بشأن كو- ديوفان في المرضى الذين لديهم ضيق بالشريان الكلوي على جانب واحد أو على الجانبين أو ضيق بالشريان الكلوي المفرَد لكلية وحيدة.

الضعف الكلوي

يجب توخي الحذر عند علاج المرضى الذين لديهم ضعف كلوي. من الممكن أن تفقد مدرات البول الثيازيدية فاعليتها المدرة للبول في المرضى الذين لديهم ضعف كلوي شديد (GFR < ٣٠ مليلتر/ دقيقة). لذلك لا ينبغي إعطاء كو- ديوفان لهؤلاء المرضى إلا بعد الفحص الدقيق للنسبة بين المخاطر والفوائد ومع مراقبة القياسات الإكلينيكية والمعملية.

يُحظَر استعمال ARBs – وتشمل كو- ديوفان – أو ACEIs مع أليسكيرين في مرضى الضعف الكلوي (GFR < ٦٠ مليلتر/ دقيقة) (انظر "**الإحصار المزدوج لجهاز رينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون** RAAS" تحت بند "**التأثرات**").

لا تتوجد خبرة بشأن استعمال فالسارتان في مرضى الفشل الكلوي في مراحله النهائية (GFR < ١٠ مليلتر/ دقيقة) والمرضى الذين يُجرَى لهم غسيل كلى.

الضعف الكبدي

يجب توخي الحذر عند علاج المرضى الذين لديهم ضعف كبدي. قد تؤدي الثيازيدات إلى اختلال توازن الإلكتروليتات، وحدوث اعتلال دماغي كبدي ومتلازمة كبدية كلوية في هؤلاء المرضى. لذلك لا ينبغي إعطاء كو- ديوفان لهؤلاء المرضى إلا بعد الفحص الدقيق للنسبة بين المخاطر والفوائد ومع مراقبة القياسات الإكلينيكية والمعملية. يُحظَر استعمال كو- ديوفان في مرضى التليف المراري أو الركود الصفراوي.

الذئب الحمامي الجهازي

من الممكن أن تؤدي مدرات البول الثيازيدية، وتشمل هيدروكلوروثيازيد، إلى حدوث أو تفاقم الذئب الحمامي الجهازي.

آثار أيضية

قد يؤدي كو- ديوفان إلى رفع مستوى حمض البوليك في المصل بسبب نقص تصفية حمض البوليك وقد يؤدي إلى حدوث أو اشتداد فرط حمض البوليك في الدم وإلى حدوث نقرس في المرضى ذوي القابلية لذلك. لا يوصى باستعمال كو- ديوفان في المرضى الذين لديهم فرط حمض البوليك في الدم أو نقرس.

قد تؤدي مدرات البول الثيازيدية، وتشمل هيدروكلوروثيازيد، إلى تغيير القدرة على تحمّل الجلوكوز وتدهور الحالة الأيضية لمرض السكر. قد يحدث ارتفاع لمستويات الكولسترول، والجلسريدات الثلاثية في المصل أثناء استعمال هيدروكلوروثيازيد.

أخرى

تفاعلات الحساسية المفرطة تجاه هيدروكلوروثيازيد أكثر قابلية للحدوث في المرضى الذين لديهم أرجية وربو.

قصر حاد في البصر وجلوكوما ثانوية ذات زاوية مغلقة

قد يؤدي هيدروكلوروثيازيد، وهو سلفوناميد موجود في كو- ديوفان، إلى حدوث تفاعلات حساسية ذاتية تؤدي إلى حدوث قصر حاد مؤقت في البصر أو جلوكوما حادة ذات زاوية مغلقة. وتظهر هذه الحالة في شكل انخفاض حاد في حدة الإبصار، أو ألم في العين، يحدث بصفة نمطية خلال ساعات إلى أسابيع من بدء إعطاء الدواء. قد تؤدي الجلوكوما الحادة ذات الزاوية المغلقة إذا تُركت بدون علاج إلى فقدان مستديم للإبصار. ويتمثل العلاج الأساسي في وقف استعمال الدواء بأسرع ما يمكن. قد يلزم اتخاذ إجراءات جراحية وطبية إذا لم يمكن السيطرة على الضغط داخل العين بالطرق الأخرى. وإن وجود أرجية مسبقة تجاه السلفوناميد أو البنسيلين قد يكون من عوامل المخاطرة في حدوث جلوكوما الزاوية المغلقة أثناء العلاج بهيدروكلوروثيازيد.

الإحصار المزدوج لجهاز رينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون (RAAS)

التأثرات التي تؤثر على كلا الكوبين الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs) وتشمل الشبطات الانتقائية لسيكلو أكسجينيز- ٢ (COX2):

قد يؤدي الإعطاء المتزامن لأدوية NSAIDs ومثبطات COX2 إلى تقليل التأثير الخافض لضغط الدم المرتفع الذي تزاوله مضادات مستقبلات أنجيوتنسين ٢ (AIIRAs). في المرضى المسنين، والمرضى الذين لديهم استنفاد في الحجم (ويشمل ذلك المرضى الذين يتلقون علاجاً بمدرات البول)، أو الذين لديهم ضعف في الوظيفة الكلوية، قد يؤدي استعمال NSAIDs (أو مثبطات COX2) بالتزامن مع AIIRA إلى زيادة مخاطرة تدهور الوظيفة الكلوية، ويشمل ذلك إمكانية حدوث فشل كلوي حاد. يجب توخي الحذر عند الجمع بين هذه الأدوية في هؤلاء المرضى ويجب مراقبة الوظيفة الكلوية.

الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم المرتفع: يؤدي كو- ديوفان إلى اشتداد المفعول الخافض لضغط الدم المرتفع الذي تزاوله الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم المرتفع (مثل حاصرات البيتا، موسعات الأوعية، حاصرات قناة الكالسيوم، مثبطات ACE، حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، ومثبطات الرينين المباشرة (DRIs)).

فالسارتان

في العلاج الأحادي باستخدام فالسارتان، لم توجد أي تأثرات دوائية يُعتد بها إكلينيكياً مع الأدوية التالية: سيميتيدين، وارفارين، فيوروسيميد، ديجوكسين، أتينولول، إندوميتاسين، هيدروكلوروثيازيد، أملوديبين، جليبنكلاميد.

الإحصار المزدوج لجهاز رينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون بواسطة ARBs أو ACEIs أو أليسكيرين: إن استعمال ARBs، وتشمل كو- ديوفان، بالتزامن مع المستحضرات الدوائية الأخرى التي تعمل على RAAS، يكون مصحوباً بزيادة معدل حدوث انخفاض ضغط الدم، وارتفاع بوتاسيوم الدم، وضعف الوظيفة الكلوية (ويشمل الفشل الكلوي الحاد) وهبوط في معدل الأحداث. يوصى بالمراقبة الدورية لضغط الدم، والوظيفة الكلوية، وحالة الإلكتروليتات في المرضى الذين يستعملون كو- ديوفان أو المستحضرات الدوائية الأخرى التي تعمل على RAAS (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**").

يُحظَر استعمال ARBs- وتشمل كو- ديوفان – أو ACEIs بالتزامن مع أليسكيرين في مرضى الضعف الكلوي (GFR < ٦٠ مليلتر/ دقيقة) (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**" و "**موانع الاستعمال**").

يُحظَر استعمال ARBs- وتشمل كو- ديوفان – أو ACEIs بالتزامن مع أليسكيرين في مرضى النوع ١ أو النوع ٢ من مرض السكر (انظر "**موانع الاستعمال**").

البوتاسيوم: قد يؤدي العلاج المؤتلف بمضادات مستقبلات أنجيوتنسين ٢ مع المستحضرات الدوائية الأخرى القادرة على زيادة بوتاسيوم المصل (مثل مدرات البول المقتصدة للبوتاسيوم، والمستحضرات المحتوية على بوتاسيوم، والهيبارين) إلى زيادة مخاطرة ارتفاع البوتاسيوم في الدم. في مثل هذه الحالات، يجب توخي الحذر عند استعمال فالسارتان – وهو أحد مكونات كو- ديوفان – ويجب مراقبة مستويات البوتاسيوم.

هيدروكلوروثيازيد

البَيْضِيَّة: وردت تقارير عن حدوث زيادات قابلة للعكس في تركيزات البَيْضِيَّة في المصل، وزيادة سمية البَيْضِيَّة، عند استعمال البَيْضِيَّة بالتزامن مع مثبطات ACE ومدرات البول الثيازيدية. لذلك يوصى بمراقبة تركيزات البَيْضِيَّة في المصل بصفة دورية أثناء استعمال البَيْضِيَّة بالتزامن مع كو- ديوفان. لا تتوجد خبرة بشأن استعمال فالسارتان بالتزامن مع البَيْضِيَّة.

المستحضرات الدوائية التي تؤثر على مستويات البوتاسيوم في المصل أو الماغنيسيوم في المصل: قد يشتد فقدان البوتاسيوم و/أو الماغنيسيوم عند استعمال هيدروكلوروثيازيد بالتزامن مع مدرات البول المدرة للبوتاسيوم (مثل فيوروسيميد)، مركبات الجلوكوكورتيكويد، الهرمون الموجه لقشرة الكظر (ACTH)، أمفوتيريسين ب، كربينوكسولون، بنسيلين ج، مشتقات حمض سالسيليك، أو مضادات اضطراب النظم القلبي.

الهالوكربونات القلبية (الإرجيتاليس): قد يؤدي نقص بوتاسيوم الدم أو نقص ماغنيسيوم الدم الناجمان عن الثيازيد إلى زيادة إمكانية حدوث اضطراب النظم القلبي الناجم عن الإرجيتاليس.

مُرخيات العضل الهيكلي: تؤدي مدرات البول الثيازيدية، وتشمل هيدروكلوروثيازيد، إلى اشتداد مفعول مُرخيات العضل الهيكلي من نوع الكورارى.

الأدوية المضادة لمرض السكر: قد تؤدي الثيازيدات إلى تغيير القدرة على تحمل الجلوكوز. قد يلزم تعديل جرعة الأنسولين والأدوية المضادة لمرض السكر التي تؤخذ بالفم.

أليوبيورينول: قد يؤدي الاستعمال المشترك مع مدرات البول الثيازيدية، وتشمل هيدروكلوروثيازيد، إلى زيادة معدل حدوث تفاعلات الحساسية المفرطة تجاه أليوبيورينول.

أمانتادين: قد يؤدي الاستعمال المشترك مع مدرات البول الثيازيدية (وتشمل هيدروكلوروثيازيد) إلى زيادة مخاطرة حدوث الآثار المناوئة الناجمة عن أمانتادين.

ديازوكسيد: قد تؤدي مدرات البول الثيازيدية إلى اشتداد التأثير الرافع لسكر الدم الذي يزاوله ديازوكسيد.

الأدوية المضادة للآرام (مثل سيكلوفوسفاميد، ميثوتريكسات): قد يؤدي الاستعمال المتزامن لمدرات البول الثيازيدية إلى تقليل الإخراج الكلوي للمستحضرات الدوائية السامة للخلايا إلى اشتداد آثارها الخامدة للنخاع العظمي.

الأدوية المضادة للفقر الكولينيّ: قد يزداد التوافر الحيوي لمدرات البول الثيازيدية بالاستعمال المتزامن للأدوية المضادة للفقر الكولينيّ (مثل أتروبين، بيبريدين). وعلى الأرجح أن هذا ناتج عن تقليل حركية القناة الهضمية وإبطاء سرعة تفريغ المعدة. على النقيض، فإن الأدوية المحفزة لحركة القناة الهضمية مثل سيسابريد قد تقلل التوافر الحيوي لمدرات البول الثيازيدية.

ميثيل دوبا: توجد تقارير منعزلة عن حدوث أنيميا انحلالية عند استعمال هيدروكلوروثيازيد بالتزامن مع ميثيل دوبا.

راتنجات التبادل الأنيوني: ينخفض امتصاص مدرات البول الثيازيدية، بما فيها هيدروكلوروثيازيد، بواسطة كولستيرامين أو كولستيبول. لذلك يجب إعطاء هيدروكلوروثيازيد وراتنجات التبادل الأنيوني بالتبادل، مع السماح بأطول فترة زمنية ممكنة بينهما لتقليل التأثرات.

فيتامين د: قد يزيد الاستعمال المتزامن لمدرات البول الثيازيدية، وتشمل هيدروكلوروثيازيد، بالاشتراك مع فيتامين د أو مع أملاح الكالسيوم إلى اشتداد الارتفاع في كالسيوم المصل.

سيكلوسبورين: قد يؤدي الاستعمال المتزامن مع سيكلوسبورين إلى زيادة مخاطرة ارتفاع حمض البوليك في الدم وحدوث أعراض النقرس.

أملاح الكالسيوم: قد يؤدي الاستعمال المتزامن لمدرات البول الثيازيدية إلى فرط كالسيوم الدم من خلال زيادة إعادة الامتصاص النبيبي للكالسيوم.

المستحضرات الدوائية التي تؤثر على مستوى الصوديوم في المصل: قد يشتد تأثير مدرات البول الخافض لصوديوم الدم بالإعطاء المتزامن للأدوية مثل مضادات الاكتئاب، أو مضادات الذهان، أو مضادات الصرع. يجب توخي الحذر عند الاستعمال طويل الأجل لهذه الأدوية.

الكحول، أو الباربيتيورات، أو المواد المخدِّرة: قد يؤدي الاستعمال المتزامن لمدرات البول الثيازيدية مع الكحول، أو الباربيتيورات، أو المواد المخدِّرة، إلى اشتداد نقص ضغط الدم الوقوفي.

الأمينات الضاغطة: قد يؤدي هيدروكلوروثيازيد إلى خفض الاستجابة للأمينات الضاغطة مثل نورأدرينالين. غير أن الدلالة الإكلينيكية لهذا التأثير لا تكفي لمنع استعمالها.

الحمل/ الإرضاع

الحمل

لا ينبغي استعمال كو- ديوفان أثناء الحمل.

نظراً لآلية مفعول مضادات مستقبلات أنجيوتنسين ٢، فلا يمكن استبعاد إمكانية حدوث مخاطرة على المضغة والجنين. في البيانات الارتجاعية، وُجِد أن استخدام مثبطات ACE أثناء الثلث الأول من الحمل مرتبط بإمكانية حدوث مخاطرة من جهة العيوب الخلقية. بالإضافة إلى ذلك، فلقد وردت تقارير عن حدوث أذى ووفاة للجنين بالارتباط باستعمال الأدوية التي تعمل بطريقة مماثلة على جهاز رينين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون (RAAS) خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل. في الإنسان، يبدأ الإرواء الكلوي للجنين، والذي يعتمد على تكوين جهاز رينين- أنجيوتنسين- ألدوستيرون (RAAS)، خلال الثلث الثاني من الحمل. لذلك فإن المخاطر المصاحبة لاستعمال فالسارتان تزداد خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل. وردت تقارير عن حدوث إجهاض تلقائي، ونقص سائل النخط، وخلل في الوظيفة الكلوية للمولود، عند استعمال فالسارتان على سبيل الخطأ في أثناء الحمل.

شأنه شأن أي دواء يعمل مباشرة على جهاز رينين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون (RAAS)، لا ينبغي استعمال كو- ديوفان أثناء الحمل (انظر "**موانع الاستعمال**") أو في النساء اللاتي يخططن للحمل. يجب على المتخصصين في الرعاية الصحية الذين يصفون أي أدوية تعمل على RAAS أن ينصحوا النساء القادرات على الإنجاب بشأن المخاطرة الكامنة لهذه الأدوية أثناء الحمل.

جميع المواليد الذين تعرضوا للدواء داخل الرحم يجب فحصهم بعناية من جهة الإخراج الكافي للبول، وارتفاع البوتاسيوم في الدم، وضغط الدم. إذا لزم الأمر يجب اتخاذ الخطوات الطبية المناسبة (مثل إعادة الإرواء) لإزالة الدواء من الدورة الدموية.

قد يؤدي التعرض داخل الرحم لمدرات البول الثيازيدية، وتشمل هيدروكلوروثيازيد، إلى حدوث يرقان أو نقص الصفيحات الدموية في الجنين أو المولود، وقد يكون ذلك مصحوباً بالتفاعلات المناوئة الأخرى التي حدثت في البالغين.

إذا تمت حدوث حمل أثناء العلاج، يجب وقف استعمال كو- ديوفان.

الإرضاع

يُفرَز فالسارتان في لبن الحيوان المرضعة. ينفذ هيدروكلوروثيازيد عبر المشيمة ويُفرز في لبن الإنسان. لم تُجرَ دراسات في النساء المرضعات، وبالتالي لا ينبغي استعمال كو- ديوفان في النساء المرضعات.

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات

شأنه شأن الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم المرتفع، فإن كو- ديوفان قد يُضعف ردود الأفعال، والقدرة على القيادة، والقدرة على استخدام الأدوات وتشغيل الآلات. لذا يوصى بتوخي الحذر.

الآثار المناوئة

تم الإبلاغ عن الآثار المناوئة التالية في خمس دراسات إكلينيكية منضبطة تضمنت ٧٦١٦ مريضاً، من بينهم ٣٧٢٧ مريضاً تلقوا فالسارتان بالاشتراك مع هيدروكلوروثيازيد:

شائع جداً (≥ ١/١)، شائع (≥ ١/١٠ إلى < ١/١)، غير شائع (≥ ١/١٠٠ إلى < ١/١٠)، نادراً (≥ ١/١٠٠٠ إلى < ١/١٠٠)، نادراً جداً (< ١/١٠٠٠).

العدوى بالجراثيم والطفيليات

غير شائع: عدوى فيروسية، حمى.

اضطرابات الأبيض

غير شائع: نقص بوتاسيوم الدم.

اضطرابات الجهاز العصبي

شائع: صداع، نَعَب، خفة الرأس.

غير شائع: وهن، دوار، أرق، قلق، تشوش الحس.

نادراً: اكتئاب

اضطرابات العين

غير شائع: اضطرابات بصرية

نادراً: التهاب الملتحمة.

اضطرابات الأذن والدهليز

غير شائع: التهاب الأذن الوسطى، طنين.

اضطرابات قلبية

غير شائع: خفقان، تسرع القلب.

اضطرابات وعائية
غير شائع: وذمة، انخفاض ضغط الدم، زيادة التعرق.

اضطرابات تنفسية
شائع: سعال، التهاب الأنف، التهاب البلعوم، عدوى المسالك التنفسية العلوية.
غير شائع: التهاب شعبي، ضيق التنفس، التهاب الجيوب الأنفية، ألم في البلعوم والحنجرة، جفاف الفم.
نادراً جداً: نزف من الأنف.

اضطرابات هضمية
شائع: إسهال.
غير شائع: ألم بطني، عُسر هضم، غثيان، نزلة معوية.

اضطرابات هيكلية عضلية
شائع: ألم في الظهر، ألم في المفاصل.
غير شائع: ألم في الذراع أو الساق، ألم في الصدر، ألم في العنق، التهاب المفاصل، حالات وتر، والتواء، تشنجات عضلية.
نادراً جداً: ألم في العضلات.

اضطرابات كلوية وبولية
غير شائع: تواتر البول، عدوى المسالك البولية.
نادراً جداً: ضعف كلوي.

اضطرابات الجهاز التناسلي والثدي
شائع: خلل في وظيفة الانتصاب.

النتائج المعملية
شوهد انخفاض بنسبة تزيد عن ٢٠٪ في بوتاسيوم المصل في ٣.٧٪ من المرضى الذين تلقوا كو- ديوفان وفي ٣.١٪ من المرضى الذين تلقوا العلاج المموه.
حدث ارتفاع في الكرياتينين وفي نيتروجين بولينا الدم (BUN)، في ١.٩٪ و ١٤.٧٪، على الترتيب، من المرضى الذين تلقوا كو- ديوفان، وفي ٠.٤٪ و ٦.٣٪، على الترتيب، من المرضى الذين تلقوا العلاج المموه، في التجارب الإكلينيكية المنضبطة.
وُجدت النتائج التالية بالارتباط مع فالسارتان كعلاج أحادي، ولكن ليس مع كو- ديوفان:
في حالات نادرة، قد يكون العلاج بفالسارتان مصحوباً بانخفاض في الهيموجلوبين والهيماتوكريت. في التجارب الإكلينيكية المنضبطة، شوهدت انخفاضات ملموسة (٢.٠٪) في الهيماتوكريت والهيموجلوبين، على الترتيب، في ٠.٨٪ و ٠.٤٪ من المرضى.
وعلى النقيض، فإن ٠.١٪ من المرضى الذين تلقوا العلاج المموه أبدوا انخفاضاً في مستويات الهيماتوكريت أو الهيموجلوبين.
شوهد انخفاض في عدد خلايا الدم المتعادلة في ١.٩٪ من المرضى الذين عولجوا بفالسارتان وفي ١.٦٪ من المرضى الذين عولجوا بمثبّطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE).
في التجارب الإكلينيكية المنضبطة، شوهدت زيادات ملموسة في الكرياتينين، والبوتاسيوم، وإجمالي البيليروبين في المصل، على الترتيب، في ٠.٨٪ و ٤.٤٪ و ٦٪ من المرضى الذين عولجوا بفالسارتان، و ١.٦٪ و ٦.٤٪ و ١٢.٩٪ من المرضى الذين عولجوا بأحد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE).
وردت تقارير غير شائعة عن ارتفاع قيم الوظيفة الكبدية في المرضى الذين عولجوا بفالسارتان.
لا يلزم إجراء مراقبة خاصة للقياسات المعملية في المرضى بارتفاع ضغط الدم الأساسي الذين يتلقون علاجاً بفالسارتان.
وردت تقارير في مرحلة ما بعد التسويق عن حدوث إغماء، وحالات نادرة جداً من الوذمة الوعائية، واللطفح، والحكة، وغيرها من تفاعلات الحساسية المفرطة مثل داء المصل والتهاب الأوعية. كما وردت أيضاً تقارير نادرة جداً عن خلل الوظيفة الكلوية.

فالسارتان
الأحداث المناوئة الأخرى التي تم الإبلاغ عنها في التجارب الإكلينيكية مع فالسارتان، بغض النظر عن علاقتها السببية، هي كما يلي:
شائع: ألم بالمفاصل.
غير شائع: وذمة، وهن، أرق، طفح، نقص الشبق، دوار.
نادراً: نزلة معوية، ألم عصبي.
نادراً جداً: نقص الصفيحات، اضطراب النظم القلبي، فشل كلوي حاد.
تم الإبلاغ عن حالة واحدة فقط من الوذمة الوعائية.

هيدروكلوروثيازيد
اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي
نادراً: نقص الصفيحات، أحياناً مع فرفرية.
نادراً جداً: نقص خلايا الدم البيضاء، ندرة خلايا الدم الحبيبية، خمود النخاع العظمي، أنيميا انحلالية.

اضطرابات الجهاز المناعي
نادراً جداً: تفاعلات حساسية مفرطة.

اضطرابات الأيض والتغذية
شائع جداً: نقص بوتاسيوم الدم، زيادة دهون الدم.
شائع: نقص صوديوم الدم، نقص مافنيزيوم الدم، ارتفاع حمض البوليك في الدم.
نادراً: ارتفاع الكالسيوم في الدم، ارتفاع السكر في الدم، إفراز السكر في البول، وتدهور حالة الأيض في مريض السكر.
نادراً جداً: قلوية مصحوبة بنقص الكلور في الدم.

اضطرابات الجهاز العصبي
نادراً: صداع، دوار، أو خفة الرأس، اضطرابات في النوم، اكتئاب، تشوش الحس.

اضطرابات العين
نادراً: ضعف الإبصار، لا سيما خلال الأسابيع القليلة الأولى من العلاج.

اضطرابات قلبية
شائع: انخفاض ضغط الدم الوقوفي، وقد يشتد بالكحول أو أدوية التخدير أو المهدّئات.
نادراً: اضطرابات في النظم القلبي.

اضطرابات تنفسية
نادراً جداً: كرب تنفسي يشمل التهاب الرئة ووذمة رئوية.

اضطرابات هضمية
شائع: فقدان الشهية، حالات خفيفة من الغثيان والقيء.
نادراً: عناء في البطن، إمساك، إسهال.
نادراً جداً: التهاب البنكرياس.

اضطرابات كبدية مرارية
نادراً: ركود صفراوي أو يرقان.

اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلدية
شائع: شرى (أرتيكاريا) وأشكال أخرى من الطفح.
نادراً: حساسية ضوئية.
نادراً جداً: التهاب وعائي ناخر، انحلال جلدي سمي ناخر، تفاعلات شبيهة بالذأب الحماسي، إعادة تنشيط الذأب الحماسي الجلدي.

اضطرابات الجهاز التناسلي والثدي
شائع: عنة (عجز جنسي).

الآثار المناوئة في مرحلة ما بعد التسويق
تم اكتشاف الآثار المناوئة التالية بناء على خبرة ما بعد التسويق. وحيث أن هذه الآثار يتم الإبلاغ عنها بشكل تطوعي من فئة غير مؤكدة الحجم، فلا يمكن دائماً تقدير معدل تكرارها بشكل موثوق به.
معدل التكرار غير معروف: فشل كلوي حاد، اضطراب كلوي، أنيميا لاتنسجية، حمامي متعددة الأشكال، ارتفاع حرارة الجسم، تشنج عضلي، وهن، قصر حاد في البصر وجلوكوما حادة ذات زاوية مغلقة.

تجاوز الجرعة

قد يؤدي تجاوز جرعة فالسارتان إلى انخفاض ملحوظ في ضغط الدم، والذي قد يؤدي إلى انخفاض مستوى الوعي، وهبوط في الدورة الدموية و/أو صدمة.
قد تحدث أيضاً العلامات والأعراض التالية كنتيجة لتجاوز جرعة هيدروكلوروثيازيد: غثيان، تعاس، نقص حجم الدم، اضطرابات في الإلكتروليتات مصحوبة باضطرابات في النظم القلبي وتشنجات عضلية.
يجب تقييم الإجراءات العامة الداعمة في جميع حالات تجاوز الجرعة. هذا قد يشمل المراقبة الدقيقة للوظيفة القلبية الوعائية، واتخاذ الإجراءات اللازمة من أجل استقرارها.
لا يمكن التخلص من فالسارتان بغسيل الكلى بسبب ارتباطه الشديد ببروتين البلازما. أما تصفية هيدروكلوروثيازيد فمن الممكن أن تتم بغسيل الكلى.

الخواص/ الآثار

الكود ATC: C09DA03

فالسارتان
الهرمون الفعال في جهاز رينين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون (RAAS) هو أنجيوتنسين ٢، والذي يتكون من أنجيوتنسين ١ بواسطة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE). يرتبط أنجيوتنسين ٢ بمستقبلات نوعية موجودة في أغشية الخلايا في مختلف الأنسجة، وهو يزاول العديد من الآثار الفسيولوجية، تشمل بصفة خاصة المشاركة المباشرة وغير المباشرة في تنظيم ضغط الدم. وبصفته قابضا قويا للأوعية، فإن أنجيوتنسين ٢ يزاول تأثيرا ضاغطا مباشرا. وهو أيضا يحفز احتجاز الصوديوم ويحث على إفراز الألدوستيرون.
فالسارتان مضاد نوعي لمستقبلات أنجيوتنسين AT_1 ٢، وهو فعال عن طريق الفم، ويعمل بصفة انتقائية على النوع الفرعي AT_1 من المستقبلات، وهو النوع المسئول عن الآثار المعروفة لأنجيوتنسين ٢. قد تؤدي زيادة مستويات أنجيوتنسين ٢ في البلازما عقب صد مستقبلات AT_1 بواسطة فالسارتان، إلى تحفيز مستقبلات AT_2 غير المصودة، ويبدو أن هذا يساهم في مزيد من الإبطال لتأثير مستقبلات AT_1. لا يزاول فالسارتان أي نشاط جزئي داعم للمستقبلات AT_1. وانجذابه إلى المستقبلات AT_1 أعلى كثيراً (حوالي ٢٠٠٠٠ ضعف) من انجذابه للمستقبلات AT_2.
لا يثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) (= كينيناز ٢)، وهو الإنزيم الذي يحوّل أنجيوتنسين ١ إلى أنجيوتنسين ٢ ويكسّر البراديكينين. من غير المتوقع أن تؤدي مضادات أنجيوتنسين ٢ إلى حدوث سعال حيث أنها لا تؤثر على الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) ولا تنشط البراديكينين أو المادة P.
في التجارب الإكلينيكية التي تقارن بين فالسارتان وبين أحد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)، كان معدل حدوث السعال الجاف أقل بشكل يُعتد به ($p < 0.05$) في المرضى الذين عولجوا بفالسارتان عن أولئك الذين عولجوا بمثبط ACE (٢.٦٪ مقابل ٧.٩٪). في تجربة إكلينيكية تضمنت مرضى لديهم تاريخ سابق عن حدوث سعال جاف أثناء العلاج بأحد مثبطات ACE، حدث سعال لدى ٥.١٩٪ من المرضى الذين تلقوا فالسارتان و ١٩.٠٠٪ من أولئك الذين تلقوا أحد مدرات البول الثيازيدية، بالمقارنة مع ٨٥.٥٪ من أولئك الذين عولجوا بأحد مثبطات ACE ($p < 0.05$). في التجارب الإكلينيكية المنضبطة، كان معدل حدوث السعال في المرضى الذين عولجوا بتوليفة من فالسارتان وهيدروكلوروثيازيد ٢.٩٪.
لا يؤثر فالسارتان على مستقبلات الهرمونات الأخرى أو قنوات الأيونات التي يُعرف أن لها دور هام في التنظيم القلبي الوعائي.
في المرضى الذي لديهم ارتفاع في ضغط الدم، يؤدي فالسارتان إلى خفض ضغط الدم بدون أن يؤثر على سرعة النبض.
في معظم المرضى يبدأ التأثير الخافض لضغط الدم المرتفع خلال ساعتين عقب إعطاء جرعة واحدة بالفم، وتتحقق ذروة انخفاض ضغط الدم خلال ٤–٦ ساعات. يستمر التأثير الخافض لضغط الدم المرتفع لمدة ٢٤ ساعة بعد تناول الجرعة. بصفة عامة يتحقق الخفض الأقصى للضغط الدم بعد ٢–٤ أسابيع من بدء العلاج ويظل مستمراً أثناء العلاج طويل الأجل. يؤدي الإعطاء المشترك مع هيدروكلوروثيازيد إلى تحقيق خفض إضافي يُعتد به في ضغط الدم.
لا يؤدي سحب فالسارتان إلى حدوث ارتفاع ارتدادي في ضغط الدم أو أي آثار مناوئة أخرى.
لا يغيّر فالسارتان المستويات الصائمة للكولسترول الإجمالي، أو الجلسريدات الثلاثية، أو الجلوكوز في المصل، أو حمض اليوليك في المصل في مرضى ارتفاع ضغط الدم.

هيدروكلوروثيازيد
الموضع الرئيسي الذي تزاول فيه مدرات البول الثيازيدية مفعولها هو الجزء الأول من النبيب القاصي. وقد ثبت وجود مستقبل شديد الانجذاب في القشرة الكلوية يعمل كموضع الارتباط الأساسي وموضع مفعول مدرات البول الثيازيدية، والتي تثبّط نقل كلوريد الصوديوم في الجزء الأول من النبيب القاصي. يتضمن مفعول الثيازيدات تثبيط النقل المشترك لأيونات الصوديوم والكلور (Na^+Cl^-) والتنافس على موضع ارتباط أيون الكلور (Cl^-)، مما قد يؤثر على إعادة امتصاص الإلكتروليت. هذا يؤدي بشكل مباشر إلى زيادة متكافئة في إخراج الصوديوم والكلوريد، وبشكل غير مباشر إلى تقليل حجم البلازما، وما يترتب عليه من زيادات في نشاط رينين البلازما، وإفراز الألدوستيرون، وإخراج البوتاسيوم، وانخفاض بوتاسيوم المصل.
تتم رابطة رينين- الدوستيرون من خلال أنجيوتنسين ٢، وبالتالي فإن الاستعمال المشترك لأحد مضادات مستقبلات أنجيوتنسين ٢ يؤدي إلى تقليل فقدان البوتاسيوم المصاحب لمركبات الثيازيد.

الحرائك الدوائية

فالسارتان
الامتصاص
يُمتص فالسارتان بسرعة عقب الإعطاء بالفم، رغم وجود تفاوت كبير في الكمية الممتصة. يبلغ متوسط التوافر الحيوي المطلق لفالسارتان ٢٣٪ (الانحراف ٢٢ ± ٧). وحركته الإخراجية خطية في نطاق الجرعة التي تمت دراستها عند إعطاء فالسارتان مرة واحدة يومياً، فإنه يُبدي تراكماً طفيفاً. وقد وُجد أن التركيزات في البلازما متماثلة في الذكور كما في الإناث.
عند إعطاء فالسارتان مع الطعام، فإن المساحة تحت منحنى التركيز في البلازما (AUC) تنخفض بنسبة ٣٩٪، وينخفض التركيز الأقصى (C_{max}) بنسبة ٥٩٪، غير أنه ابتداء من ثمان ساعات بعد إعطاء الجرعة، تكون تركيزات فالسارتان في البلازما متماثلة سواء تم تناوله مع الطعام أو بدونه. لا تؤدي الانخفاضات في المساحة تحت المنحنى (AUC) وفي التركيز الأقصى (C_{max}) إلى حدوث انخفاض يُعتد به إكلينيكياً في التأثير العلاجي، وبالتالي يمكن تناول فالسارتان بغض النظر عن مواعيد تناول الوجبات.

التوزيع
يرتبط فالسارتان بدرجة كبيرة ببروتينات المصل (٩٤–٩٧٪) أساساً بالبومين المصل. ويتم بلوغ حالة الثبات خلال أسبوع واحد. يبلغ حجم التوزيع عند حالة الثبات حوالي ١٧ لتراً.
التصفية من البلازما بطيئة نسبياً (حوالي ٢ لتر/ ساعة) بالمقارنة مع سريان الدم الكبدي (حوالي ٣٠ لتر/ ساعة).

الإطراح
يُبدي فالسارتان حرائك اضمحلال متعددة الأس (العمر النصفي الابتدائي < ساعة واحدة، والعمر النصفي النهائي (بيتا) حوالي ٩ ساعات). حوالي ٧٠٪ من جرعة فالسارتان الممتصة يتم إخراجها في البراز و ٣٠٪ في البول، أساساً على هيئة المركب غير المتغير.

هيدروكلوروثيازيد
الامتصاص
يُمتص هيدروكلوروثيازيد بسرعة عقب الإعطاء بالفم (الزمن الأقصى t_{max} حوالي ساعتين). الزيادة في متوسط AUC هي زيادة خطية ومتناسبة مع الجرعة في النطاق العلاجي. قد يؤدي الإعطاء المتزامن مع الطعام إلى كل من زيادة ونقص التوافر الجهازي لهيدروكلوروثيازيد، بالمقارنة مع حالة الصيام. هذه الآثار صغيرة في حجمها، وأهميتها الإكلينيكية ضئيلة.
يبلغ التوافر الحيوي المطلق لهيدروكلوروثيازيد حوالي ٧٠٪ عقب الإعطاء بالفم.

التوزيع/ الإطراح
حرائك التوزيع والإطراح تم وصفها بصفة عامة بأنها دالة اضمحلال ثنائية الأس.
يبلغ الحجم الظاهري للتوزيع ٤–٨ لتر/ كجم. يرتبط هيدروكلوروثيازيد في الدورة الدموية ببروتينات المصل (٤٠–٧٠٪)، أساساً بالبومين المصل. يتراكم هيدروكلوروثيازيد أيضاً في خلايا الدم الحمراء بحوالي ٣ أضعاف المستوى في البلازما.
يتم إطراح هيدروكلوروثيازيد أساساً في شكل الدواء غير المتغير. يتم إطراح هيدروكلوروثيازيد من البلازما بعمر نصفي يبلغ في متوسطه ٦ إلى ١٥ ساعة في مرحلة الإطراح النهائي. لا تتغير حرائك هيدروكلوروثيازيد مع الإعطاء المتكرر، ويكون التراكم ضئيلاً عند إعطاء الجرعة مرة واحدة يومياً.
أكثر من ٩٥٪ من الجرعة الممتصة يتم إخراجها في البول في شكل المركب غير المتغير.

فالسارتان/ هيدروكلوروثيازيد
ينخفض التوافر الجهازي لهيدروكلوروثيازيد بنسبة ٣٠٪ تقريباً عند إعطائه بالاشتراك مع فالسارتان. لا تتأثر حرائك فالسارتان بدرجة ملموسة عند إعطائه بالاشتراك مع هيدروكلوروثيازيد. هذا التأثر المُشاهد لا يؤثر على الاستعمال المؤتلف لفالسارتان مع هيدروكلوروثيازيد، حيث أن التجارب الإكلينيكية المنضبطة قد أثبتت حدوث أثر واضح خافض لضغط الدم المرتفع، يفوق الأثر الذي يتحقق بأي من الدوائين على حدة.

الحرائك الدوائية في فئات خاصة من المرضى
المرضى المسنون
لوحظ أن التعرض الجهازي لفالسارتان يكون أعلى قليلاً في بعض المرضى المسنين (> ٦٥ سنة) بالمقارنة مع المتطوعين الأصغر سناً، ولكن لم يثبت أن لهذه الملاحظة أي دلالة إكلينيكية.
تكون تركيزات هيدروكلوروثيازيد عند حالة الثبات أعلى – والتصفية الجهازية أبطأ بدرجة كبيرة – في المرضى المسنين عنها في المرضى الأصغر سناً. لذلك يلزم إجراء مراقبة دقيقة في المرضى المسنين الذين يتلقون علاجاً بهيدروكلوروثيازيد.

الضعف الكلوي
فالسارتان
كما هو متوقع بالنسبة لمركب فيه التصفية الكلوية مسئولة عن ٣٠٪ فقط من التصفية الإجمالية من البلازما، لم توجد علاقة بين الوظيفة الكلوية وبين التعرض الجهازي لفالسارتان. وبالتالي لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى الذين لديهم خلل في الوظيفة الكلوية (بخصوص الضعف الكلوي الشديد، انظر "**موانع الاستعمال**"). لم يتم إجراء دراسات في المرضى الذين يُجرَى لهم غسيل كلي. ولكن نظراً لشدة ارتباط فالسارتان ببروتينات البلازما، فمن غير المرجَّح أن تتم إزالته بغسيل الكلى.

هيدروكلوروثيازيد
تتم التصفية الكلوية لهيدروكلوروثيازيد بكل من الترشيح السلبي والإفراز النشط في النبيبات الكلوية. وكما هو متوقع بالنسبة لمركب تنخصر تصفيته تقريباً في الكليتين، فإن الوظيفة الكلوية تؤثر بدرجة كبيرة على حرائك هيدروكلوروثيازيد (انظر "**موانع الاستعمال**").
في وجود ضعف كلوي، يرتفع متوسط مستويات الذروة في البلازما وقيم AUC الخاصة بهيدروكلوروثيازيد ويقل معدل الإخراج البولي. في مرضى الضعف الكلوي الطفيف إلى المتوسط، يزيد متوسط العمر النصفي للإطراح إلى الضعف تقريباً بسبب الانخفاض الواضح في التصفية الكلوية.
يمكن تصفية هيدروكلوروثيازيد بغسيل الكلى.

الضعف الكبدي
في دراسة للحرائك الدوائية في المرضى الذين لديهم خلل طفيف إلى متوسط في الوظيفة الكبدية، بلغ تركيز فالسارتان تقريباً ضعف التركيز المشاهَد في المتطوعين الأصحاء. لا توجد بيانات متاحة في المرضى الذين لديهم خلل شديد في الوظيفة الكبدية (انظر "**موانع الاستعمال**").
بصفة عامة، فإن المرض الكبدي الذي به خلل طفيف إلى متوسط في الوظيفة الكبدية لا يؤثر بشكل ملحوظ على الحرائك الدوائية لهيدروكلوروثيازيد.

البيانات قبل الإكلينيكية

فالسارتان
في مجموعة متنوعة من دراسات الأمان قبل الإكلينيكية التي تم إجراؤها في العديد من أنواع الحيوانات، لم يوجد دليل على حدوث سمية جهازية أو سمية مستهدفة للأعضاء، باستثناء السمية للجنين. في الجرذان التي تم إعطاؤها ٦٠٠ مجم/ كجم خلال الثُلث الأخير من الحمل وأثناء الإرضاع، حدث لدى الذرية انخفاض طفيف في معدل البقاء على قيد الحياة وتأخر طفيف في النمو (انظر "**الحمل/ الإرضاع**"). ترجع النتائج الأساسية لبيانات الأمان قبل الإكلينيكية إلى المفعول الدوائي للمركب.
لم يوجد دليل على التطفير، أو تكسير الصبغيات، أو السرطنة.

هيدروكلوروثيازيد
القدرة على التطفير وتكوين الأورام: كانت نتائج اختبارات التطفير التي تم إجراؤها على هيدروكلوروثيازيد في زجاجيات المختبر وفي الجسم الحي سالبة من حيث التسبب في طفرات جينية وكروموسومية.
تم إجراء دراسات طويلة الأجل على هيدروكلوروثيازيد في الجرذان والفئران، وقد أظهرت عدم وجود زيادة يُعتد بها في عدد الأورام في المجموعات التي تلقت جرعات الدواء.
السمية التناسلية: في الدراسات على الحيوانات، وُجد أن هيدروكلوروثيازيد ينفذ عبر المشيمة. وقد أظهرت الدراسات في ثلاثة أنواع من الحيوانات (الجرذان، والفئران، والأرانب) عدم وجود دليل على التسبب في المسخ.
لا توجد دراسات قبل إكلينيكية على التوليفة الثابتة المُستخدمة في كو- ديوفان.

معلومات أخرى

العمر الرفي
لا ينبغي استعماله بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (=EXP) المطبوع على العبوة.

احتياطات خاصة بالتخزين
انظر العلبة الخارجية.
يُحفظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال.

أحجام العبوات

أحجام العبوات مختصة بالبلد.

الصانع

انظر العلبة الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات

مايو ٢٠١٣

(®) = علامة تجارية مسجلة

نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرّضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب.