ديوستار®

فالسارتان

الخواص الفارماكولوجية

ديوستار®: فالسارتان مضاد نوعي لمستقبلات الأنجيوتنسين 2

الهرمون الفعال في جهاز رينين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون (RAAS) هو انجيوتنسين 2، و الذي يتكون من انجيوتنسين 1 بواسطة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE). يرتبط انجيوتنسين 2 بمستقبلات نوعية موجودة على أغشية الخلايا في مختلف الأنسجة. و هو يزاول العديد من الآثار الفسيولوجية، و تشمل بصفة خاصة التدخل المباشر و غير المباشر في تنظيم ضغط الدم. و بصفته قابض قوي للأوعية، فإن أنجيوتنسين 2 يزاول تأثيراً ضاغطاً مباشراً. و هو أيضاً يحفز احتجاز الصوديوم و إفراز الألدوستيرون.

فالسارتان مضاد نوعي لمستقبلات الأنجيوتنسين 2، فعال عن طريق الفم. وهو يعمل بصفة انتقائية على النوع الفرعي AT_1 من المستقبلات، وهو النوع المسئول عن الآثار المعروفة لأنجيوتنسين 2. قد تؤدي زيادة مستويات أنجيوتنسين 2 في البلازما عقب صد مستقبلات AT_1 بواسطة فالسارتان إلى تحفيز مستقبلات AT_2 التي لم تتعرض للصد، و يبدو أن ذلك يعادل بدرجة أكبر تأثير مستقبلات AT_1. لا يزاول فالسارتان أي نشاط جزئي داعم للنوع الفرعي AT_1 من المستقبلات. ألفة فالسارتان للمستقبلات AT_1 تزيد 20000 ضعف عن ألفته للمستقبلات AT_2. لا يثبط فالسارتان الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) (= كينيناز 2)، و هو الإنزيم الذي يحول أنجيوتنسين 1 إلى انجيوتنسين 2 و يكسر البراديكينين. من غير المتوقع أن تؤدي مضادات أنجيوتنسين 2 إلى حدوث سعال حيث أنه لا تؤثر على الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) و لاتقوي البراديكينين أو المادة P. في الدراسات الإكلينيكية التي قارنت بين فالسارتان و بين أحد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، كان معدل حدوث السعال الجاف أقل بشكل يعتد به (P<0.05) في المرضى الذين عولجوا بفالسارتان عن أولئك الذين عولجوا بمثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (2.6 مقابل %7.9). و في إحدى التجارب الإكلينيكية التي تضمنت مرضى لديهم تاريخ سابق عن حدوث سعال جاف أثناء العلاج بأحد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين. كان معدل حدوث السعال %19.5 في المرضى الذين تلقوا فالسارتان، و %19.0 في أولئك الذين تلقوا أحد مدرات البول الثيازيدية، بالمقارنة مع %68.5 في أولئك الذين عولجوا بأحد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (P<0.05). لا يؤثر فالسارتان على مستقبلات الهرمونات الأخرى أو قنوات الأيونات التي يعرف أنها تلعب دوراً هاماً في التنظيم القلبي الوعائي.

الفاعلية الإكلينيكية

في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم، يؤدي فالسارتان إلى خفض ضغط الدم بدون التأثير على سرعة القلب.

في معظم المرضى، يبدأ المفعول الخافض لضغط الدم المرتفع خلال ساعتين عقب إعطاء جرعة مفردة عن طريق الفم، و يتحقق التأثير الأقصى بعد 4-6 ساعات. يستمر الأثر الخافض لضغط الدم لمدة 24 ساعة بعد تناول الجرعة. بصفة عامة يتحقق الخفض الأقصى لضغط الدم بعد 2-4 أسابيع من بدء العلاج، و يستمر أثناء العلاج الطويل الأمد يؤدي الإعطاء المشترك مع الهيدروكلوروثيازيد إلى خفض إضافي يعتد به في ضغط الدم.

لا يؤدي وقف فالسارتان إلى حدوث ارتفاع ارتدادي لضغط الدم أو لأية آثار ضائرة أخرى.

لا يؤدي فالسارتان إلى تغير المستويات الصيامية للكولسترول الإجمالي، أو الجليسريدات الثلاثية، أو الجلوكوز، أو حمض البوليك في المصل في مرضى ضغط الدم المرتفع.

القصور القلبي

الديناميكيات الدموية و الهرمونات العصبية: في دراسة الديناميكيات الدموية تم إجراؤها على 116 مريضاً (%36.3 من الفئة NYHA II ، %36 من الفئة NYHA III ، %17.7 من الفئة NYHA IV)، جميعهم لم يتلقوا علاجاً بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) لمدة 6 أشهر على الأقل قبل الإنضمام للدراسة، أدى فالسارتان إلى تحسن يعتد به في ضغط الدم الوتدي بالشعيرات الرئوية، و المقاومة الوعائية الجهازية، وضغط الدم الإنبساطي، و الناتج القلبي بعد 28 يوماً من العلاج. في الدراسة طويلة الأمد Val-HeFT، حدث انخفاض يعتد به عن خط الأساس في نورإبينفرين البلازما و الببتيد المدر للصوديوم (BNP) في مجموعة فالسارتان بالمقارنة مع مجموعة العلاج المموه.

دراسة إكلينيكية

التجربة Val-HeFT (التجربة لفالسارتان في حالات القصور القلبي) هي دراسة متعددة الجنسيات، مزدوجة التعمية، تضمنت 5010 مريضاً لديهم قصور قلبي من الفئة 2 (%62) إلى الفئة 4 (%2) بحسب التصنيف NYHA، و نسبة دفق البطين الأيسر (LVEF <%40) تم إختيار علاج خط الأساس بواسطة الطبيب المعالج، وتم توزيع المرضى عشوائياً لتلقي إما العلاج المموه أو فالسارتان، و الذي تمت معايرته من 40 ملغم مرتين يومياً حتى أعلى جرعة يمكن تحملها، أو 160 ملغم، مرتين يومياً. المجموعة التي لم تتلق علاجاً مصاحباً مثبطاً للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)، تضمنت 181 مريضاً يتلقون العلاج المموه و 185 مريضاً يتلقون فالسارتان. و وضع المرضى تحت الملاحظة لمدة تبلغ في المتوسط حوالي سنتين. و كانت هناك نقطتان نهائيتان للانتهاء، يتم تقييمهما من حيث المدة المنقضية حتى أول حدث: الوفاة الإجمالية (أي لجميع الأسباب)، و الاعتلال المرتبط بالقصور القلبي. و تم تعريف هذا الأخير بأنه الوفاة الإجمالية، أو الوفاة المفاجئة مع الإنعاش، أو دخول المستشفى بسبب القصور القلبي، أو الحاجة إلى إستعمال أدوية عضلية المفعول أو موسعة للأوعية بالحقن في الوريد لمدة أربع ساعات على الأقل.

أدى فالسارتان إلى تحسين الإعتلال المرتبط بالقصور القلبي في المجموعة الفرعية من المرضى (%7) الذين لم يتلقوا مثبطاً للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)، و لكن ليس في المجموعة التي تلقت علاجاً مصاحباً بأحد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE). البيانات التالية تتعلق بالمجموعة الفرعية التي لم تتلق مثبطاً للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE).

المرضى الذين تلقوا فالسارتان أبدوا ارتفاعاً في نسبة الدفق و انخفاضاً في القطر الإنبساطي الداخلي البطين الأيسر (LVIDD)، بالمقارنة مع أولئك الذين تلقوا العلاج المموه.

كانت الآثار ثابتة بصفة عامة عبر المجموعات الفرعية طبقاً للسن أو النوع. كان عدد المرضى السود أصغر مما يسمح بالتقييم المعقول لهذه المجموعة الفرعية.

	العلاج المموه (عدد =181)	فالسارتان (عدد=185)	نسبة المخاطرة (CI %95)
الإعتلال المرتبط بالقصور القلبي(%)	77 (%42.5)	46 (%24.9)	0.51 (0.35-0.73)
النسبة المئوية لحالات الإعتلال المرتبط بالقصور القلبي			
الإعتلال الإجمالي	49 (%27.1)	32 (%17.3)	0.59 (0.37-0.91)
الوفاة المفاجئة مع الإنعاش	2 (%1.1)	1 (%0.5)	0.47 (0.04-5.20)
علاج القصور القلبي السريع	1 (%0.6)	0 (%0.0)	-
دخول المستشفى بسبب القصور القلبي	48 (%26.5)	24 (%13.0)	0.43 (0.27-0.71)
الوفاة لأسباب قلبية وعائية	40 (%22.1)	29 (%15.7)	0.65 (0.40-1.05)
الإعتلال غير القاتل	49 (%27.1)	24 (%13.0)	0.42 (0.26-0.69)

الحرائك الدوائية

الإمتصاص

يمتص فالسارتان بسرعة عقب الإعطاء بالفم، على الرغم من أن الكمية الممتصة تتفاوت تفاوتاً كبيراً. يبلغ متوسط التوافر الحيوي المطلق لفالسارتان %23 (النطاق %23±7)، وحرائكه الدوائية خطية في النطاق المدروس للجرعة. عند إعطاء فالسارتان مرة واحدة يومياً فإنه يبدي تراكماً طفيفاً. وقد لوحظ أن التراكيز في البلازما متماثلة في الذكور و في الإناث.

عند إعطاء فالسارتان مع الطعام، تنخفض المساحة تحت منحنى التركيز في البلازما (AUC) بنسبة %48 و ينخفض التركيز الأقصى (C_{max}) بنسبة %59، و لكن التراكيز في البلازما تتماثل بعد مرور 8 ساعات تقريباً، سواء تم التناول مع الطعام أو بدون طعام. لا تؤدي الإنخفاضات في المساحة تحت منحنى التركيز (AUC) و في التركيز الأقصى (C_{max}) إلى حدوث إنخفاض يعتد به إكلينيكياً في الأثر العلاجي، و بالتالي يمكن إعطاء ديوستار® مع الطعام أو بدونه.

التوزيع

يرتبط فالسارتان بشدة ببروتينات المصل (94-%97) أساساً بالألبومين. ويتم بلوغ حالة الثبات خلال أسبوع واحد. يبلغ حجم التوزيع في حالة الثبات حوالي 17 لتر. و تكون التصفية من البلازما بطيئة نسبياً (حوالي 2 لتر / ساعة) بالمقارنة مع سريان الدم الكبدي (حوالي 30 لتر / ساعة).

الإخراج

يبدي فالسارتان حرائك تحللية دليلية متعددة (الطور ألفا من العمر النصفي< ساعة واحدة، و العمر النصفي النهائي حوالي 9 ساعات). حوالي %70 من الجرعة الممتصة من فالسارتان يتم إخراجها في البراز و %30 في البول، أساساً في شكل المركب الأصلي غير المتغير.

الحرائك الدوائية في فئات خاصة من المرضى

المرضى المسنون

لوحظت زيادة إلى حد ما في التعرض الجهازي لفالسارتان في بعض المرضى المسنين (>65 سنة) بالمقارنة مع المتطوعين الأصغر سناً، ولكن هذه الزيادة لم تكن ذات دلالة إكلينيكية.

المرضى الذين لديهم ضعف بالوظيفة الكلوية

كما هو متوقع بالنسبة لمركب تساهم التصفية الكلوية بنسبة %30 فقط من تصفيته الإجمالية من البلازما، فلا توجد علاقة بين الوظيفة الكلوية و بين التعرض الجهازي لفالسارتان. لذا لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى المصابين بضعف الوظيفة الكلوية (بخصوص القصور الكلوي الشديد). لم يتم إجراء دراسات على المرضى الذين تجرى لهم ديلزة. ولكن نظراً لإرتباط فالسارتان بشدة ببروتينات البلازما فمن غير المتوقع أن يُزال بواسطة الديلزة.

المرضى الذين لديهم ضعف بالوظيفة الكبدية

حوالي %70 من الجرعة الممتصة يتم إخراجها عن طريق الصفراء أساساً في شكل المركب الأصلي غير المتغير. لا يتعرض فالسارتان لتحول حيوي موسع، وكما هو متوقع فإنه لا توجد علاقة بين التعرض الجهازي لفالسارتان وبين درجة ضعف الوظيفة الكبدية. لذا لا يلزم تعديل الجرعة في مرضى القصور الكبدي غير المراري المنشأ و غير المصحوب بركود الصفراء. ترتفع مساحة فالسارتان تحت منحنى التركيز (AUC) إلى الضعف تقريباً في مرضى التليف المراري أو الإنسداد المراري.

في مرضى القصور القلبي يكون الزمن المنقضي حتى بلوغ مستوى الذروة في البلازما، و العمر النصفي لإطراح فالسارتان، مماثلين لما يحدث في المتطوعين الأصحاء. عبر نطاق الجرعة الإكلينيكية (40 إلى 160 ملغم مرتين يومياً)، تزيد قيم المساحة تحت منحنى التركيز (AUC) و التركيز الأقصى (C_{max}) زيادة خطية و بطريقة متناسبة في الواقع مع زيادة الجرعة. يبلغ متوسط معامل التراكم حوالي 1.7، و تبلغ التصفية الظاهرية لفالسارتان عقب الإعطاء بالفم حوالي 4.5 لتر/ ساعة . لا يؤثر السن على التصفية الظاهرية في مرضى القصور القلبي.

الإستطبابات

علاج الحالات الخفيفة و المتوسطة من ارتفاع ضغط الدم الأساسي.

القصور القلبي الخفيف إلى المتوسط (الفئة 2 و3 بحسب التصنيف NYHA)، خاصةً بالاشتراك مع مدرات البول و الديجيتاليس، و إذا كان العلاج بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) غير مناسب بسبب الآثار الضائرة التلميحية بالتحديد من مثبطات ACE (السعال). أما الآثار الضائرة الناتجة عن التأثير العام للعلاج المثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) على جهاز الرينين-أنجيوتنسين- ألدوستيرون (مثال القصور الكلوي المتزايد، ارتفاع بوتاسيوم الدم) فهي لا تعتبر من دواعي استعمال ديوستار®.

الجرعة وطريقة الإستعمال

الإرتفاع الأساسي لضغط الدم

الجرعة الموصى بها من ديوستار® هي 80 ملغم مرة واحدة يومياً، بغض النظر عن الجنس، أو السن، أو النوع.

يتحقق أثر ملموس خافض لضغط الدم في غضون أسبوعين، ويشاهد التأثير الأقصى بعد أربعة أسابيع. في حالة عدم تحقيق الخفض المناسب لضغط الدم، يمكن زيادة الجرعة اليومية إلى 160 ملغم، أو 320 ملغم كحد أقصى، أو يمكن إضافة أحد مدرات البول.

لا يلزم تعديل الجرعة في المرضى الذين لديهم ضعف بالوظيفة الكلوية (بالنسبة للقصور الكلوي الشديد، انظر موانع الاستعمال) أو ضعف بالوظيفة الكبدية غير مراري المنشأ و غير مصحوب بركود الصفراء.

يمكن إعطاء ديوستار® بالاشتراك مع الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم المرتفع.

القصور القلبي

الجرعة الابتدائية الموصى بها هي 40 ملغم فالسارتان (بما يكافئ نصف قرص 80 ملغم) مرتين يومياً. وفقاً للقدرة على تحمل الدواء، تزاد الجرعة تدريجياً، أولاً إلى 80 ملغم فالسارتان مرتين يومياً، ثم إلى 160 ملغم فالسارتان مرتين يومياً. إذا تم إعطاء أحد مدرات البول بالتزامن، يجب التفكير في خفض جرعة مدر البول. في الدراسات الإكلينيكية، كانت الجرعة اليومية القصوى 320 ملغم فالسارتان (160 ملغم فالسارتان مرتين يومياً).

مراقبة مرضى القصور القلبي يجب دائما أن تشمل قياس الوظيفة الكلوية.

لا توجد خبرة بشأن الاستعمال العلاجي لـ ديوستار® في الأطفال.

طريقة الإستعمال

يمكن تناول ديوستار® مع أحد السوائل أثناء أو بين الوجبات. يوصى بتناول ديوستار® في نفس الميعاد من كل يوم، مثلا الصباح لمرضى ارتفاع ضغط الدم، و في الصباح والمساء لمرضى القصور القلبي.

مضادات الإستطباب

- الحساسية المفرطة لأي من مكونات ديوستار®.
- الحمل.
- لا توجد خبرة بشأن استعمال ديوستار® في المرضى الذين لديهم ضعف شديد بالوظيفة الكلوية (تصفية الكرياتينين<10 ملليلتر/ دقيقة).
- يحظر استعمال ديوستار® في المرضى الذين لديهم وذمة وعائية وراثية أو الذين لديهم تاريخ سابق عن حدوث وذمة وعائية أثناء العلاج بأحد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) أو أحد مضادات مستقبل أنجيوتنسين.

الأعراض الجانبية:

الأحداث الضائرة التي شوهدت بمعدلات أكثر تكراراً مع فالسارتان عنها مع العلاج المموه في الدراسات الإكلينيكية و التي تم الإبلاغ عنها في التقارير الفردية، مبوبة طبقاً لفئات الأعضاء.

فيما يختص بالآثار الضائرة النادرة جداً، و النادرة، و غير الشائعة، التي لا يمكن إثباتها في إطار الدراسات الإكلينيكية، تم إجراء بحث تراكمي في قاعدة بيانات الأمان.

شائع جداً (> 1/10)؛ شائع(>1/100 إلى < 1/10)؛ غير شائع (>1/1000 إلى < 1/100)؛ نادراً (>1/10000 إلى < 1/1000)؛ نادراً جداً (< 1/10000)

اضطرابات الدم و الجهاز الليمفاوي

نادراً جداً: نقص خلايا الدم المتعادلة

اضطرابات الأذن و الدهليز

غير شائع: دوار

اضطرابات الجهاز الهضمي

غير شائع: إسهال، ألم بطني

نادراً جداً: غثيان*، قيء

إضطرابات عامة

غير شائع: تعب

نادراً جداً: حالات وهن (تشمل الضعف و الوهن)، وذمة طرفية

إضطرابات الجهاز المناعي

نادراً جداً: تفاعلات حساسية مفرطة مثل داء المصل

حالات العدوى

شائع: عدوى فيروسية

غير شائع: عدوى المسالك التنفسية العلوية

الاختبارات المعملية

شائع: زيادة في كرياتينين و يوريا الدم

نادراً جداً: زيادة بيليروبين الدم، نقص هيموجلوبين/ هيماتوكريت الدم، اضطرابات القياسات المعملية الكبدية

الأيض

شائع: زيادة البوتاسيوم

اضطرابات الجهاز الهيكلي العضلي و الأنسجة الضامة

نادراً جداً: ألم بالمفاصل ، ألم بالظهر

اضطرابات الجهاز العصبي

نادراً جداً: صداع، ثقل في الرأس

الحمل، النفاس، و اضطرابات حول فترة الولادة

نادراً جداً: مضاعفات بالجنين

اضطرابات نفسية

نادراً جداً: نعاس، نقص النبيل

اضطرابات كلوية و بولية

نادراً: ضعف الوظيفة الكلوية

اضطرابات تنفسية و صدرية ومنصفية

نادراً: سعال

نادراً جداً: التهاب الأنف، التهاب الجيوب الأنفية، التهاب البلعوم

اضطرابات بالجلد و الأنسجة تحت الجلدية

نادراً جداً: وذمة وعائية، تفاعلات حكاك التهاب الأوعية الجلدية، طفح

اضطرابات وعائية

نادراً جداً: انخفاض ضغط الدم

* في الدراسات الإكلينيكية شوهدت هذه الآثار الضائرة بمعدل أكثر تكراراً في مرضى القصور القلبي

البيانات قبل الإكلينيكية

في مختلف دراسات الأمان قبل الإكلينيكية التي تم إجراؤها في العديد من أنواع الحيوانات، لم يوجد دليل على حدوث سمية جهازية أو سمية تستهدف الأعضاء، باستثناء السمية للجنين. عند إعطاء الجرذان 600 ملغم / كغم خلال الثلث الأخير من الحمل و أثناء الإرضاع حدث، لدى الجراء انخفاض طفيف في معدل البقاء و تأخر طفيف في النمو (انظر الحمل و الإرضاع).

النتائج الأساسية في بيانات الأمان قبل الإكلينيكية ترجع إلى المفعول الدوائي الذي يزاوله المستحضر لم يثبت أن لها أي دلالة إكلينيكية.

لا يوجد دليل على التطفير، أو التشوه الخلقي، أو السرطنة.

النتائج المعملية

في حالات نادرة قد يكون استعمال فالسارتان مصحوباً بانخفاض الهيموجلوبين و الهيماتوكريت. في الدراسات الإكلينيكية المضبوطة بالعلاج المموه أبدى %0.8 و %0.4 من المرضى الذين تلقوا ديوستار® انخفاضاً يعتد به (> %20) في الهيماتوكريت و الهيموجلوبين، على الترتيب. و بالمقارنة، فإن %0.1 من المرضى الذين تلقوا العلاج المموه أبدوا انخفاضا في الهيماتوكريت أو الهيموجلوبين.

في التجارب الإكلينيكية المضبوطة بالعلاج المموه، لوحظ انخفاض خلايا الدم المتعادلة في %1.9 من المرضى الذين عولجوا بفالسارتان وفي %1.6 من المرضى الذين عولجوا بأحد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)

في التجارب الإكلينيكية المضبوطة بالعلاج المموه التي أجريت على مرضى الارتفاع الأساسي لضغط الدم، لوحظت زيادات يعتد بها في كرياتينين المصل، و البوتاسيوم، و البيليروبين الإجمالي، على الترتيب في %0.8 و %4.4 و %6 من المرضى الذين عولجوا بفالسارتان، و في %1.6 و %6.4 و %12.9 من المرضى الذين عولجوا بمثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE).

وردت تقارير عارضة عن حدوث زيادات في قيم وظائف الكبد في المرضى الذين عولجوا بفالسارتان.

لا يلزم إجراء متابعة خاصة للقيم المعملية في مرضى الارتفاع الاساسي لضغط الدم الذين يتلقون فالسارتان للعلاج.

في مرضى القصور القلبي، شوهدت زيادات أعلى من %50 في كرياتينين المصل في %3.9 من المرضى الذين عولجوا بفالسارتان بالمقارنة مع %0.9 من المرضى الذين عولجوا بالعلاج المموه. في هؤلاء المرضى شوهدت زيادات أعلى من %20 في بوتاسيوم المصل في %10 من المرضى الذين عولجوا بفالسارتان بالمقارنة مع %5.1 من المرضى الذين عولجوا بالعلاج المموه.

في التجارب على القصور القلبي، شوهدت زيادات أعلى من %50 في يوريا الدم في %16.6 من المرضى الذين عولجوا بفالسارتان بالمقارنة مع %6.3 من المرضى الذين عولجوا بالعلاج المموه

التحذيرات و الاحتياطات

استنفاد الصوديوم و / أو استنفاد الحجم

في حالات نادرة قد يحدث انخفاض في ضغط الدم مصحوب بأعراض عند بدء العلاج باستعمال ديوستار® في المرضى الذين لديهم استنفاد شديد الصوديوم و / أو نقص في حجم الدم (مثلاً، في المرضى الذين يتلقون جرعات عالية من مدرات البول). قبل البدء في إعطاء ديوستار®، يجب تصحيح استنفاد الصوديوم و / أو الحجم أو يتم خفض جرعة مدر البول المستخدم من قبل.

في حالة إنخفاض ضغط الدم، يوضع المريض في وضع الاستلقاء، و إذا لزم الأمر يتم إعطاؤه محلول ملح فسيولوجي بالتقطير في الوريد. يمكن استئناف العلاج ديوستار® بمجرد أن يستقر ضغط الدم.

تضيق الشريان الكلوي

عند إعطاء ديوستار® لمدة قصيرة (أربعة أيام) لاثني عشر مريضاً لديهم ارتفاع بضغط الدم الكلوي ناتج عن تضيق الشريان الكلوي على جانب واحد، لم تحدث أية تغيرات يعتد بها في ديناميكيات الدم الكلوي، أو كرياتينين المصل، أو نيتروجين يوريا الدم (BUN). ولكن نظراً لأن الأدوية الأخرى التي تؤثر على جهاز رينين – انجيوتنسين – ألدوستيرون (RAAS) قد ترفع نيتروجين يوريا الدم (BUN) و كرياتينين المصل في المرضى الذين لديهم تضيق في الشريان الكلوي على جانب واحد أو على الجانبين، فإنه يوصى بمتابعة هؤلاء المرضى كإجراء احتياطي.

ضعف الوظيفة الكلوية

لا يلزم تعديل الجرعة للمرضى الذين لديهم ضعف بالوظيفة الكلوية.

ضعف الوظيفة الكبدية

لا يلزم تعديل الجرعة للمرضى الذين لديهم قصور كبدي.

في المرضى الذين لديهم قصور كبدي خفيف إلى متوسط، يجب ألا تزيد الجرعة اليومية عن 80 ملغم فالسارتان.

يتم طرح فالسارتان أساسا في صورته الأصلية غير المتغيرة عن طريق الصفراء. ينخفض الطرح في المرضى الذين لديهم انسداد مراري (أنظر الحرائك الدوائية). لذا يجب توخي الحذر خاصةً عند استعمال فالسارتان في مثل هذه الحالات.

القصور القلبي

بصفة عامة قد يحدث انخفاض في ضغط الدم لدى مرضى القصور القلبي الذين يستعملون ديوستار®. يوصى بتوخي الحذر في مرضى القصور القلبي، و لا سيما عند بدء العلاج .

نظرا لتثبيط جهاز الرينين- أنجيوتنسين-ألدوستيرون (RAAS)، فمن المتوقع أن تحدث تغيرات في الوظيفة الكلوية في الأشخاص ذوي القابلية. في مرضى القصور القلبي الشديد الذين تعتمد الوظيفة الكلوية لديهم على نشاط جهاز الرينين-أنجيوتنسين- ألدوستيرون (RAAS)، حدث عند استخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) و مضادات مستقبلات انجيوتنسين2، نقص في حجم البول و/أو أزوتيميا متزايدة، وفي أحوال نادرة حدث قصور كلوي حاد و / أو وفاة. مراقبة مرضى القصور القلبي يجب دائما أن تشمل قياس الوظيفة الكلوية.

في مرضى القصور القلبي، لا يوصى بإعطاء التوليفة الثلاثية المكونة من أحد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)، وأحد حاصرات البيتا، و فالسارتان (مضاد لمستقبلات أنجيوتنسين 2)، و السبب في ذلك هو أن معدل حدوث الاعتلال و الوفاة المرتبطين بالقصور القلبي عند الاستعمال المشترك مع حاصرات البيتا و مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) أعلى من معدل الحدوث مع العلاج المموه.

لا توجد دراسات عن فاعلية و أمان استعمال ديوستار® في الأطفال.

التأثير على القدرة على القيادة و تشغيل الآلات

كما هو الحال مع الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم المرتفع، فإن ديوستار® قد يعوق ردود الأفعال، و القدرة على القيادة وتشغيل الآلات، لذلك يجب توخي الحذر.

التفاعلات الدوائية

لم يتم اكتشاف أية تأثيرات ذات دلالة إكلينيكية مع المواد التالية: سيميتيدين، وارفارين، فوروسيميد، ديجوكسين، أتينولول، إندوميثاسين، هيدروكلوروثيازيد، أملوديبين، جليبنكلاميد.

نظراً لأن فالسارتان لا يحدث له أيض بدرجة ذات شأن، فمن غير المتوقع أن تحدث مع فالسارتان تأثيرات دوائية ذات دلالة إكلينيكية في شكل تحفيز أو تثبيط أيضي لجهاز السيتوكروم بي 450.

على الرغم من أن فالسارتان يرتبط بشدة ببروتينات البلازما، إلا أن الدراسات المخبرية لم تبين حدوث أية تأثرات على هذا المستوى مع نطاق من المواد الأخرى التي ترتبط بشدة ببروتينات البلازما (مثل ديكلوفيناك، فوروسيميد، وارفارين).

لا توجد خبرة بشأن الاستعمال المتزامن لفالسارتان مع الليثيوم، لذلك يوصى بالمراقبة الدورية لمستوى الليثيوم في المصل في حالة الاستعمال المتزامن لليثيوم مع ديوستار®.

قد يؤدي الاستعمال المتزامن لمدرات البول المقتصدة للبوتاسيوم (مثال سبايرونولاكتون، ترايامتيرين، أميلوريد)، أو إضافات البوتاسيوم، أو بدائل الملح المحتوية على البوتاسيوم، إلى زيادة بوتاسيوم المصل، و في مرضى القصور القلبي إلى زيادة كرياتينين المصل، لذلك يجب توخي الحذر عند إعطاء مثل هذا العلاج المشترك.

فرط الجرعة

لا توجد خبرة بشأن تجاوز جرعة ديوستار®، و لكن العلامة الرئيسية التي يُرجح حدوثها هي الانخفاض الملحوظ لضغط الدم، يتم تحفيز التقيؤ إذا كان ابتلاع الدواء حديثاً، و فيما عدا ذلك فإن العلاج المعتاد يتمثل في إعطاء محلول ملح فسيولوجي بالتقطير في الوريد.

من غير المتوقع أن يُزال فالسارتان بواسطة الديلزة الدموية.

الاستخدام خلال الحمل والإرضاع:

نظراً لآلية مفعول مضادات مستقبلات انجيوتنسين 2، فلا يمكن أن يستبعد تماما إحتمال وجود مخاطرة على الجنين. وردت التقارير عن حدوث أذى ووفاة الجنين بالارتباط باستخدام الأدوية التي تؤثر بطريقة مباشرة على جهاز الرينين-أنجيوتنسين – ألدوستيرون (RAAS) خلال الثلاثة أشهر الثانية و الثالثة من الحمل في الإنسان، يبدأ الإرواء الكلوي للجنين، و الذي يعتمد على تكوين جهاز RAAS، خلال الشهور الثلاثة الثانية، و بناء عليه، فإن المخاطر المصاحبة لاستعمال ديوستار® تزداد خلال الشهور الثلاثة الثانية و الثالثة.

كما هو الحال مع الأدوية الأخرى التي تعمل بطريقة مباشرة على جهاز رينين –أنجيوتنسين – ألدوستيرون (RAAS)، لا ينبغي استعمال ديوستار® أثناء الحمل، و يجب وقفه في أسرع وقت إذا تم إكتشاف الحمل أثناء العلاج.

جميع الأطفال حديثي الولادة الذين تعرضوا للدواء داخل الرحم يجب فحصهم بعناية من جهة الإخراج البولي السليم، و ارتفاع بوتاسيوم الدم، وضغط الدم، إذا لزم الأمر، يجب إتخاذ الخطوات الطبية المناسبة (مثلا إعادة الإرواء) لإزالة الدواء من الدورة الدموية.

ثبت أن فالسارتان يفرز في لبن الجرذان المرضعة. لا توجد دراسات في النساء المرضعات، لذا يحظر استعمال ديوستار® أثناء الإرضاع.

المواد غير الفعالة:

سليلوز دقيق البلورية، كروسكارميلوز صوديوم، بوفيدون K 30، ثاني أكسيد السيليكون الغروي، ستيرات المغنيسيوم، أوبادري أبيض، لون FD&C أحمر # 40، ماء منقى.

ظروف التخزين:

يحفظ بدرجة حرارة دون 25°م.

العبوات

ديوستار® 80 ملغم أقراص مغلفة بفلم : فالسارتان 80 ملغم / قرص. (متوفره بعبوة 30 قرص)

ديوستار® 160 ملغم أقراص مغلفة بفلم : فالسارتان 160ملغم / قرص. (متوفر بعبوة 30 قرص)

إن هذا دواء - لا تترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكه خلافاً للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك.
- فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.

Rev.date.July.2010   *I 246 00*