

# VALSABITRIL

(Film-Coated Tablets)

Sacubitril, Valsartan (as sacubitril valsartan sodium salt complex)

24/26:24.3 mg / 25.7 mg

49/51:48.6 mg / 51.4 mg

97/103:97.2 mg / 102.8 mg

## COMPOSITION AND EXCIPIENTS:

Each F.C.T. contains: Sacubitril/Valsartan 24/26, 49/51, 97/103 mg.

**Excipients:** Microcrystalline Cellulose, HPC, Crospovidone, Magnesium Stearate, Colloidal Silicon dioxide, HPMC, Macrogol 4000, Talc, Titanium dioxide.

## MECHANISM OF ACTION :

VALSABITRIL exhibits the mechanism of action by simultaneously inhibiting neprilysin (neutral endopeptidase: NEP) via LBQ657. The active metabolite of the prodrug sacubitril, and by blocking the angiotensin II type-1 (AT1) receptor via valsartan which is also inhibits angiotensin II-dependent aldosterone release.

## PHARMACOKINETIC PROPERTIES:

**Absorption:** Following oral administration, the drug dissociates into valsartan and the prodrug sacubitril. Sacubitril is further metabolised to the active metabolite LBQ657. These reach peak plasma concentrations in 2 hours, 1 hour, and 2 hours, respectively. The oral absolute bioavailability of sacubitril and valsartan is estimated to be more than 60% and 23%, respectively.

Administration with food has no clinically significant impact on the systemic exposures of sacubitril, LBQ657 and valsartan. This drug can be administered with or without food.

**Distribution:** Sacubitril, LBQ657 and valsartan are highly bound to plasma proteins (94-97%). LBQ657 crosses the blood brain barrier to a limited extent (0.28%).

**Biotransformation:** Sacubitril is readily converted to LBQ657; LBQ657 is not further metabolised to a significant extent. Valsartan is minimally metabolised, as only about 20% of the dose is recovered as metabolites. Since CYP450-enzyme-mediated metabolism of sacubitril and valsartan is minimal, co-administration with medicinal products that impact CYP450 enzymes is not expected to impact the pharmacokinetics.

**Elimination:** Following oral administration, 52-68% of sacubitril (primarily as LBQ657) and ~13% of valsartan and its metabolites are excreted in urine; 37-48% of sacubitril (primarily as LBQ657) and 86% of valsartan and its metabolites are excreted in faeces.

Sacubitril, LBQ657 and valsartan are eliminated from plasma with a mean elimination half-life ( $T_{1/2}$ ) of approximately 1.43 hours, 11.48 hours, and 9.90 hours, respectively.

## INDICATIONS:

VALSABITRIL is indicated in adult patients for treatment of symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction and it reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure patients with chronic heart failure (NYHA Class II-IV) and reduced ejection fraction.

## CONTRAINDICATIONS:

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Concomitant use with ACE inhibitor, it must not be administered until 36 hours after discontinuing ACE inhibitor therapy.
- Known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy.
- Hereditary or idiopathic angioedema.
- Concomitant use with aliskiren – containing medical products in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment.
- Severe hepatic impairment, biliary cirrhosis and cholestasis.
- Second and third trimester of pregnancy.

## WARNINGS AND PRECAUTIONS:

**Hypotension:** Treatment should not be initiated unless SBP is  $\geq 100$  mmHg. Cases of symptomatic hypotension have been reported in patients treated with this drug especially in patients  $\geq 65$  years old. Patients with renal disease and Patients with low SBP < 112 mmHg. When initiating therapy or during dose titration, blood pressure should be monitored routinely. If hypotension occurs, temporary down-titration or discontinuation of the therapy is recommended. Symptomatic hypotension is more

likely to occur if the patient has been volume depleted e.g. by diuretic therapy, dietary salt restriction, diarrhea or vomiting. Sodium and/or volume depletion should be corrected before starting treatment. However, such corrective action must be carefully weighed against the risk of volume overload.

**Impaired renal function:** Evaluation of patients with heart failure should always include assessment of renal function. Patients with mild and moderate renal impairment are more at risk of developing hypotension. There is no experience in patients with end-stage renal disease and use of this drug is not recommended.

**Worsening renal function:** Use of this drug may be associated with decreased renal function. The risk may be further increased by dehydration or concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs). Down-titration should be considered in patients who develop a clinically significant decrease in renal function.

**Hyperkalaemia:** Treatment should not be initiated if the serum potassium level is  $> 5.4$  mmol/L. The use of this drug may be associated with an increased risk of hyperkalaemia. Monitoring of serum potassium is recommended, especially in patients who have risk factors such as renal impairment, diabetes mellitus or hypoadrenosteronism or who are on a high potassium diet or on mineralocorticoid antagonists. If serum potassium level is  $> 5.4$  mmol/L discontinuation should be considered.

**Angioedema:** Angioedema has been reported in patients treated with this drug. If angioedema occurs, it should be immediately discontinued and appropriate therapy and monitoring should be provided until complete resolution of signs and symptoms has occurred. It must not be re-administered. Angioedema associated with laryngeal oedema may be fatal. Where there is involvement of the tongue, glottis or larynx likely to cause airway obstruction, appropriate therapy should be promptly administered.

Patients with a prior history of angioedema were not studied. As they may be at higher risk for angioedema, caution is recommended if this drug is used in these patients.

This drug is contraindicated in patients with a known history of angioedema related to previous ACE inhibitor or ARB therapy or with hereditary or idiopathic angioedema. Black patients have an increased susceptibility to develop angioedema.

**Patients with renal artery stenosis:** this drug may increase blood urea and serum creatinine levels in patients with bilateral or unilateral renal artery stenosis. Caution is required in patients with renal artery stenosis and monitoring of renal function is recommended.

**B-type natriuretic peptide (BNP):** BNP is not a suitable biomarker of heart failure in patients treated with this drug because it is a neprilysin substrate.

## DRUG INTERACTIONS:

### 1. Interactions that is contraindicated:

- **ACE inhibitors:** The concomitant use with ACE inhibitors is contraindicated and may increase the risk of angioedema. It must not be started until 36 hours after taking the last dose of ACE inhibitor therapy. ACE inhibitor therapy must not be started until 36 hours after the last dose of this drug.
- **Aliskiren:** The concomitant use with aliskiren-containing products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or in patients with renal impairment (eGFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). The combination of this drug with direct renin inhibitors such as aliskiren is not recommended. The combination with aliskiren is potentially associated with a higher frequency of adverse events such as hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure).

**2. Interactions requiring in concomitant use not being recommended:** This drug contains valsartan and therefore it should not be co-administered with another ARB or ACE inhibitors containing product.

### 3. Interactions requiring precautions:

- **OATP1B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1) and OATP1B3 substrates, e.g. statins:** this drug may increase the systemic exposure of OATP1B1 and OATP1B3 substrates such as statins. Caution should be exercised when co-administering this drug with statins.
- **PDE5 inhibitors including sildenafil:** Addition of a single dose of sildenafil to this drug at steady state in patients with hypertension was associated with a significantly greater blood pressure reduction compared to

administration of it alone. Therefore, caution should be exercised when sildenafil or another PDE5 inhibitor is initiated in patients treated with this drug.

- **Potassium:** Concomitant use with potassium-sparing diuretics (triamterene, amiloride), mineralocorticoid antagonists (e.g. spironolactone, eplerenone), potassium supplements and salt substitutes containing potassium or other agents (such as heparin) may lead to increases in serum potassium, and to increase in serum creatinine. Monitoring of serum potassium is recommended if this drug is co-administered with these agents.
- **OATP and MRP2 (multi drug resistant protein) transporters:** The active metabolite of sacubitril (LBQ657) and valsartan are OATP1B1, OATP1B3, OAT1 and OAT3 substrates; valsartan is also a MRP2 substrate. Therefore, co-administration of this drug with inhibitors of OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (e.g. rifampicin, ciclosporin), OAT1 (e.g. tenofovir, cidofovir) or MRP2 (e.g. ritonavir) may increase the systemic exposure of LBQ657 or valsartan. Appropriate care should be exercised when initiating or ending concomitant treatment with such medicinal products.
- **Furosemide:** Co-administration of this drug and furosemide had no effect on the pharmacokinetics of this drug but reduced C<sub>max</sub> and AUC of furosemide by 50% and 28%, respectively.
- **Non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs), including (COX-2) inhibitors:** In elderly patients, volume-depleted patients (including those on diuretic therapy), or patients with compromised renal function, the concomitant use of this drug and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function. Therefore, monitoring of renal function is recommended when initiating or modifying treatment in patients on this drug who are taking NSAIDs concomitantly.
- **Lithium:** Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists. Therefore, this combination is not recommended. If a diuretic is also used, the risk of lithium toxicity may be increased further.
- **Metformin:** Co-administration with metformin reduced both C<sub>max</sub> and AUC of metformin by 23%. When initiating therapy with this drug in patients receiving metformin, the clinical status of the patient should be evaluated.

## PREGNANCY AND LACTATION:

**Pregnancy:** The use of this drug is not recommended during the first trimester of pregnancy and is contraindicated during the second and third trimesters of pregnancy. If exposure to ARBs has occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended. Infants whose mothers have taken ARBs should be closely observed for hypotension.

There are no data from the use of this drug in pregnant women. Animal studies with this drug have shown reproductive toxicity.

**Breast-feeding:** It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because of the potential risk in breast-fed/newborns, it is not recommended during breast-feeding. A decision should be made whether to abstain from breast-feeding or to discontinue the drug while breast-feeding, taking into account the importance of the drug to the mother.

**Effects on ability to drive and use machines:** It has a minor influence on the ability to drive and use machines. When driving vehicles or operating machines it should be taken into account that occasionally dizziness or fatigue may occur.

## UNDESIRABLE EFFECTS:

**Very common adverse reactions:** hyperkalaemia, hypotension and renal impairment.

**Common adverse reactions:** Anemia, Hypoglycemia, hypokalemia, dizziness, Headache, Syncope, vertigo, orthostatic hypotension, Cough, diarrhoea, Nausea, Gastritis, Fatigue, Asthenia, Renal failure.

**Uncommon adverse effect:** Hypersensitivity, postural Dizziness, Pruritus, Rash, Angioedema.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION:

It may be administered with or without food. The tablets must be swallowed with a glass of water

- The recommended starting dose is one tablet of VALSABITRIL 49/51 twice-daily, except in the situations described below
- The dose should be doubled at 2-4 weeks to the target dose of one tablet of VALSABITRIL 97/103 twice-daily, as tolerated by the patient



- If Patients experience tolerability issue (systolic blood pressure [SBP]  $\leq 95$  mmHg, symptomatic hypotension, hyperkalaemia, renal dysfunction), adjustment of concomitant medicinal product, temporary down-titration or discontinuation of the drug is recommended.
- There is limited experience in patients not currently taking an ACE inhibitor or an ARB or taking low doses of these medicinal products, therefore a Starting dose of VALSABITRIL 24/26 mg twice daily and slow dose titration (doubling every 3-4 weeks) are recommended in these patients.
- Treatment should not be initiated in patients with serum potassium level  $> 5.4$  mmol/L or with SBP  $< 100$  mmHg. A starting dose of 24 / 26 mg twice daily should be considered for patients with SBP  $\geq 100$  to 110 mmHg.
- If a dose is missed, the patient should take the next dose at the scheduled time.

**Use in Elderly patients:** The dose should be in line with the renal function of the elderly patient.

## Renal impairment:

- Mild renal impairment (eGFR 60 – 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>): No dose adjustment is required.
- Moderate renal impairment (eGFR 30-60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>): A starting dose of 24 / 26 mg twice daily should be considered
- Severe renal impairment (eGFR  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>): it should be used with caution and a starting dose of 24 /26 mg twice daily is recommended.
- End stage renal disease: it is not recommended.

**Hepatic impairment:** there is limited experience in patients with moderate hepatic impairment or with AST/ALT values more than twice the upper limit of the normal range: it should be used with caution in these patients, and the recommended starting dose of 24 /26 mg twice daily. It is contraindicated in patients with severe hepatic impairment, biliary cirrhosis or cholestasis.

**Use in Pediatric patients:** The safety and efficacy of this drug in Children and adolescents aged below 18 years have not been established.

**Overdose:** Hypotension is the most likely symptom of overdose due to the blood pressure lowering effects of this drug. Symptomatic treatment should be provided. This product is unlikely to be removed by haemodialysis due to high protein binding.

## STORAGE CONDITIONS:

Store at room temperature, 15° – 30° C, away from moisture .

## PACKAGING:

2 blisters, each contains 10 film-coated tablets /carton box.

THIS IS A MEDICAMENT	
– A Medicament is a product but unlike any other products.	
– A Medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.	
– Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.	
– Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.	
– Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.	
<b>KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN</b>	
(Council of Arab Health Ministers)	(Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:  
HAMA PHARMA Hama - Syria  
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943



## قازل ابيتريل

**ساكوبيتريل** ، **فاسلرسان** ( بشكل **معدن ساكوبيتريل فاسلرسان الصوديوم** )

٢٠١٧/٤ : ٢٤ / ٤٠٠٠ ملغ / ٢٠١٧/٤

٢٠١٧/٤ : ٤٨,٦ / ٤٠٠٠ ملغ / ٢٠١٧/٤

٢٠١٧/٩٧ : ٩٧,٧٢ / ٤٠٠٠ ملغ

**التوكيد و التحذيرات:**

تحوي كل مضغوطة ملبسة بالفيلم: ساكوبيتريل /فاسلرسان ٢٤/٤٢,٦٧/٤٠٠٧/٤

ملغ.

الوسائط: ميكروكربستالين سالروز، هيدروكسي بروبيل سالروز، كروس بوفيدون، سفيرات المغنيزيوم، كالي أوكسيد السيليكون الغريندي، هيدروكسي بروبيل هيدريل سالروز، ساكرو غول ٤٠٠٠، ثاني أوكسيد التيتانيوم، كالك.

**التأثير:**

تعتمد آلية تأثير فازل ابيتريل إلى التثبيط المتران للثبيريلإيسين ( هو أوزيوم بيتيدي داخلي معنن NEP) وذلك بواسطة المستقلب الفعال LBQ657للساكوبيتريل الذي يثبط ضغط الدم و يخفض ضغط الدم و يثبط أيضاً إلى حصر مستقبل الإندوتنسين II من النمط ١٠ (AT1) بواسطة فاسلرسان والذي يثبط أيضاً تحجر الألبوسترون المعتمد على الإندوتنسين II.

**خصائص الحركة الدوائية:**

الامتصاص: بعد الإعطاء الفموي يتفكك الدواء إلى فاسلرسان و طليعة الدواء ساكوبيتريل. يستقلب ساكوبيتريل أيضاً إلى LBQ657 المستقلب الفعال. تصل هذه المركبات توافر تراكيز البلازما القوية خلال ساعتين، ساعة، ساعتين على التوالي. ويفسر التوافر الحيوي المنخفض فورياً للساكوبيتريل و فاسلرسان بأكثر من ٧٠٠ و ٧٢% على التوالي. ليس للإعطاء مع الطعام تأثير مهم سريريا على التعرض للجهاز الهضمي للساكوبيتريل، و LBQ657. فاسلرسان و كبريت إيلعاه هذا الدواء مع أو بدون الطعام. التوزيع: يرتبط كل من ساكوبيتريل و LBQ657 الفاسلرسان بروتينات البلازما بشكل كبير (٩٤-٩٧٪). يعبر LBQ657 الحاجز الدماعي المشوي بقدر محدود (٠,٠٧٨٪). الحرة (الحيوية): يتم تحویل ساكوبيتريل بسهولة إلى LBQ657. لا يستقلب LBQ657 طول أفعري بشكل جيد. يستقلب فاسلرسان بشكل خفيف، حيث يتم الحصول على حوالي ٧٠٠ ملغ من الجرعة كاستقلابات.

الامتصاص: بعد الإعطاء الفموي يتفكك الدواء إلى فاسلرسان و طليعة الدواء ساكوبيتريل. يستقلب ساكوبيتريل أيضاً إلى LBQ657 المستقلب الفعال. تصل هذه المركبات توافر تراكيز البلازما القوية خلال ساعتين، ساعة، ساعتين على التوالي. ويفسر التوافر الحيوي المنخفض فورياً للساكوبيتريل و فاسلرسان بأكثر من ٧٠٠ و ٧٢% على التوالي. ليس للإعطاء مع الطعام تأثير مهم سريريا على التعرض للجهاز الهضمي للساكوبيتريل، و LBQ657. فاسلرسان و كبريت إيلعاه هذا الدواء مع أو بدون الطعام. التوزيع: يرتبط كل من ساكوبيتريل و LBQ657 الفاسلرسان بروتينات البلازما بشكل كبير (٩٤-٩٧٪). يعبر LBQ657 الحاجز الدماعي المشوي بقدر محدود (٠,٠٧٨٪). الحرة (الحيوية): يتم تحویل ساكوبيتريل بسهولة إلى LBQ657. لا يستقلب LBQ657 طول أفعري بشكل جيد. يستقلب فاسلرسان بشكل خفيف، حيث يتم الحصول على حوالي ٧٠٠ ملغ من الجرعة كاستقلابات.

فيما عدا من النوع أن تؤخر المشاركة مع المستحضرات الطبية التي تؤخر على الأزمات CYP450 على الحرائك الدوائية.

الإطراح: بعد الإعطاء الفموي يفرز ٥٢-٧٨٪ من ساكوبيتريل (يشكل أولى بشكل LBQ657) و ١٢٪ تقريباً من فاسلرسان من البول. مستقلاباته في البول، ويفرز ٤٠٣٠٢٧٪ من ساكوبيتريل (يشكل أولى بشكل LBQ657) و ٨٦٪ من فاسلرسان و مستقلاباته في البراز. يطرأ كل من ساكوبيتريل، LBQ657 و فاسلرسان من البلازما على متوسط عمر نصف (T½) ٤,٣ ساعة، ١١,٤ ساعة و ٩,٩ ساعة تقريباً، على التوالي.

**الاستجابات:**

يستقبل فازل ابيتريل عند المرضي اللابغين للمعالجة العرضية للثقل للثقل المزمن المصاحب بارتفاع ضغط الجزء القفصي ويخفض خطر الوفيات القلبية الوعائية و من تحویل الشفوي المرضي الفشل القلبي المصابين بفشل قلبي مزمن (NYHA Class II-IV) مصاحب بارتفاع ضغط الجزء القفصي.

**مضادات الاستطباب:**

• فرط الحساسية للمواد الفعالة أو تجاه أي من الوسائط.
• الاستعمال المتران مع مثبطات الأترزم المحول للأنجوتنسين يجب أن لا يتم إلا بعد مضي ٣٦ ساعة على إيقاف المادوية بمثبطات الأترزم المحول للأنجوتنسين.

• المرضي الذين لديهم تاريخ معروف من حروف لومة و وعائية مر توطئة باستعمال سابق لمثبطات الأترزم المحول للأنجوتنسين أو عاصرات مستقبل الأنجوتنسين.

• ودمة وعائية مجهولة السبب أو وراثية.

• الاستعمال المتران مع المستحضرات الختوية على أيسكبرين عند المرضي المصابين بداء السكري أو عند مرضي الاعتلال الكلوي.

• الاعتلال الكلوي الشديد، التليف الصفراوي، الركود الصفراوي.

**الثقل الثاني والثالث من الحمل.**

**التحذيرات والإحتياطات:**

• **هبوط ضغط الدم:** يجب عدم البدء بالمعالجة إلا في حال كان ضغط الدم الانقباضي < ١٠٠ ملم زئبق. تم الإبلاغ عن حالات من انخفاض ضغط الدم المرضي عند المرضي المعالجين بهذ الدواء خاصة عند المرضي < ٦٥ عاماً، ضغط الدم المصابين بمرض كلوي و المرضي الذين لديهم ضغط الدم الانقباضي أقل من ١١٢ ملم زئبقي. يجب مراقبة ضغط الدم بشكل دوري عند البدء بالمعالجة أو أثناء معايرة العلاج في حال حدوث هبوط ضغط الدم ونقص بتخفيض الجرعة لفترة مؤقتة أو لفترات طويلة. من المحتمل حدوث انخفاض ضغط الدم المرضي عند مرضي نفاذ الحجم مثل الذين يحدث خلال المعالجة بالسدرات، العلاج الغذائي الصوديوم أو عند المصابين بالإسهال أو الإقياء. يجب تصحيح الصوديوم و/أو نفاذ الحجم قبل البدء بالمعالجة. يجب مراقبة فعل

التصحيح هذا ضد خطر حدوث تحميل مفرط للحم.

• **اعتلال الوظيفة الكلوية:** يجب أن يشمل تقديم مرضي الفشل القلبي تقيم الوظيفة الكلوية دائماً. عند المصابين باعتلال الوظيفة الكلوية الخفيف والمعتدل أكثر عرضة لخطر تطور انخفاض ضغط الدم ليس هناك تجارب لدى المرضي الذين يعانون من المرض الكلوي بالمرحلة النهائية لذا لا يوصى باستخدام هذا الدواء عند هؤلاء المرضي.

• **تدهور الوظيفة الكلوية:** قد يترافق استعمال هذا الدواء مع انخفاض الوظيفة الكلوية، قد يزداد هذا الخطر بالاحتجاب و العوامل المتران مع العوامل المضادة للالتهاب غير الستيرويدية. يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار تخفيض الجرعة الدوائية عند المرضي الذين يتطور لديهم انخفاض مهم سريريا في الوظيفة الكلوية.

• **فرط بوتاسيوم الدم:** يجب عدم البدء بالمعالجة في حال كان بوتاسيوم المصل أكبر من ٥,٤ مل موال. لا يمكن أن يترافق استعمال هذا الدواء مع زيادة خطيرة فرط بوتاسيوم الدم. ينصح براقبة بوتاسيوم المستقلب خاصة عند المرضي الذين لديهم عوامل خطورة مثل الاعتلال الكلوي، الداء السكري، أو نقص الألبوسترون، أو المرضي دون النظام الغذائي بمرغد البوتاسيوم والعوامل المضادة للتهاب الشرايين المعنية. يؤخذ بعين الاعتبار إيقاف المعالجة في حال كانت مستويات البوتاسيوم بالمصل أكبر من ٥,٤ مل موال.

• **الودمة الوعائية:** سجل حدوث ودمة وعائية عند المعالجين بهذا الدواء. في حال حدوث الودمة الوعائية، يجب إيقاف الدواء على الفور وتقديم المعالجة الملائمة و المراقبة حتى يتم زوال الأعراض والعلامات بشكل كامل. يجب عدم إعطائه مرة أخرى. الودمة الوعائية المترافقة مع ودمة الحنجرة من الممكن أن تكون مميّدة. عندما يكون هناك تدخل للسان، لسان الزمزان أو الحنجرة من المحتمل أن يتسبب بانسداد مجرى الهواء، يجب تقديم العلاج المناسب على الفور. لم يتم دراسة المرضي الذين لديهم تاريخ سابق لومة وعائية. يجب عدم هذوال المرضي معرضين لخطر الودمة الوعائية بشكل كبير، يوصى بأخذ الحذر في حال استعمال هذا الدواء عند هؤلاء المرضي.

• **بعد هذا الدواء:** علاج المضاد استطباق عند المرضي الذين لديهم تاريخ ودمه وعائية متعلقة باستعمال سابق للحاصل بمثبطات الأترزم المحول للأنجوتنسين أو بحاصرات مستقبلات الأنجوتنسين أو المصابين بالودمة الوعائية الوراثية أو مجهولة السبب. يملك المرضي الزوج قابلية أكبر لتطور الودمة الوعائية لديهم.

• **المرضي المصابين بتضيق الشريان الكلوي:** يمكن أن يزيد هذا الدواء من مستويات بروتين الدم وكراتينين المصل عند المرضي المصابين بتضيق الشريان الكلوي أحادي أو ثنائي الجانب. يوصى بأخذ الحذر عند المصابين بتضيق الشريان الكلوي كما يوصى براقبة الوظيفة الكلوية.

• **البيبتيد المدر للصوديوم و BNP (BNP):** لا يعد BNP علامة حيوية مناسبة للفشل القلبي عند المرضي المعالجين بهذا الدواء لأنه ركيزة للثبيريلإيسين.

**التداخلات الدوائية:**

1. **تداخلات دوائية تعد مضادات استطباب:**
• **مثبطات الأترزم المحول للأنجوتنسين:** بعد الاستعمال المتران مع مثبطات الأترزم المحول للأنجوتنسين تضمن مضاد استطباق ويمكن أن يزيد من خطر الودمة الوعائية. يجب عدم البدء به حتى مضي ٣٦ ساعة من أخذ آخر جرعة من المعالج بمثبط الأترزم المحول للأنجوتنسين. يجب عدم بدء المعالجة بمثبطات الأترزم المحول للأنجوتنسين حتى مضي ٣٦ ساعة من أخذ آخر جرعة من هذا الدواء.

• **اليسكبرين:** يزيد استعمال المتران مع المستحضرات الحاوية على اليسكبرين عند المرضي المصابين بداء السكري أو عند المصابين باعتلال كلوي (معدل الرشح الكليبي أقل من ٦٠ مل/٢٤ ساعة) . مضاد استطباق لا يوصى بمشاركة هذا الدواء مع مثبط مباشر للرينين مثل اليسكبرين. قد تترافق المشاركة مع اليسكبرين مع توتر مرتفع للحوادث الجانبية مثل انخفاض ضغط الدم، فرط بوتاسيوم الدم وانخفاض الوظيفة الكلوية (يما في ذلك فشل الكلية الحاد).

2. **تداخلات دوائية لا يوصى باستعمالها:** يحتوي هذا الدواء على فاسلرسان، لذا يجب عدم إعطائه المتران مع المستحضرات الختوية على عاصرات مستقبل الأنجوتنسين أو مثبطات الأترزم المحول للأنجوتنسين.

3. **تداخلات دوائية تتطلب الاحتياط:**

• **وكازن OATP1B1 (صيد البيبتيد العضوي النقل اليبوتيني IBI) و OATP1B3 مثل**
الستاتينات: يمكن أن يزيد هذا الدواء من التعرض للجهاز في ركتاز OATP1B3 و OATP1B3 مثل الستاتينات. يجب أخذ الحذر عند الإعطاء المتران لهذا الدواء مع الستاتينات.

• **مثبطات الأترزم** فوسفو داي استرلز 5-α فيهما هيدروميدلافيلين: ارتبطت إضافة جرعة واحدة من الستيرويديين إلى هذا الدواء عند حالة الثبات لدى مرضي ارتفاع ضغط الدم بهبوط كبير بضغط الدم مقارنة بإعطاءه لوحده. لذلك يجب أخذ الحذر عند بدء المعالجة بالميدلافيلين أو مثبطات الأترزم فوسفو دي استرلز 5-α عند المرضي الذين تتم معالجتهم بهذا الدواء.

• **الغليكوسيدات:** قد يؤدي استعمال المتران مع السدرات الحافظة للبيوتاسيوم (تريامتورين، إلمور إيد)، مضادات القشرائيات المعنية (سيبرونلاكفون، الليبرينوم )، الثمنمات الحاوية على البوتاسيوم و بدائل الأملاح الحاوية على البوتاسيوم أو عوامل أخرى (مثل هيدريان) إلى زيادة بوتاسيوم المصل وإلى زيادة كرياتينين

المصل. لذا يوصى بمرافقة بوتاسيوم المصل عند الاستعمال المتران لهذا الدواء عند هذه العوامل.

• **OATP و MRP2:** تعد المستقلبات الفعالة للساكوبيتريل (LBQ657) و فاسلرسان ركتاز ل OATP1B3 و OATP1B3. لذلك يمكن أن يزيد الاستعمال المتران لهذا

الدواء مع مثبطات OATP1B3 , OATP1B3 , مثل:جولث، ريفاميسين، سيكلوسبورين، OAT1 (مثل: تريفوفير، سيد فوفير) و MRP2 (مثل: ريفانوفين) من التعرض للجهاز ال LBQ657 أو للفاسلرسان. يجب إجراء الاختبار المناسبة عند بدءه أو إنهاء العلاج المتران مع مثل هذه الأدوية.

• **فروسييميد:** الإعطاء المتران لهذا الدواء مع الفروسييميد ليس له أي تأثير على حرائك هذا الدواء لكن يخفض التوافر الأظمني والمحتة المساحة الختوية للفروسييميد بنسبة ٥٠ % و ٢٨ % على التوالي.

• **مضادات الالتهاب غير الستيرويديية:** يما في ذلك مثبطات COX-2: يمكن أن يزيد الاستعمال المتران لهذا الدواء ومضادات الالتهاب غير الستيرويديية عند المرضي المسنين و المرضي المصابين بنفاذ الحجم (يما في ذلك الكلى المتدهور بالسدرات) و المرضي الذين لديهم الوظيفة الكلوية منقوصة من خطر تدهور الوظيفة الكلوية. لذلك يوصى بمرافقة الوظيفة الكلوية عند البدء أو تعديل المعالجة لدى المرضي الذين يتناولون هذا الدواء مع مضادات الالتهاب غير الستيرويديية بشكل متران.

• **البيبتويد:** تتم تسجيل حدوث زيادة عكسية في تراكيز البيبتوم المصلية و مسيته خلال الاستعمال المتران للبيبتوم مع مثبطات المحول للأنجوتنسين ومع حاصرات مستقبل الأنجوتنسين I. لذلك لا يوصى بهذه المشاركة. من الممكن أن تزيد سمية البيبتوم أكثر بعد استعمال مدر أيضاً.

• **فيتامين ج:** يمكن أن يمتص فيتامين ج من الفيتامين من التراكيز البلازمي والأظمني من المساحة تحت الممتحني للبيبتومين بنسبة ٢٣ %، لذا يجب تقديم الحالة السريوية عند بدء المعالجة بهذا الدواء لمرضى يتناولون الفيتامين ج.

**الحمل والإرضاع:**

• **الحمل:** لا يوصى باستعمال هذا المستحضر خلال الثلث الأول من الحمل وبعد مضاد استطباق خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل. يوصى بإجراء فحص بالأشعة فوق الصوتية للوظيفة الكلوية والجسمحة في حال التعرض لحاصرات مستقبلات الأنجوتنسين على الثلث الثاني من الحمل. يجب مراقبة انخفاض المولود لميجمات تناول حاصرات مستقبلات الأنجوتنسين بدقة لظهور انخفاض ضغط الدم.

لا توجد بيانات عن استعمال هذا الدواء عند النساء الحوامل. أظهرت الدراسات عند الحيوان أن هذا الدواء يسبب سمية تناسلية.

• **الإرضاع:** من غير المعروف فيما إذا كان يطرأ هذا الدواء في حليب الأم بسبب احتمال مخطره على حديثي الولادة/الرضع الذين يتلقون رضاعة طبيعية، لذلك لا يوصى باستعماله أثناء الإرضاع. يجب أخذ القرار إما بإيقاف الدواء أثناء الإرضاع أو إيقاف الإرضاع مع الأخذ بعين الاعتبار أهمية الدواء للأم.
• **التأثيرات على القيادة واستعمال الآلات:** يتلك هذا الدواء تأثيراً خفيفاً على القدرة على القيادة واستعمال الآلات. يؤخذ بعين الاعتبار احتمال حدوث الدوخة والتعب بين حين وآخر أثناء قيادة المركبات أو استعمال الآلات.

**التحذيرات الجانبية الشائعة جداً:** فرط بوتاسيوم الدم، انخفاض ضغط الدم، اعتلال كلوي.

• **التأثيرات الجانبية الشائعة:** فقر دم، انخفاض سكر الدم، انخفاض بوتاسيوم الدم، دوخة، صداع، غثسية، نوار، هبوط ضغط الدم الانقباضي، سعال، إسهال، غثيان، التهاب المعدة، تعب، وهن، فشل كلوي.
• **التأثيرات الجانبية غير الشائعة:** فرط الحساسية، دوخة وضعية، حكة، طفح، ودمة وعائية.

**الجرعة وطريقة استعمال:**

يمكن أن يعطى هذا الدواء مع أو بدون الطعام. يجب بلع المضغوطة مع كأس من الماء.

• **الجرعة الابدئية:** الموصى بها مضغوطة واحدة من فازل ابيتريل ١/٤٠ مرتين يومياً. إلا في حالات مشروحة فيما يلي.
• **يجب مضغاة الجرعة مع بدء ٤.٠ أسابيع للوصول للجرعة المستهدفة** وهي مضغوطة واحدة من فازل ابيتريل ٩٧ /١٠٣٧ مرتين يومياً إذا كانت حتملة من قبل المرضي.

• **في حال كان المرضي يعاني من مشاكل تحمل الدواء (ضغط الدم الانقباضي >= ١٠٠ ملم زئبق، انخفاض الضغط المصاحب بأعراض، فرط بوتاسيوم الدم، خلل الوظيفة الكلوية)** يوصى بتعديل الأودة المترافقة، تخفيض الجرعة بشكل مؤقت أو إيقاف الدواء.

• **توجد خبيرة محدودة عند المرضي غير المتناولين لمثبطات الأترزم المحول**



للأنجوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجوتنسين بشكل حالي أو المتناولين لجرعات قليلة من هذه الأدوية، لذلك يوصى بجرعة بنسبة من فازل ابيتريل ٢٤ / ٢٦ ملغ مرتين يومياً ومعايرة ببطئة للجرعة (مضاعفها كل ٤-٣ أسابيع) عند هذوال مرضي.

• **يجب عدم البدء** بمعالجة المرضي الذين لديهم مستوى بوتاسيوم الدم أكبر من ٥,٤ مل موال أو الذين لديهم ضغط الدم الانقباضي أقل من ١٠٠ ملم زئبق. يؤخذ بعين الاعتبار أن تكون الجرعة الابدئية ٢٤ / ٢٦ ملغ مرتين يومياً عند المرضي الذين يكون لديهم ضغط الدم الانقباضي <= ١١٠,٠٠٠ ملم زئبق.
• **في حال نسيان تناول جرعة،** يجب على المرضي تناول الجرعة التالية في الوقت المحدد.

• **الاستعمال عند المرضي المسنين:** تضبط الجرعة حسب وظيفة الكلية عند المرضي المسنين.

**الاعتلال الكلوي:**

– الاعتلال الكلوي الخفيف (eGFR <٩٠.٠٠٠ مل/دقيقة/١,٧٣ م<sup>٢</sup>): لا حاجة لتعديل الجرعة.

– الاعتلال الكلوي المعتدل (eGFR <٦٠.٣٠٠ مل/دقيقة/١,٧٣ م<sup>٢</sup>): يؤخذ بعين الاعتبار أن تكون جرعة البدء ٢٤ / ٢٦ ملغ مرتين يومياً.

– الاعتلال الكلوي الشديد (eGFR <٣٠.٠ /دقيقة/١,٧٣ م<sup>٢</sup>): يجب أن يستعمل بحذر ويوصى بجرعة بنسبة ٢٤ / ٢٦ ملغ مرتين يومياً.

– **المرحلة النهائية من المرض الكلوي:** لا يوصى باستعماله.

• **الاعتلال الكلوي:** تعد التجربة محدودة عند المرضي المصابين باعتلال كلوي معتدل أو قيم AST/ALT أكبر من الحد الأعلى للمجال الطبيعي بمرتين. يجب أن يستعمل بحذر عند هذوال مرضي و يوصى بجرعة بنسبة ٢٤ / ٢٦ ملغ مرتين يومياً.

• **بعد استعماله** مضاد استطباق عند المرضي المصابين باعتلال كلوي شديد، التليف الصفراوي أو الركود الصفراوي.

• **الاستعمال عند الأطفال:** لم يتم إثبات سلامة وفعالية هذا المستحضر عند الأطفال والمرافقين بعمر أقل من ١٨ سنة.

• **فرط الحساسية:** بعد هبوط ضغط الدم المعرض الأكثر احتمالاً لفرط الجرعة نتيجة تأثيراته الخاضعة لضغط الدم، لذا يجب تقديم المعالجة العرضية من غير المتحمل أن يُزال هذا المستحضر بالتحال الدموي نتيجة ارتباطه العالي بالبروتين.

**شروط الحفظ:**

يحفظ في درجة حرارة الغرفة، ١٥-٣٠ ٥، بعيداً عن الرطوبة.

**التعبئة:**

علبة من الكروتون تحوي شريطي بليستر وكل شريطي يحوي ١٠ مضغوطة ملبسة بالفيلم.

أين هذا دواء
الدواء مستحضر وليس كغيره من المستحضر خلافاً للتعليمات بحركه الخطر. <p>البيع بنسبة وصفة طبية وطريقة الاستهلاك المتوصى عليها، وتعليمات الصيدلاني المتأهين صرفها. كذلك، فالطبيب والمصرفي هما اللذان هما الخبيران بالدواء ونقعه وشروبه.</p> <p>لا تلتصق عند العلاج المجدد من قبلها. لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.</p> <p>لا يتناولون الدواء أبداً مع تناول أيدي الأطفال (الحداد الصيدالنة الصرب)</p> <p>(مجلس وزراء الصحة الصرب)</p>

• **في حال كان المرضي يعاني من مشاكل تحمل الدواء (ضغط الدم الانقباضي >= ١٠٠ ملم زئبق، انخفاض الضغط المصاحب بأعراض، فرط بوتاسيوم الدم، خلل الوظيفة الكلوية)** يوصى بتعديل الأودة المترافقة، تخفيض الجرعة بشكل مؤقت أو إيقاف الدواء.

**إنتاج:**

**حماة فارما حماة - سوية**

هاتف: ٩١٢٧٢٤٤١ +٩٢٢ ٣٣ ٨١٢٧٢٤٤

