

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 2040339

Разрешение № 19274 / 21.08.2012

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Теветен Плюс 600 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Teveten® Plus 600 mg/12,5 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа епросартан мезилат (eprosartan mesylate), еквивалентен на 600 mg епросартан (eprosartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки със светло жълт цвят и продълговата форма с надпис 5147 от едната страна

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Есенциална хипертония.

Теветен Плюс 600 mg/12,5 mg е показан при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно с монотерапия с епросартан.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната доза е 1 таблетка Теветен Плюс дневно, която трябва да се приема сутрин. Преминването от епросартан монотерапия към фиксирана комбинация може да се обсъжда след стабилизиране на кръвното налягане за 8 седмици. Теветен Плюс може да се приема с или без храна.

#### *Пациенти в старческа възраст*

При пациенти в напреднала възраст не е необходима корекция на дозата.

#### *Деца*

Лечение при деца и юноши под 18 години с Теветен Плюс не се препоръчва, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

#### *Увредена чернодробна функция*

Не се препоръчва приложение на Теветен Плюс при пациенти с леко до умерено увреждане на черния дроб, тъй като съществуват ограничен опит с епросартан мезилат при тази група пациенти. Теветен Плюс е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. (вижте т. 4.3).

#### *Увредена бъбречна функция*

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс е над 30 mL/min). Теветен Плюс е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане. (вижте т. 4.3 и 4.4).

#### 4.3. Противопоказания



Известна свръхчувствителност към епросартан, сулфонамид-съдържащи субстанции (като хидрохлортиазид) или към някоя от помощните вещества;  
Втори и трети триместър на бременността (вижте т. 4.4 и 4.6);  
Тежка чернодробна недостатъчност;  
Холестаза или обструктивни жлъчни нарушения;  
Тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс под 30 mL/min);  
Хемодинамично значима билатерална реноваскуларна болест или тежка стеноза при единствен функциониращ бъбрек;  
Резистентна на лечение хипокалиемия или хиперкалциемия;  
Рефрактерна хипонатриемия;  
Симптоматична хиперурикемия/подагра.

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлортиазид са по-вероятни при пациенти с анамнеза за алергии, включително към субстанции, получени от сулфонамиди.

##### *Пациенти с риск от бъбречно увреждане*

При пациенти, чиято бъбречна функция зависи главно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, например пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (IV функционален клас по NYHA), двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия при единствен функциониращ бъбрек), има риск за развитие на олигурия и/или прогресивна азотемия и рядко за остра бъбречна недостатъчност, когато се лекуват с ACE инхибитори. Това е по-вероятно при пациенти, лекувани успоредно с диуретик. Няма достатъчно терапевтичен опит дали при такива пациенти съществува сходен риск при употребата на Ангиотензин II рецепторни блокери като епросартан. Бъбречната функция трябва да се мониторира поради повишен риск за тежка хипотония и бъбречна недостатъчност при тези пациенти.

##### *Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация*

Когато епросартан+хидрохлортиазид трябва да се приложи на пациенти с бъбречно увреждане, бъбречната функция, серумният калий и пикочната киселина трябва да се оценят преди началото на лечението с комбинацията и на определени интервали след началото на лечението. Ако се наблюдава влошаване на бъбречната функция по време на лечението, терапията с епросартан+хидрохлортиазид трябва да се преоцени (вж т. 4.3).  
при пациенти с увредена бъбречна функция може да се появи азотемия, свързана с хидрохлортиазид

Няма опит за приложение на Теветен Плюс при пациенти с бъбречна трансплантация.

##### *Чернодробно увреждане*

Когато се прилага епросартан при пациенти с леко до умерено увреждане на чернодробната функция, трябва да се полагат специални грижи поради факта, че съществува ограничен опит в тази пациентска популация. Хидрохлортиазид трябва да се прилага само с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, тъй като може да причини интрахепатална холестаза. Нарушения на електролитния и водния баланс могат да предизвикат хепатална кома.



Хидрохлоротиазид трябва да се използва внимателно при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, тъй като може да доведе до интерхепатална холестаза. Липсва клиничен опит с Теветен Плюс 600 mg/12,5 mg, при пациенти с тежко увредена чернодробна функция.

#### *Метаболитни и ендокринни ефекти*

Хидрохлоротиазид може да наруши глюкозния толеранс и това би могло да наложи адаптиране на дозата на антидиабетните лекарства (вж т.4.5). Латентният захарен диабет би могъл да стане явен по време на лечение с Теветен Плюс. При дозировка от 12,5 mg хидрохлоротиазид в Теветен Плюс 600 mg/12,5 mg има съобщения за наблюдавани леки метаболитни или ендокринни нежелани ефекти (увеличение на серумния холестерол и триглицеридите).

#### *Нарушения на електролитния баланс*

Хидрохлоротиазид може да причини нарушение на баланса на течностите и електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия, хипомагнезиемия и хипохлоремична алкалоза).

Както при всеки пациент лекуван с диуретик, трябва да се има предвид периодично определяне на серумните електролити.

Калий-съхраняващите диуретици, калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калиеви соли, трябва да бъдат прилагани внимателно заедно с епросартан (вижте 4.5).

#### *Остра миопия и вторична закрито-ъгълна глаукома*

Хидрохлоротиазид, който е сулфонамид, може да причини идиосинкратична реакция, водеща до остра преходна миопия и остра закрито-ъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна острота или очна болка и обикновено настъпват часове или седмици след началото на лечението. Нелекуваната остра закрито-ъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението. Като първа мярка хидрохлоротиазидът трябва да се спре колкото е възможно по-бързо. Трябва да се обсъди бързо медикаментозно или хирургично лечение ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рискните фактори за развитие на остра закрито-ъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.

#### *Хипотония*

Би могла да се появи симптоматична хипотония, особено при пациенти с тежък натриев или обемен дефицит, например след лечение с високи дози диуретици, диета с ограничаване на солта, диария или повръщане. Недостигът на натрий и/или течности трябва да се коригира преди лечението с Теветен Плюс.

#### *Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия*

Както при всички други вазодилататори е необходимо особено повишено внимание при пациенти с аортна или митрална клапна стеноза или ОХКМ.

#### *Първичен хипералдостеронизъм*

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не се повлияват задоволително от прием на антихипертензивни лекарства, които инхибират РААС, поради което не се препоръчва лечение с Теветен Плюс.

#### *Коронарна болест на сърцето*

Съществува ограничен опит при пациенти с коронарна болест на сърцето.



### *Бременност*

По време на бременност не трябва да се започва лечение с Ангиотензин II рецепторни блокери. Освен ако лечението с тях не е есенциално, пациентите трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с добре установен профил на безопасност. При диагностициране на бременност, лечението с Ангиотензин II рецепторни блокери трябва да се спре и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия. (вж. т. 4.3 и 4.6).

### *Други*

Докладвано е, че тиазидните диуретици екзацербират или активират системния лупус еридематозус.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Хидрохлоротиазид може да доведе до позитивни резултати на допинг тестовете.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие**

*Потенциални взаимодействия, свързани с епросартан и хидрохлоротиазид*

Комбинирано лечение, което не се препоръчва

### *Литий*

Съобщавани са обратими повишения на концентрациите на литий и литиева токсичност по време на комбинирано лечение с АСЕ –инхибитори и, рядко, с блокери на ангиотензин II. Като допълнение, бъбречният клирънс на литий намалява от тиазидите и като следствие се повишава рискът от литиева токсичност. Поради това приложението на Теветен Плюс и литий в комбинация не се препоръчва (вж т. 4.4). Ако комбинацията от двата продукта е необходима е необходимо внимателно мониториране на серумните нива на лития.

Комбинирано лечение, което трябва да се прилага с повишено внимание

### *Баклофен*

Може да се появи потенциране на антихипертензивния ефект.

### *Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти*

Както при АСЕ инхибиторите, комбинирано приложение на ангиотензин II блокери и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност и повишение на серумния калий, особено при пациенти нарушена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да се хидратират адекватно и да се обмисли мониториране на бъбречната функция след началото на комбинираната терапия и периодично след това. Едновременното приложение на лозартан с индометацин води до намаляване ефективността на ангиотензин II блокера, клас-ефект не може да бъде изключен.

Комбинирано лечение, което трябва да се има предвид

### *Амифостин*

Може да се потенцира антихипертензивния ефект.

### *Други антихипертензивни агенти*

Антихипертензивният ефект на Теветен Плюс може да бъде увеличен от едновременен прием на други антихипертензивни продукти.



*Алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресанти*  
Може да се потенцира ортостатична хипотония.

*Потенциални взаимодействия, свързани с епросартан*  
Комбинирано лечение, което не се препоръчва

*Продукти, които засягат нивото на калия*

На базата на опита с употребата на други продукти, които повлияват рени-ангиотензиновата система, комбинираната употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солеви заместители, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат серумните калиеви нива (хепарин, АСЕ инхибитори) могат да доведат до повишени нива на серумния калий. Ако продуктите трябва да бъдат изписани в комбинация с Теветен Плюс е препоръчително проследяване на серумните нива на калий (вж т.4.4).

*Потенциални взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид*  
Комбинирано лечение, което не се препоръчва

*Продукти, които засягат нивото на калия*

Калий-понижаващият ефект на хидрохлоротиазид може да бъде потенциран от приема на други лекарства, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (други диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АКТХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий или деривати на селициловата киселина). Такива комбинации не се препоръчват.

Комбинирано лечение, което трябва да се прилага с повишено внимание  
*Калциеви соли*

Тиазидните диуретици могат да повишат серумните нива на калция поради намалена екскреция. Ако трябва да се предпише калциева добавка, нивата на калция трябва да се проследяват и дозата ѝ да се адаптира съответно.

*Смоли на колестирамин и колестипол*

Резорбцията на хидрохлоротиазида се нарушава в присъствието на анион-обменни смоли.

*Дигиталисови глюкозиди*

Индуцираната от тиазиди хипокалиемия или хипомагниемия може да благоприятства развитието на причинена от дигиталис сърдечна аритмия.

Лекарствени продукти, повлияващи се от калиевите нарушения

Препоръчва се периодично мониториране на серумните нива на калия и ЕКГ когато Теветен Плюс се прилага с лекарствени продукти, които се повлияват от нарушенията на серумния калий (дигиталисови глюкозиди и антиаритмици) и със следните продукти, които водят до torsades de pointes (камерна тахикардия), вкл. някои антиаритмици; хипокалиемията е предиспозиционен фактор за torsades de pointes (камерна тахикардия):

- клас Ia антиаритмици (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III антиаритмици (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- някои антипсихотици (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, сиамемазин, сулпирид, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- други (бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, петнамидин, терфенадин, винкамин IV).

*Недеполаризиращи скелетни мускулни релаксанти (тубокурарин)*



Ефектът от недеполяризиращите скелетни мускулни релаксанти може да се потенцира от хидрохлоротиазид.

*Антихолинергични агенти (атропин, бипериден)*

Стомашно-чревният мотилитет и степента на изпразване на стомаха се повишават от повишаване бионаличността на диуретиците от тиазиден тип.

*Антидиабетни лекарства (перорални и инсулин)*

Лечението с тиазиди може да повлияе глюкозния толеранс. Може да се изисква адаптиране на дозата на антидиабетното лекарство.

*Метформин*

Метформин трябва да се прилага с повишено внимание поради риск от лактоацидоза, индуцирана от възможна бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

*Бета-блокери и диазоксид*

Хипергликемичният ефект на бета-блокерите и диазоксид може да се повиши от тиазидите.

*Пресорни амини (норадреналин)*

Ефектът на пресорните амини може да бъде понижен.

*Лекарствени продукти, използвани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)*

Може да е необходимо адаптиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на серумната пикочна киселина. Може да се наложи повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременен прием на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

*Амантадин*

Тиазидите могат да повишат риска от нежеланите реакции от амантадин.

*Цитотоксични лекарства (циклофосфамид, метотрексат)*

Тиазидите могат да намалят бъбречната акскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресивния им ефект.

*Тетрациклини*

Едновременната употреба на тетрациклини и тиазиди повишава риска от тетрациклин-индуцирано повишаване на уреята. Това взаимодействие може би не е приложимо за доксициклин.

## 4.6. Бременност и кърмене

### Бременност

Тъй като всяка от активните съставки на този лекарствен продукт оказва влияние върху бременността, използването на Теветен Плюс не се препоръчва през първия триместър на бременността (вижте т. 4.4). Употребата на Теветен Плюс е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността. (виж т. 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска за тератогенност при употребата на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са окончателно изяснени.



въпреки че не може да бъде изключено известно увеличаване на риска. Тъй като няма контролирани епидемиологични данни за риска при употребата на ангиотензин II рецепторни блокери, сходен риск може да съществува и за този клас лекарства. Освен ако лечението с тях не е абсолютно необходимо, пациентите трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с добре установен профил на безопасност по време на бременността. При диагностициране на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва да се спре и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че използването на ангиотензин II рецепторни блокери по време на втория и третия триместър на бременността води до фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавено вкостяване на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (виж т. 5.3). Ако са използвани ангиотензин II рецепторни блокери по време на втория и третия триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа на плода. Кърмачетата на майките, приемали ангиотензин II рецепторни блокери по време на бременността, трябва да бъдат внимателно изследвани за хипотония (виж т. 4.3 и 4.4).

Опитът при използването на хидрохлоротазид по време на бременността е ограничен, особено по време на първия триместър. Опитите при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Имайки предвид механизма на действие на хидрохлоротазид, използването на този лекарствен продукт по време на втория и третия триместър на бременността може да наруши фетоплацентарната перфузия и може да предизвика неонатални и фетални ефекти като жълтеница, електролитни нарушения и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, хипертония на бременността и пре-еклампсия поради риск от намаляване на плазменния обем и плацентарна хипоерфузия, без да се получи очакваната полза за времето на лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни, освен в редки случаи при липса на алтернативно лечение.

## **Кърмене**

### *Ангиотензин II рецепторни блокери*

Тъй като няма достатъчно данни за използването на Теветен Плюс по време на кърмене, не се препоръчва приложението на Теветен Плюс и се препоръчва кърмачките да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с по-добре установен профил на безопасност, особено при новородени или преждевременно родени деца.

### *Хидрохлоротиазид*

Хидрохлоротиазид се екскретира в човешката кърма в малки количества. Тиазиди във високи дози, причиняващи усилена диуреза могат да потиснат продукцията на майчино мляко. Приложението на Теветен Плюс по време на кърмене не се препоръчва. Ако Теветен Плюс се прилага по време на кърмене, дозите трябва да се поддържат колкото е възможно по-ниски.

## **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини, но на базата на фармакодинамичните свойства, Теветен Плюс не е вероятно да засегне тези способности. Когато се шофира и работи с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението на хипертония може да се появят замаяване и отпадналост.



#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила за безопасност

Най-често докладваните нежелани реакции на пациенти, лекувани с епросартан+хидрихлоротиазид са главоболие и неспецифични стомашно-чревни оплаквания, появяващи се при около 11% и 8% от пациентите (спряма 14% и 8% при плацебо), съответно.

##### Обобщение на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които се появяват в плацебо-контролирани клинични проучвания или са докладвани в научвана литература са обобщени в таблицата по-долу. Под всяка категория на честота, изброените нежелани реакции са на базата на епросартан, комбинацията епросартан+хидрохлоротиазид, както и хидрохлоротиазид монотерапия.

#### НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, НАБЛЮДАВАНИ ПРИ ПАЦИЕНТИ, ЛЕКУВАНИ С ЕПРОСАРТАН В КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ И НАУЧНАТА ЛИТЕРАТУРА

Система по MedDRA	Много чести ≥ 1/10	Чести >1/100 <1/10	Нечести >1/1000 <1/100	Редки >1/10000 до <1/1000	Много <1/10000	Неизвестни
Нарушения на лимфната система и кръвта			левкопения		Хемолитична анемия	Агранулоцитоза, апластична анемия, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система			свръхчувствителност			
Нарушения на метаболизма и храненето		хипогликемия	Хипокалиемия, хипонатриемия, хипохлоремия, подагра, хиперхолестеролемия			
Психически нарушения						
Нарушения на нервната система	Главобол ие**	Замайване, парестезии				
Очни нарушения						Остра миопия, вторична закрито-ъгълна глаукома*
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго*			
Съдови нарушения		Хипотония (ортостатична)				васкулит
Дихателни нарушения		ринит		Белодробен едем, пневмонит		
Стомашно-чревни нарушения		Неспецифични	Запек**	Панкреатит*		анорексия





		стомашно-чревни оплаквания (гадене, диария, повръщане)				
Жлъчно-чернодробни нарушения						Жълтеница (интрахепатална холестатична)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алергични кожни реакции (обрив, пруритус)	Мускулни и спазми**			Токсична епидермална некролиза, фоточувствителност
Нарушения на мускулите, костите и съединителната тъкан						Системен лупус еритематозус
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища						Интерстициален нефрит, бъбречна недостатъчност, /нарушена бъбречна функция при пациенти в риск (стеноза на бъбречната артерия)
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Сексуална дисфункция			
Общи нарушения и ефекти на мястото на прилагане		астения	пирексия			

\* честотата е базирана на данни от научната литература за хидрохлоротиазид

\*\* не е с по-висока честота от плацебо.

#### 4.9. Предозиране

Налице са ограничени данни за предозиране при хора. Съществуват индивидуални съобщения от постмаркетингов опит, когато са поглъщани дози до 12000 mg епросартан. Повечето пациенти не са докладвали симптоми. При един човек е настъпил циркулаторен колапс при поемане на 12000 mg епросартан. Той се е възстановил напълно. За епросартан+хидрохлоротиазид максималната погълната доза е 3600 mg епросартан/75 mg хидрохлоротиазид. Тя е докладвана при намерение за самоубийство. Най-вероятната проява на предозиране е хипотонията. Другите симптоми могат да бъдат свързани с дехидратация (обезводняване) и загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и най-вероятно ще се проявят с гадене и сънливост. Лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Епросартан не се отстранява чрез хемодиализа. Степента, до която хидрохлоротиазид може да се отстрани чрез хемодиализа, не е установена.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II рецепторни антагонисти, комбинация.  
АТС код: C09DA 02.



### Епросартан

Епросартан е мощен, непептиден, активен при перорално приложение, не-бифенил не-тетразол ангиотензин II рецепторен антагонист, който се свързва селективно с AT1-рецептора.

Ангиотензин II играе главна роля в патофизиологията на хипертонията. Той е първично активният хормон на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и мощен вазоконстриктор.

Епросартан антагонизира действието на ангиотензин II върху кръвното налягане, бъбречния кръвоток и секрецията на алдостерон при хора. Контролът върху кръвното налягане се поддържа за 24 часов период без прояви на постурална хипотония или рефлексна тахикардия, след първата доза. Преустановяването на лечението с епросартан не води до така нареченият бърз ребаунд ефект по отношение на кръвното налягане.

Епросартан не компрометира бъбречните авторегулаторни механизми. При здрави възрастни мъже епросартан не е показал повишаване на средния бъбречен плазмен дебит.

Епросартан не потенцира ефектите, свързани с брадикинини (медирано от ACE инхибицията), например кашлицата.

### Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид е утвърден тиазиден диуретик. Тиазидите влияят върху бъбречните тубуларни механизми на електролитна реабсорбция, като директно повишават екскрецията на течност, натрий и хлориди. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на плазмения ренин, увеличава алдостероновата секреция, с последващо повишаване на калиевата и бикарбонатна загуба с урината и с понижаване на серумния калий. Изглежда, че антихипертензивното действие на хидрохлоротиазид се дължи на комбинирания механизми на диуретичния ефект и директното действие върху съдовете (намаляване на съдовото съпротивление).

### Теветен Плюс 600 mg/12,5 mg

При плацебо-контролирано, 8-седмично клинично проучване при 473 пациенти с есенциална хипертония е показано, че комбинацията на 600 mg епросартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид се понася добре и е ефикасна. Теветен Плюс намалява систоличното и диастоличното налягане до клинично-значима степен и статистически значимо е бил по-ефективен в сравнение с индивидуалните компоненти и плацебо, въпреки високия отговор при плацебо ( $p=0,08$  за сравнение на епросартан монотерапия и плацебо). Поносимостта е еднаква за епросартан/хидрохлоротиазид, епросартан и плацебо.

При друго клинично проучване пациенти с диастолично налягане между 98 и 114 mmHg, които не са лекувани с 3-седмично лечение с епросартан 600 mg, са били лекувани с епросартан/хидрохлоротиазид или епросартан 600 mg за 8 седмици. Комбинацията е довела до статистически значимо и клинично релевантно допълнително намаляване на систоличното и диастоличното налягане на пациенти, нереагиращи задоволително на монотерапия с епросартан. Поносимостта е еднакво задоволителна при комбинацията и монотерапията.

Само ограничени данни са на разположение при пациенти над 80 години.



Ефектът на комбинацията върху заболяемост и смъртност не е изследван. Епидемиологични проучвания са показали, че продължително лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова заболяемост и смъртност.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Епросартан

След перорално приложение, абсолютната бионаличност на епросартан е около 13%. Плазмените концентрации на епросартан достигат максимума си след 1 до 2 часа. Елиминационният полуживот на епросартан обичайно е 5 до 9 часа. Епросартан не акумулира значимо при продължителна употреба.

Свързването на епросартан с плазмените протеини е 98% и не се влияе от пола, възрастта, наличието на чернодробно заболяване или на леко до умерено бъбречно увреждане.

Обемът на разпределение на епросартан е 13 L. Общият плазмен клирънс е 130 mL/min. След перорално дозиране на маркиран с въглерод-14 [ $^{14}\text{C}$ ] епросартан, около 90% от радиоактивността се открива в изпражненията. Около 7% от радиоактивността се отделя с урината, като 80% от нея се дължи на Епросартан.

Двете стойности AUC (площта под кривата) и  $C_{\text{max}}$  (максималната концентрация) на епросартан са по-високи при хора в напреднала възраст (средно два пъти), но не се налага корекция на дозата.

AUC стойността за епросартан (но не  $C_{\text{max}}$ ) се повишават средно с около 40% при пациенти с чернодробно увреждане, но това не налага корекция на дозата.

В сравнение с хора с нормална бъбречна функция, средните стойности на AUC и на  $C_{\text{max}}$  са приблизително с 30% по-високи при пациенти с умерено увреждане на бъбреците (креатининов клирънс 30-59 mL/min) и приблизително с 50% по-високи при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 5-29 mL/min).

Показано е, че ин витро епросартан не потиска човешките цитохром Р450 изоензими CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E и 3A.

### Хидрохлоротиазид

След перорално приложение хидрохлоротиазид се резорбира относително бързо. При приложение на гладно следният полуживот на елиминиране е 5-15 часа.

Хидрохлоротиазид не се метаболизира, а бързо се отстранява чрез бъбреците. Най-малко 61% от пероралната доза се отстранява непроменена за по-малко от 24 часа.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не и през кръвно-мозъчната бариера и се отделя с кърмата.

### Теветен Плюс 600 mg/12,5 mg

Едновременното приложение на хидрохлоротиазид и епросартан няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката и на двата продукта.

Бионаличността на епросартан и хидрохлоротиазид не се влияе от храната, но абсорбцията се забавя. Максималните плазмени концентрации се достигат 4 часа след приемането за епросартан и 3 часа след приемането за хидрохлоротиазид.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Комбинацията епросартан/хидрохлоротиазид прилагана перорално в продължение на 3 месеца в дози до 300/9,4 mg/kg/ден на мишки и до 1000/3 mg/kg/ден на кучета, не е предизвикала токсичност и електрокардиографски изменения. По-високи дози хидрохлоротиазид предизвикват тубуларна дегенерация на бъбреците.



При нетоксични концентрации, съотношението 600: 12,5 епросартан/хидрохлоротиазид не индуцира генни мутации ин витро и хромозомни аберации ин витро и ин виво.

Доказано е, че при бременни зайци епросартан предизвиква майчина и фетална смъртност при доза 10 mg/kg дневно само в напреднала бременност. Хидрохлоротиазид при хора не усилва майчината и ембрио-феталната токсичност на епросартан.

Комбинацията, прилагана перорално в дози до 3/1 mg/kg дневно (епросартан/хидрохлоротиазид), не води до токсичност нито за майката, нито за развитието на плода.

С комбинацията епросартан/хидрохлоротиазид не са проведени изследвания за карциногенност.

При плъхове и мишки, на които е даван епросартан в дози съответно до 600 или 2000 mg/kg дневно в продължение на 2 години, не се наблюдава канцерогенност. Въпреки съмнителните данни за генотоксичност и канцерогенност на хидрохлоротиазид при някои експериментални модели, богатият опит с приложението му при хора не показва връзката между употребата му и увеличение на поява на неоплазми.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

#### Сърцевина на таблетките:

Лактоза монохидрат  
микрочестална целулоза  
прежелатинизирано нишесте (царевично)  
кросповидон  
магнезиев стеарат  
пречистена вода

#### Обвивка на таблетките:

поливинилов алкохол  
талк  
титаниев диоксид (E171)  
макрогол 3350  
железен оксид черен (E172)  
железен оксид жълт (E172).

### **6.2. Несъвместимости**

Няма.

### **6.3. Срок на годност**

3 години.

Да се съхранява в оригиналната опаковка!

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Без специални условия на съхранение.

### **6.5. Данни за опаковката**

Теветен Плюс 600 mg/12,5 mg по 14; 28 филмирани таблетки в бели блистери от PVC/PCTFE/Al и PVC или PVC/PVDC/Al

### **6.6. Препоръки при употреба**

Няма.



**7. Притежател на разрешението за употреба**  
Abbott Products GmbH  
Hans-Boeckler-Allee  
30173 Hannover  
Германия

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЗЛХМ**  
№ 20040339

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА  
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)**

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**  
Април 2012 г.

