

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eprosartan mesylate ισοδύναμη με 600 mg επροσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. Παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Αχυρόχροα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σε σχήμα κάψουλας.

Στη μια πλευρά του δισκίου υπάρχει η εκτύπωση «5147».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Ιδιοπαθής υπέρταση. Το TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση δεν ρυθμίζεται επαρκώς μόνο με επροσαρτάνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg μία φορά την ημέρα, που θα πρέπει να λαμβάνεται το πρωί. Η μετάβαση από τη μονοθεραπεία με επροσαρτάνη στον σταθερό συνδυασμό μπορεί να αξιολογηθεί μετά από 8 εβδομάδες από την σταθεροποίηση της αρτηριακής πίεσης. Το TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους, παρ' ότι διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες για τον πληθυσμό αυτόν.

Παιδιά

Επειδή η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορηγήσεως στα παιδιά δεν έχουν καθιερωθεί, δεν συνιστάται αγωγή με TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται η χρήση του TEVETEN PLUS σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, καθώς σε αυτή την ομάδα ασθενών υπάρχει επί του παρόντος περιορισμένη μόνον εμπειρία με την eprosartan mesylate. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία το TEVETEN PLUS αντενδείκνυται (βλ. Παραγράφους 4.3 και

4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min) δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δόσης. Το TEVETEN PLUS αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Ιστορικό υπερευαισθησίας στην επροσαρτάνη, σε παράγωγα σουλφοναμίδης (όπως η υδροχλωροθειαζίδη), ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. Παράγραφο 4.6).

Γαλουχία.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min)

Ανθεκτική σε θεραπεία υποκαλιαιμία ή υπερασβεστιαίμια.

Χολόσταση και αποφρακτικές διαταραχές των χοληφόρων.

Ανθεκτική στη θεραπεία υπονατρίαίμια.

Συμπτωματική υπερουριχαιμία / ουρική αρθρίτιδα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επροσαρτάνη

Νεφραγγειακή υπέρταση

Σε ασθενείς με αγγειακό τόνο και νεφρική λειτουργία που εξαρτάται κυρίως από τη δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, π.χ. σε ασθενείς με μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας και λειτουργικά μονήρη νεφρό, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά, διότι στους ασθενείς αυτούς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για σοβαρή υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια.

Υπερκαλιαιμία

Κατά τη διάρκεια αγωγής μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης μπορεί να σημειωθεί υπερκαλιαιμία, ειδικά όταν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία και / ή καρδιακή ανεπάρκεια. Συνιστάται προσοχή στη χορήγηση και τακτική παρακολούθηση του καλίου στον ορό και την οξεοβασική ισορροπία σε ασθενείς που κινδυνεύουν να αναπτύξουν υπερκαλιαιμία: ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, σακχαρώδη διαβήτη, συγχορήγηση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του καλίου στον ορό του αίματος (βλ. παράγραφο 4.5).

Στένωση της αορτικής και της μιτροειδούς βαλβίδας, αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως συμβαίνει και με άλλα αγγειοδιασταλτικά, οι ασθενείς με στένωση της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας ή με αποφρακτική υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό δεν αποκρίνονται επαρκώς σε αντιυπερτασικά που δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και, κατά συνέπεια, δεν συνιστάται αγωγή με TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg.

Γενικές πληροφορίες

Σε ασθενείς των οποίων ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτώνται κυρίως από τη δράση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (π.χ. ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υπάρχουσα νεφρική πάθηση συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας) η αγωγή με έναν αναστολέα-MEA ή έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης-II θα επηρεάσει το σύστημα αυτό με εκδήλωση οξείας υπότασης (οξέος υποτασικού επεισοδίου), ουραιμίας, oligουρίας και σπανίως οξείας νεφρικής ανεπάρκειας.

Όπως παρατηρήθηκε για όλους τους αναστολείς-MEA και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της Αγγειοτασίνης-II, η επροσαρτάνη είναι εμφανώς λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσεως σε άτομα της μαύρης φυλής σε σχέση με άτομα των άλλων φυλών.

Όπως συμβαίνει με όλους τους αντιυπερτασικούς παράγοντες, υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσεως σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Υδροχλωροθειαζίδη

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, συνιστάται τακτικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου, της κρεατινίνης και του ουρικού οξέος στον ορό. Σε ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία μπορεί να εκδηλωθεί ουραιμία σχετιζόμενη με την υδροχλωροθειαζίδη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Επειδή η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει ενδοηπατική χολόσταση πρέπει να χορηγείται με προσοχή μόνον σε ασθενείς με ελαφρά έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Μεταβολές στην ισορροπία υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση ηπατικού κώματος.-

Μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη και κατά συνέπεια μπορεί να απαιτήσει προσαρμογή της δόσης της αντιδιαβητικής αγωγής. Κατά τη διάρκεια της αγωγής με TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg μπορεί να εκδηλωθεί λανθάνων διαβήτης.

Σε δοσολογία 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης, ποσότητα που περιέχεται στο TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg, παρατηρήθηκαν μόνο ήπιες μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές (αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του ορού).

Σε ορισμένους ασθενείς η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει υπερουριχαιμία ή ουρική αρθρίτιδα.

Σε ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία μπορεί να εκδηλωθεί ουραιμία σχετιζόμενη με την υδροχλωροθειαζίδη.

Διαταραχή της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της ισορροπίας των υγρών ή

των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υπονατριαιμία, υπερασβεστιαίμια, υπομαγνησισαιμία και υποχλωραιμική αλκάλωση).

Όπως για κάθε ασθενή που λαμβάνει αγωγή με διουρητικά, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο περιοδικού καθορισμού των ηλεκτρολυτών του ορού.

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να μειώσουν την νεφρική απέκκριση ασβεστίου και προσωρινά να προκαλέσουν αύξηση του επιπέδου του ασβεστίου του ορού, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό διαταραχών στο μεταβολισμό του ασβεστίου. Η έκδηλη υπερασβεστιαίμια μπορεί να είναι το πρώτο σύμπτωμα ενός λανθάνοντα υπερπαραθυρεοειδισμού. Τα θειαζιδικά διουρητικά πρέπει να διακόπτονται πριν τον έλεγχο της παραθυρεοειδικής λειτουργίας. Τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν την απέκκριση μαγνησίου με τα ούρα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησισαιμία.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, αλλά είναι πιθανότερες σε ασθενείς με τέτοιο ιστορικό.

Τα θειαζιδικά διουρητικά είναι πιθανόν να επιδεινώσουν ή να ενεργοποιήσουν συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

Η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να οδηγήσει την δοκιμασία ανίχνευσης αναβολικών ουσιών σε (ψευδώς) θετικό αποτέλεσμα.

Συνδυασμός Επροσαρτάνης / Υδροχλωροθειαζίδης

Νεφρική δυσλειτουργία και μεταμόσχευση νεφρού

Το TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min - βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Δεν υπάρχει εμπειρία με το TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Λίθιο

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και θειαζίδης, η συγχορήγηση του TEVETEN PLUS με λίθιο δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg αντενδείκνυται σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Υπόταση

Συμπτωματική υπόταση μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με υπονατριαιμία ή υποογκαιμία, π.χ. ως αποτέλεσμα υψηλών δόσεων διουρητικών, δίαιτας με περιορισμό άλατος, διάρροιας ή εμέτου. Η υπονατριαιμία και/ή η υποογκαιμία πρέπει να αντιμετωπιστούν πριν την έναρξη αγωγής με TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας Lapp λακτάσης ή δυσσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται και με την επροσαρτάνη και την υδροχλωροθειαζίδα:

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση:

Λιθίου:

Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του λιθίου στον ορό και τοξικότητα κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και, σπάνια, με ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II. Επιπρόσθετα, η νεφρική κάθαρση του λιθίου μειώνεται από τις θειαζίδες και συνεπώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος τοξικότητας από το λίθιο. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση του TEVETEN PLUS σε συνδυασμό με λίθιο (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η χρήση του συνδυασμού αποδειχθεί απαραίτητη, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Χρήζει προσοχής η ταυτόχρονη χρήση:

Βακλοφαίνης:

Μπορεί να υπάρξει ενίσχυση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

Μη-στεροειδών αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ):

Τα ΜΣΑΦ [π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ (>3 g/ημέρα), αναστολείς COX-2 και μη-εκλεκτικά ΜΣΑΦ] μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση των θειαζιδικών διουρητικών και των ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II.

Σε κάποιους ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένους ασθενείς ή ηλικιωμένους ασθενείς με ελαττωμένη νεφρική λειτουργία) η συγχορήγηση ανταγωνιστών της αγγειοτασίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση, μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής - συνήθως αναστρέψιμης - οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Επομένως, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, κυρίως στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται επαρκώς και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας τόσο κατά την έναρξη της αγωγής του συνδυασμού όσο και περιοδικά στη συνέχεια της.

Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη η ταυτόχρονη χρήση:

Αμιφοστίνης:

Μπορεί να υπάρξει ενίσχυση του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

Άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων:

Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα του TEVETEN PLUS μπορεί να ενισχυθεί με ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Αλκοόλης, βαρβιτουρικών, ναρκωτικών ή αντικαταθλιπτικών:

Μπορεί να υπάρξει ενίσχυση της ορθοστατικής υπότασης.

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την επροσαρτάνη:

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου:

Με βάση την εμπειρία με χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, η ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου, υποκαταστάτων άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη, αναστολείς ΜΕΑ) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του καλίου στον ορό. Εάν πρόκειται να συνταγογραφηθούν σε συνδυασμό με TEVETEN PLUS και φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου, τότε συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με την υδροχλωροθειαζίδα:

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση:

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τα επίπεδα καλίου:

Η δράση της υδροχλωροθειαζίδης στην έκπλυση του καλίου μπορεί να ενισχυθεί με την συγχορήγηση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με απώλεια καλίου και υποκαλιαιμία (π.χ. άλλα καλιουρητικά διουρητικά, καθαρτικά, κορτικοστεροειδή, ACTH, αμφοτερικίνη, καρβενoxολόνη, πενικιλίνη G, παράγωγα του νατρίου ή του σαλικυλικού οξέος). Επομένως, δεν συνιστάται τέτοια συγχορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Χρήζει προσοχής η ταυτόχρονη χρήση:

Άλατα ασβεστίου:

Τα θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού, λόγω μειωμένης απέκκρισης. Αν πρέπει να συνταγογραφηθούν συμπληρώματα ασβεστίου, τότε πρέπει να προσαρμόζεται κατάλληλα η δοσολογία τους και να παρακολουθούνται τα επίπεδα του ασβεστίου του ορού.

-

Ρητίνες χολεστυραμίνη και κολεστιπόλη:

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης ελαττώνεται από την παρουσία ανιονικών ιοντοανταλλακτικών ρητίνων.

Καρδιακές γλυκοσίδες:

Η υποκαλιαιμία ή υπομαγνησαιμία που προκαλούνται από τη θειαζίδα, μπορεί να ευνοούν την εμφάνιση καρδιακής αρρυθμίας που προκαλείται από τη δακτυλίτιδα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου στον ορό:

Καθώς η υποκαλιαιμία αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), συνιστώνται περιοδικά έλεγχοι του καλίου στον ορό και ηλεκτροκαρδιογράφημα, όταν το TEVETEN PLUS χορηγείται μαζί με φάρμακα που επηρεάζονται από τις διαταραχές του καλίου στον ορό (π.χ. γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας και αντιαρρυθμικά) καθώς και με τα κάτωθι φάρμακα που επάγουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (τα οποία συμπεριλαμβάνουν κάποια αντιαρρυθμικά):

- Αντιαρρυθμικά τάξης Ia (π.χ. κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδα).
- Αντιαρρυθμικά τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη)

- Ορισμένα αντιψυχωσικά (π.χ. θειοριδαζίνη, χλωροπρομαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, τριφθοροπτεραζίνη, κυαμεμαζίνη, σουλπριρίδη, σουλτοπρίδη, αμισουλπρίδη, τιαπρίδη, πιμοζίδη, αλοπεριδόλη, δροπεριδόλη).

- Άλλα (π.χ. βεπριδίλη, σισαπρίδη, διφαιμανίλη, ερυθρομυκίνη IV, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, πενταμιδίνη, τερφεναδίνη, βινκαμίνη IV).

Μη-αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. τουβοκουραρίνη):

Η δράση των μη-αποπολωτικών μυοχαλαρωτικών των σκελετικών μυών μπορεί να ενισχυθεί από την υδροχλωροθειαζίδη.

Αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. ατροπίνη, βιπεριδένη):

Αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας των διουρητικών τύπου θειαζίδης με μείωση της γαστρεντερικής κινητικότητας και του ρυθμού των γαστρικών κενώσεων.

Αντιδιαβητικά φάρμακα (χορηγούμενων από του στόματος και ινσουλίνης):

Η αγωγή με θειαζίδη μπορεί να επηρεάσει την ανοχή στη γλυκόζη. Μπορεί να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος (βλ. παράγραφο 4.4)

Μετορμίνη:

Η μετορμίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή εξαιτίας του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης προκαλούμενη από πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που σχετίζεται με την υδροχλωροθειαζίδη.

β-αποκλειστές και διαζοξειδία:

Η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών και της διαζοξειδίας μπορεί να αυξηθεί από τη θειαζίδη.

Αμινών που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση (π.χ. νοραδρεναλίνη):

Η δράση των αμινών που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση μπορεί να ελαττωθεί.

Φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε αγωγή για την ουρική αρθρίτιδα (προβενεσίδη, σουλφινπυραζόνη και αλλοπουρινόλη):

Η προσαρμογή της δόσης των ουρικοζουρικών φαρμακευτικών προϊόντων ίσως να είναι απαραίτητη, καθώς η υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να αυξήσει το επίπεδο του ουρικού οξέος του ορού. Μπορεί να είναι αναγκαία, επίσης, η αύξηση της δόσης της προβενεσίδης ή της σουλφινπυραζόνης. Η συγχορήγηση ενός θειαζιδικού μπορεί να αυξήσει την συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

Αμανταδίνη:

Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν το κίνδυνο των ανεπιθυμητών ενεργειών που προκαλούνται από την αμανταδίνη.

Κυτταροτοξικές ουσίες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη και μεθοτρεξάτη):

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την νεφρική απέκκριση κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων και να ενισχύσουν τα μυελοκατασταλτικά αποτελέσματά τους.

Τετρακυκλίνες:

Ταυτόχρονη χορήγηση τετρακυκλινών και θειαζιδίων αυξάνει τον κίνδυνο αύξησης της ουρίας εξ' αιτίας της τετρακυκλίνης. Αυτή η αλληλεπίδραση πιθανώς δεν βρίσκει εφαρμογή στην δοξυκυκλίνη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Για προληπτικούς λόγους το TEVETEN PLUS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Η αλλαγή στην κατάλληλη εναλλακτική αγωγή θα πρέπει να λάβει χώρα πριν από μία προγραμματισμένη εγκυμοσύνη. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, το TEVETEN PLUS πρέπει να διακοπεί το ταχύτερο δυνατόν.

Δεν υπάρχει εμπειρία στη χρήση του TEVETEN PLUS από εγκύους. Από τις μελέτες σε πειραματόζωα με συνδυασμό επροσαρτάνης/υδροχλωροθειαζίδης δεν υπάρχουν ενδείξεις τερατογόνου επίδρασης. Ωστόσο, η επροσαρτάνη έχει επιδείξει εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χρήση TEVETEN PLUS αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3).

Κατά το δεύτερο και κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, οι φαρμακευτικές ουσίες που επενεργούν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης μπορεί να προκαλέσουν βλάβες (υπόταση, βλάβη της νεφρικής λειτουργίας, ολιγουρία ή/και ανουρία, μείωση του αμνιακού υγρού, κρανιακή υποπλασία, καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης) και να επιφέρουν το θάνατο σε έμβρυα και σε νεογνά. Επίσης, έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονικής υποπλασίας, δυσμορφιών του προσώπου και συσπάσεις των άκρων.

Οι θειαζίδες διαπερνούν τον φραγμό του πλακούντα και εμφανίζονται στο αίμα του ομφάλιου λώρου. Αυτές μπορεί να προκαλέσουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές στο έμβρυο και πιθανώς άλλες αντιδράσεις που έχουν σημειωθεί στους ενήλικες. Έχουν αναφερθεί περιστατικά θρομβοπενίας των νεογνών, όπως και περιστατικά ικτέρου των εμβρύων ή των νεογνών μετά από θεραπεία της μητέρας με θειαζίδες. Αν διαπιστωθεί κύηση κατά τη διάρκεια της αγωγής, το TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg πρέπει να διακοπεί το συντομότερο δυνατόν και, εφ' όσον - εν αγνοία - η αγωγή έχει χορηγηθεί επί μακρόν, να ελεγχθούν ηχογραφικά η κρανιακή και νεφρική λειτουργία του εμβρύου (βλ. παράγραφο 4.3).

Γαλουχία:

Δεν είναι γνωστό αν η επροσαρτάνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Σημαντικά επίπεδα επροσαρτάνης ανιχνεύτηκαν στο γάλα του επίμυος.

Η υδροχλωροθειαζίδη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Εξ' αιτίας της πιθανότητας εκδήλωσης ανεπιθύμητων δράσεων στο νεογνό που θηλάζει, το TEVETEN PLUS αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.3.) και πρέπει να ληφθεί απόφαση διακοπής είτε του θηλασμού είτε του φαρμάκου, λαμβάνοντας υπ' όψιν την σημασία της αγωγής για τη μητέρα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, αλλά με βάση τις φαρμακοδυναμικές του ιδιότητες το TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg είναι απίθανο να επηρεάζει την ικανότητα αυτή. Κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι περιστασιακά κατά τη διάρκεια της αντιυπερτασικής αγωγής μπορεί να εμφανιστεί ζάλη ή κόπωση.

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, σε 628 ασθενείς εκ των οποίων οι 268 έλαβαν επροσαρτάνη σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη, αναφέρθηκαν οι κάτωθι ανεπιθύμητες επιδράσεις με τις ακόλουθες συχνότητες: πολύ συχνές (>1/10): συχνές (>1/100, <1/10): όχι συχνές (>1/1.000, <1/100): σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000): πολύ σπάνιες (<1/10.000) συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: ανησυχία, αϋπνία, κατάθλιψη

Όχι συχνές: άγχος, νευρική κατάσταση

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: ζάλη, κεφαλαλγία, νευραλγία, παραισθησία, κόπωση.

Καρδιακές διαταραχές:

Όχι συχνές: αρρυθμία

Αγγειακές διαταραχές:

Πολύ σπάνιες: υπόταση, συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής υπότασης

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Συχνές: βρογχίτιδα.

Όχι συχνές: βήχας, επίσταξη, φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Συχνές: κοιλιακό άλγος.

Όχι συχνές: γαστρεντερίτιδα, ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Όχι συχνές: εξάνθημα

Πολύ σπάνιες: κνησμός

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Συχνές: οστεοαρθρίτιδα, οσφυαλγία

Όχι συχνές: αρθραλγία, αρθρίτιδα

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Συχνές: λευκωματινουρία, λοιμώξεις των ουροφόρων οδών.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: οίδημα περιφερικό, πυρεξία, ξηροστομία, υπερβολική εφίδρωση

Εργαστηριακά ευρήματα

Συχνές: αυξημένες τρανσαμινάσες ορού, υπερκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία, λευκοκυττάρωση

Επροσαρτάνη

Τα ακόλουθα ευρήματα παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας με επροσαρτάνη: Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο η συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που παρατηρήθηκαν κατά την αγωγή με επροσαρτάνη ήταν

συγκρίσιμη με εκείνη της αγωγής με εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικής φύσεως και οδήγησαν σε διακοπή της αγωγής λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο 4,1% των περιστατικών που βρισκόταν σε αγωγή με επροσαρτάνη έναντι 6,5% των περιστατικών που βρισκόταν σε αγωγή με εικονικό φάρμακο. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες το 1,2% των ασθενών που βρισκόταν σε αγωγή με επροσαρτάνη ανέφεραν δύσπνοια (0,6% για το εικονικό φάρμακο). Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στα επίπεδα καλίου του ορού στο 0,9% των ασθενών που ελάμβαναν επροσαρτάνη και στο 0,3% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Υπερτριγλυκεριδαιμία παρατηρήθηκε στο 1,2% των ασθενών που ελάμβαναν αγωγή επροσαρτάνης (0% για το εικονικό φάρμακο). Αναφέρθηκε συχνά θωρακικό άλγος και αίσθημα παλμών.

Σε σπάνιες περιπτώσεις αναφέρθηκε αύξηση του επιπέδου της ουρίας στον ορό κατά τη διάρκεια της αγωγής με επροσαρτάνη. Αυξήσεις των τιμών της ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σπάνια αλλά δεν θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με την αγωγή επροσαρτάνης. Κεφαλαλγία, ζάλη, ανησυχία και δερματικές επιδράσεις (εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση) αναφέρθηκαν σπάνια. Υπόταση, συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής, οίδημα προσώπου και/ή αγγειοοίδημα αναφέρθηκαν πολύ σπάνια.

Υδροχλωροθειαζίδη

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή αποκλειστικά με θειαζιδικά διουρητικά (συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης), κυρίως σε υψηλότερες δόσεις απ' ό,τι με το TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg: απώλεια όρεξης, ερεθισμός του στομάχου, ναυτία, έμετος, κοιλιακές κράμπες, διάρροια, δυσκοιλιότητα, ίκτερος (ενδοηπατική χολόσταση), παγκρεατίτιδα, υπνηλία, ζάλη, διαταραχές όρασης, παραισθησία, κεφαλαλγία, ανησυχία, διαταραχές ύπνου, υπόταση, συμπεριλαμβανομένης της ορθοστατικής, αρρυθμία, λευκοπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, υπεργλυκαιμία, υπερουριχαιμία, ουρική αρθρίτιδα, υπονατριαιμία, υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπερασβεστιαίμια, υπομαγνησισαιμία, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, νεφρική δυσλειτουργία, διάμεση νεφρίτιδα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονίτιδα, πνευμονικό οίδημα, φωτοευαισθησία, εξάνθημα, αγγειίτιδα, τοξική επιδερμική νέκρωση, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, μυϊκοί σπασμοί, αδυναμία, σεξουαλική δυσλειτουργία και/ή αλλαγές στη γενετήσια ορμή, πυρετός, αναφυλακτικές αντιδράσεις.

4.9 Υπερδοσολογία

Αναφορικά με την υπερδοσολογία του TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg στον άνθρωπο και την αντιμετώπιση της υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα. Η πιθανότερη εκδήλωση της υπερδοσολογίας θα ήταν η υπόταση.

Άλλα συμπτώματα πιθανώς να οφείλονται σε αφυδάτωση και έκπλυση των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριαιμία) και κατά πάσα πιθανότητα εμφανίζονται σαν ναυτία και υπνηλία. Η αντιμετώπιση θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Ανάλογα με το χρόνο, που παρήλθε από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να εφαρμοστούν πρόκληση εμέτου, πλύση στομάχου και/ή χορήγηση ενεργού άνθρακα. Σε περίπτωση υπότασης ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση, να του χορηγηθούν άλατα και να αναπληρωθεί ο όγκος αίματος. Η επροσαρτάνη δεν αποβάλλεται με αιμοκάθαρση. Ο βαθμός με τον οποίο η υδροχλωροθειαζίδη αποβάλλεται με αιμοκάθαρση δεν έχει εξακριβωθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εππροσαρτάνη και διουρητικά: Κωδικός κατά ATC: C09DA02

Εππροσαρτάνη

Η εππροσαρτάνη είναι ένας μη-πτεπτιδικός, δραστικός από το στόμα μη-διφαινυλικός μη-τετραζολικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, που συνδέεται εκλεκτικά με τον υποδοχέα AT₁.

Η αγγειοτασίνη II παίζει κύριο λόγο στη παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Είναι η πρωτεύουσα δραστική ορμόνη του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης και ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό.

Η εππροσαρτάνη ανταγωνίζεται τη δράση της αγγειοτασίνης II στην αρτηριακή πίεση, στην αιματική ροή του νεφρού και στην έκκριση αλδοστερόνης στον άνθρωπο. Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης διατηρείται επί 24ωρης βάσεως χωρίς φαινόμενα ορθοστατικής υπότασης πρώτης δόσεως ή αντανakλαστικής ταχυκαρδίας. Η διακοπή της αγωγής εππροσαρτάνης δεν οδηγεί σε φαινόμενο ταχείας ανάδρομης αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

Η εππροσαρτάνη δεν θίγει τους αυτορυθμιστικούς μηχανισμούς του νεφρού. Η έρευνα σε υγιείς άρρηνες ενήλικες έχει δείξει ότι η εππροσαρτάνη αυξάνει τη μέση αποτελεσματική νεφρική ροή πλάσματος.

Η εππροσαρτάνη δεν ενισχύει επιδράσεις σχετικές με τη βραδυκινίνη (μέσω της δράσης του MEA) π.χ. το βήχα.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η υδροχλωροθειαζίδη είναι ένα καθιερωμένο θειαζιδικό διουρητικό. Οι θειαζίδες επιδρούν στους μηχανισμούς επαναπορροφήσεως ηλεκτρολυτών των νεφρικών σωληναρίων, αυξάνοντας την απέκκριση υγρών, νατρίου και χλωρίου. Η διουρητική δράση της υδροχλωροθειαζίδης ελαττώνει τον όγκο του πλάσματος, αυξάνει τη δράση της ρενίνης πλάσματος και την απέκκριση αλδοστερόνης, και κατά συνέπεια αυξάνει το κάλιο των ούρων και την απώλεια διττανθρακικών και ελαττώνει το κάλιο του ορού. Η αντιυπερτασική δράση της υδροχλωροθειαζίδης φαίνεται να οφείλεται στο συνδυασμό των μηχανισμών διούρησης και αμέσου αγγειακής δραστηριότητας (μείωση της αντιστάσεως των αγγείων).

TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg

Κλινική μελέτη 8 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σε 473 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, έδειξε ότι ο συνδυασμός των 600 mg εππροσαρτάνης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης είναι καλά ανεκτός και αποτελεσματικός. Το TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg ελάττωσε τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε κλινικά σημαντικό βαθμό και η μείωση ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη αυτής καθενός από τα επιμέρους συστατικά και του εικονικού φαρμάκου, παρά την υψηλή ανταπόκριση στο εικονικό φάρμακο (p=0,008 σε σύγκριση με μονοθεραπεία εππροσαρτάνης και εικονικού φαρμάκου). Η ανοχή ήταν η ίδια και για το συνδυασμό εππροσαρτάνης /

υδροχλωροθειαζίδης 600 mg/12,5 mg, και για την επροσαρτάνη με εικονικό φάρμακο.

Σε άλλη κλινική μελέτη ασθενείς με διαστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 98 και 114 mmHg, που δεν αποκρίθηκαν επαρκώς στην μονοθεραπεία 3 εβδομάδων με επροσαρτάνη 600 mg, έλαβαν είτε συνδυασμό επροσαρτάνης / υδροχλωροθειαζίδης 600 mg/12,5 mg είτε μονοθεραπεία επροσαρτάνης 600 mg για 8 εβδομάδες. Σε ασθενείς χωρίς επαρκή απόκριση στην μονοθεραπεία επροσαρτάνης, ο συνδυασμός προκάλεσε στατιστικά σημαντική και κλινικά αξιολογήσιμη περαιτέρω μείωση στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Η ανοχή ήταν εξίσου ικανοποιητική και για το συνδυασμό και για την μονοθεραπεία.

Για ασθενείς άνω των 80 ετών είναι διαθέσιμα μόνον περιορισμένα δεδομένα.

Η επίδραση του συνδυασμού επροσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα δεν ερευνήθηκε. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η παρατεταμένη αγωγή με υδροχλωροθειαζίδη μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Επροσαρτάνη

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της επροσαρτάνης μετά την από του στόματος χορήγηση είναι περίπου 13%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις επροσαρτάνης στο πλάσμα παρατηρούνται σε 1-2 ώρες από τη χορήγηση της δόσης. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της επροσαρτάνης είναι τυπικά 5-9 ώρες. Κατά τη χρόνια χρήση επροσαρτάνης παρατηρείται μια περιορισμένης έκτασης άθροιση (14%). Η χορήγηση της επροσαρτάνης μαζί με τροφή επιβραδύνει την απορρόφηση αλλά δεν μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα.

Στο δοσολογικό εύρος από 100 έως 800 mg, η ελαφριά αύξηση στην έκθεση στην επροσαρτάνη είναι μικρότερη της αναλογούσας δόσης και κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται στις φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμακευτικού σκευάσματος.

Η σύνδεση της επροσαρτάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 98% και δεν επηρεάζεται από το φύλο, την ηλικία, την τυχόν ύπαρξη ηπατικής δυσλειτουργίας ή ελαφράς ως μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας. Σε έναν μικρό αριθμό ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία η σύνδεση (της επροσαρτάνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος) μειώνεται.

Ο όγκος κατανομής της επροσαρτάνης είναι περίπου 13 λίτρα. Η ολική κάθαρση του πλάσματος είναι περίπου 130 ml/min. Μετά την από του στόματος χορήγηση επροσαρτάνης σημασμένης με ^{14}C , περίπου το 90% της ραδιενέργειας ανιχνεύθηκε στα κόπρανα ενώ περίπου το 7% αποβλήθηκε με τα ούρα, του οποίου το 80% ήταν ραδιοσημασμένη επροσαρτάνη. Στους ηλικιωμένους οι τιμές AUC και μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) της επροσαρτάνης είναι και οι δύο υψηλότερες (κατά μέσο όρο διπλάσιες) αλλά δεν απαιτούν προσαρμογή της δόσης. Οι τιμές AUC (αλλά όχι της C_{max}) της επροσαρτάνης αυξάνονται κατά μέσο όρο κατά 40% σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία αλλά αυτό δεν καθιστά αναγκαία την προσαρμογή της δοσολογίας.

Σε σύγκριση με τα άτομα φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας, οι μέσες τιμές της AUC και της C_{max} ήταν περίπου 30% υψηλότερες σε ασθενείς με *μέτρια* νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-59 ml/min), και περίπου 50% υψηλότερες σε ασθενείς με

σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 5-29 ml/min). Δεν υπάρχει διαφορά στη φαρμακοκινητική της επροσαρτάνης μεταξύ ανδρών και γυναικών.

In vitro, έχει δειχθεί ότι η επροσαρτάνη δεν αναστέλλει τα ισοένζυμα CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E και 3A του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450.

Υδροχλωροθειαζίδη

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης μετά την από του στόματος χορήγηση είναι σχετικά ταχεία. Όταν χορηγείται σε κατάσταση νηστείας, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 5-15 ώρες. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν μεταβολίζεται και απεκκρίνεται ταχέως από τους νεφρούς. Τουλάχιστον το 61% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητη εντός 24 ωρών. Η υδροχλωροθειαζίδη διαπερνά τον πλακούντα αλλά όχι τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

TEVETEN PLUS 600 mg/12,5 mg

Η συγχορήγηση επροσαρτάνης και υδροχλωροθειαζίδης δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική οποιασδήποτε από τις δύο δραστικές ουσίες. Η βιοδιαθεσιμότητα της επροσαρτάνης και της υδροχλωροθειαζίδης δεν επηρεάζεται από την τροφή, αλλά η απορρόφησή τους καθυστερεί. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 4 ώρες για την επροσαρτάνη και μετά από 3 ώρες για την υδροχλωροθειαζίδη.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η δυνητική τοξικότητα του συνδυασμού επροσαρτάνης / υδροχλωροθειαζίδης μετά από του στόματος χορήγηση ερευνηθήκε σε μελέτες διάρκειας έως και 3 μήνες με επίμυες και σκύλους. Δεν προέκυψαν ευρήματα που θα μπορούσαν να αποκλείσουν τη χρήση θεραπευτικών δόσεων στον άνθρωπο.

Όργανο-στόχος για την τοξικολογία προσδιορίστηκε ο νεφρός. Ο συνδυασμός επροσαρτάνης / υδροχλωροθειαζίδης προκάλεσε αλλαγές της νεφρικής λειτουργίας (αύξηση στην ουρία και την κρεατινίνη του ορού). Επιπροσθέτως, σε ποντικούς και σκύλους, παρατηρήθηκε σε υψηλότερες δόσεις πρόκληση εκφύλισης και ανανέωσης των νεφρικών σωληναρίων, πιθανώς λόγω της μεταβολής της αιμοδυναμικής του νεφρού (εξαιτίας της υπότασης μειώνεται η νεφρική ροή και οδηγεί σε υποξεία των νεφρικών σωληναρίων και εκφυλισμό των κυττάρων τους).

Επιπροσθέτως, ο συνδυασμός προκάλεσε υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων, μειώσεις στις φυσιολογικές παραμέτρους των ερυθροκυττάρων και μείωση στο βάρος της καρδιάς. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται να οφείλονται στις φαρμακολογικές επιδράσεις των υψηλών δόσεων επροσαρτάνης που επίσης εμφανίζονται και με τους αναστολείς-MEA. Η σημασία αυτών των ευρημάτων σε σχέση με τη χρήση σε θεραπευτικές δόσεις του συνδυασμού επροσαρτάνης / υδροχλωροθειαζίδης στον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Από τα ευρήματα in vitro και in vivo μελετών με επροσαρτάνη, υδροχλωροθειαζίδη και το συνδυασμό τους, δεν προέκυψε σχετικό γονοτοξικό δυναμικό.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες καρκινογένεσης για το συνδυασμό εππροσαρτάνης / υδροχλωροθειαζίδης. Δεν παρατηρήθηκε καρκινογένεση σε επίμους και ποντικούς, στους οποίους χορηγήθηκε επί 2 έτη εππροσαρτάνη μέχρι και 600 ή 2000 mg/kg την ημέρα αντίστοιχα. Η εκτεταμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη στον άνθρωπο δεν έχει δείξει συσχέτιση της χρήσης της με αύξηση των νεοπλασμάτων.

Δεδομένα από κουνέλια σε εγκυμοσύνη έδειξαν ότι η εππροσαρτάνη στα 10 mg/kg την ημέρα προκαλεί θνησιμότητα της μητέρας και του κυήματος μόνον σε προχωρημένη εγκυμοσύνη. Η υδροχλωροθειαζίδη δεν ενισχύει την τοξικότητα της εππροσαρτάνης για τη μητέρα και το κύημα-έμβρυο. Η από του στόματος χορήγηση του συνδυασμού εππροσαρτάνης / υδροχλωροθειαζίδης σε δόσεις μέχρι και 3/1 mg/kg ημερησίως αντίστοιχα (εππροσαρτάνη / υδροχλωροθειαζίδη) δεν είχε ως αποτέλεσμα τοξικές επιδράσεις στην ανάπτυξη ούτε της μητέρας ούτε του κυήματος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Πυρήνας του δισκίου:
Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Pregelatinised starch (από αραβόσιτο)
Crospovidone
Magnesium stearate.
Purified water

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο:
Polyvinyl alcohol
Talc
Titanium dioxide (E 171)
Macrogol 3350
Iron oxide yellow (E 172)
Iron oxide black (E 172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκές κυψέλες (blisters) από φύλλα PVC/PCTFE/Aluminium

Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αμοιβαία/αποκεντρωμένη συσκευασία

Συσκευασίες blisters: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
280 (10 x 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Δείγμα : 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Συσκευασίες που θα κυκλοφορήσουν στην ελληνική αγορά

Συσκευασίες blisters: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abbott Laboratories (Ελλάς) ΑΒΕΕ,
Λεωφ. Βουλιαγμένης 512,
17456 Άλιμος Αττικής
Τηλ. 210. 9985.222

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

41060/24-6-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

69771/8-12-2004 & 41060/24-6-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ιανουάριος 2011