# Теветен Плюс




## Код АТХ:

- C09DA02

## Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Гидрохлоротиазид
- Эпросартан

## Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

## Форма выпуска:

***Таблетки, покрытые пленочной оболочкой*** желто-коричневого цвета, овальной формы, двояковыпуклые, с гравировкой "5147" на одной стороне; на изломе таблетки белого цвета.

| | **1 таб.** |
|---|---|
| эпросартана мезилат | 735.8 мг, |
| что соответствует содержанию эпросартана | 600 мг |
| гидрохлоротиазид | 12.5 мг |

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая - 43.3 мг, лактозы моногидрат - 43.3 мг, крахмал кукурузный прежелатинизированный - 43.3 мг, кросповидон - 38.5 мг, магния стеарат - 7.2 мг, вода очищенная - 50.9 мг.

*Состав пленочной оболочки:* Opadry II Butterscotch 85F27320 - 39 мг (поливиниловый спирт - 15.60 мг, макрогол 3350 - 7.88 мг, тальк - 5.77 мг, титана диоксид (E171) - 9.41 мг, железа оксид желтый (E172) - 0.33 мг, железа оксид черный (E172) - 0.004 мг).

14 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
14 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

## Фармакотерапевтическая группа:

- Интермедианты
- Органотропные средства

## Фармакологические свойства:

***Фармакодинамика***

Комбинированное гипотензивное средство (антагонист рецепторов ангиотензина II + диуретик).

**Эпросартан**

Антагонист рецепторов ангиотензина II, избирательно действует на $AT_1$-рецепторы, расположенные в сосудах, сердце, почках и коре надпочечников, образует с ними прочную связь с последующей медленной диссоциацией.

Предупреждает развитие или ослабляет эффекты ангиотензина II, угнетает активность РААС. Оказывает вазодилатирующее, гипотензивное и опосредованное диуретическое действие.

Уменьшает артериальную вазоконстрикцию, ОПСС, давление в малом круге кровообращения, реабсорбцию воды и натрия в проксимальном сегменте почечных канальцев, секрецию альдостерона. При длительном применении подавляет пролиферативное влияние ангиотензина II на клетки гладких мышц сосудов и миокарда.

Антигипертензивное действие после приема однократной дозы внутрь развивается в течение 24 ч, а стабильный терапевтический эффект развивается при регулярном приеме внутрь через 2-3 недели без влияния на ЧСС.

Не вызывает развитие ортостатической гипотензии в ответ на прием первой дозы препарата.

Увеличивает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, уменьшает выведение альбуминов (нефропротекторное действие), при сохранении почечной саморегуляции вне зависимости от степени выраженности почечной недостаточности.

Не оказывает влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмен.

При прекращении лечения не вызывает синдрома отмены.

Реже, чем ингибиторы АПФ, вызывает возникновение эффектов, связанных с активностью брадикинина (в т.ч. сухого упорного кашля).

Были проведены два крупных рандомизированных контролируемых исследования ONTARGET (исследование, продолжающееся до достижения конечного результата, по изучению действия телмисартана в отдельности и совместно с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (исследование диабетической нефропатии, проводимое Министерством по делам ветеранов), в которых изучалось совместное применение ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания, или сахарный диабет 2 типа с признаками повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не выявили существенного благоприятного воздействия на функции почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертность, в то же время был отмечен повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. С учетом аналогичных фармакодинамических характеристик эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

В связи с этим не рекомендуется совместное применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Кроме того, было проведено исследование ALTITUDE (изучение действия алискирена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, где в качестве конечных точек принимались изменения функции сердечно-сосудистой системы и почек), в котором проверялись преимущества добавления алискирена к стандартной терапии (ингибитора АПФ или антагониста рецепторов ангиотензина II) у пациентов с диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или заболеваниями обоих видов. Исследование было преждевременно завершено из-за повышенного риска неблагоприятных результатов. Летальный исход сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт гораздо чаще отмечались в группе терапии с добавлением алискирена, чем в группе плацебо, кроме того, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек) чаще отмечались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Совместное применение алискирена с ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II противопоказано пациентам с сахарным диабетом 2 типа или почечной недостаточностью (КК менее 60 мл/мин).

**Гидрохлоротиазид**

Является тиазидным диуретиком. Тиазиды воздействуют на механизмы реабсорбции электролитов в почечном канальце, повышая объем выделения жидкости, натрия и хлора.

Благодаря диуретическому действию гидрохлоротиазида, уменьшается объем плазмы, повышается активность

ренина в плазме крови, усиливается секреция альдостерона, что обуславливает повышенное выведение калия и гидрокарбонатов с мочой и снижение концентрации калия в сыворотке крови. Механизм гипотензивного действия гидрохлоротиазида - комбинированный диуретический и вазодилатирующий эффект.

**Теветен плюс**

У пациентов с повышенным систолическим АД эпросартан обеспечивает статистически значимое его снижение. Добавление к разовой суточной дозе (600 мг или 1200 мг) эпросартана 12.5 мг гидрохлоротиазида обеспечивает дополнительное статистически значимое снижение систолического АД по сравнению с суточным приемом только эпросартана.

Комбинированный прием эпросартана с гидрохлоротиазидом уменьшает потерю калия, связанную с диуретическим эффектом гидрохлоротиазида. Диуретическое действие препарата Теветен плюс развивается в течение первых 2 ч, а достигает максимума - через 4 ч после приема внутрь.

Стабильный антигипертензивный эффект развивается, как правило, через 2-3 недели лечения.

***Фармакокинетика***

**Эпросартан**

*Всасывание*

При приеме внутрь абсолютная биодоступность составляет около 13%. $C_{max}$ эпросартана определяется через 1-2 ч после приема внутрь.

*Распределение*

Связывание эпросартана с белками плазмы крови высокое (98%) и сохраняется постоянным после достижения терапевтической концентрации в плазме крови.

$V_d$ эпросартана составляет 13 л. Эпросартан практически не кумулирует.

*Выведение*

$T_{1/2}$ составляет обычно 5-9 ч. Общий клиренс эпросартана - 130 мл/мин. При приеме внутрь выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (90%), почками (7%). Незначительная часть (менее 2%) выводится почками в виде глюкуронидов.

*Фармакокинетика в особых клинических случаях*

Степень связывания эпросартана с белками плазмы крови не зависит от пола, возраста, функции печени и не изменяется при незначительно выраженной или умеренной почечной недостаточности, но может снижаться при тяжелой почечной недостаточности.

У пожилых пациентов значения $C_{max}$ и AUC возрастают, в среднем, в 2 раза, что однако не требует коррекции режима дозирования.

При печеночной недостаточности значения AUC возрастают в среднем почти на 40%, что не требует коррекции режима дозирования.

При применении эпросартана у пациентов с умеренной ХПН (КК от 30 до 59 мл/мин) значения AUC и $C_{max}$ выше на 30%, а с тяжелой ХПН (КК от 5 до 29 мл/мин) - выше на 50% по сравнению со здоровыми добровольцами.

Фармакокинетика эпросартана не отличается у пациентов мужского и женского пола.

**Гидрохлоротиазид**

Гидрохлоротиазид не проникает через ГЭБ, но проникает через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Не метаболизируется. Быстро выводится почками. После приема внутрь не менее 61% дозы выводится в неизмененном виде в течение 24 ч.

**Теветен плюс**

Одновременный прием эпросартана и гидрохлоротиазида и с клинической точки зрения не оказывает значимого воздействия на фармакокинетику обоих компонентов.

Прием пищи не влияет на биодоступность эпросартана и гидрохлоротиазида, но задерживает их абсорбцию. $C_{max}$ в плазме крови достигаются через 4 ч после приема эпросартана и через 3 ч после приема гидрохлоротиазида внутрь.

## Показания к применению:

— артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами).

## Относится к болезням:

- Артериальная гипертензия
- Гипертензия
- Гипотензия

## Противопоказания:

— тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин);

— тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);

— холестаз и непроходимость желчевыводящих путей;

— гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или тяжелый стеноз артерии единственной функционирующей почки;

— устойчивая к лечению гипокалиемия или гиперкальциемия;

— рефрактерная гипонатриемия;

— симптоматическая гиперурикемия или подагра;

— одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин);

— редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром недостаточности всасывания глюкозы-галактозы (т.к. препарат содержит лактозу);

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— повышенная чувствительность эпросартану, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфаниламида и другим компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять препарат при тяжелой хронической сердечной недостаточности (IV функциональный класс по классификации NYHA), двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки, снижении ОЦК, нарушении водно-электролитного баланса крови (вследствие приема больших доз диуретиков, многократной рвоты, длительной диареи, бессолевой диеты), легкой или умеренной печеночной недостаточности (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью без явлений холестаза в анамнезе), сахарном диабете, стенозе аортального и митрального клапанов или гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, первичном гиперальдостеронизме, ИБС (опыт применения ограничен), острой миопатии, вторичной закрытоугольной глаукоме, системной красной волчанке.

## Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь по 1 таб./сут утром, независимо от приема пищи.

Коррекции дозы препарата Теветен плюс у **пациентов пожилого возраста**, **пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени**, а также у **пациентов с нарушением функции почек (КК > 30 мл/мин)** не требуется.

## Побочное действие:

Наиболее часто у пациентов, получавших лечение комбинацией эпросартан+гидрохлоротиазид, наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции как головная боль и неспецифические нарушения со стороны ЖКТ, проявившиеся приблизительно у 11% и 8% пациентов (в сравнении с 14% и 8% получавших плацебо) соответственно.

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы побочных эффектов: очень часто (≥1/10);

часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Нежелательные лекарственные реакции, возникшие в ходе проведения плацебо- контролируемых клинических исследований или описанные в научной литературе, представлены ниже. Побочные реакции в каждой категории частоты возникновения перечислены с учетом данных по эпросартану, комбинации эпросартан+гидрохлоротиазид, а также по гидрохлоротиазиду, применяемому в монотерапии.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто - лейкопения; очень редко - гемолитическая анемия*; частота неизвестна - агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия.

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - реакции гиперчувствительности; частота неизвестна - анафилактические реакции.

*Со стороны обмена веществ и питания:* часто - гипергликемия; нечасто - гиперурикемия, обострение течения подагры, гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гиперхолестеринемия; частота неизвестна - гиперкальциемия, гипомагниемия, гипертриглицеридемия, анорексия.

*Со стороны психики:* нечасто - депрессия, тревога, бессонница, нервозность, нарушения либидо; частота неизвестна - беспокойство.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль**, часто - головокружение, парестезия.

*Со стороны органа зрения:* частота неизвестна - острая миопия, вторичная закрытоугольная глаукома*.

*Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто - вертиго**.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; частота неизвестна - некротизирующий ангиит.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - ринит; редко - респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и некардиогенный отек легких).

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - неспецифические нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея); нечасто - запор**; редко - панкреатит*.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:* частота неизвестна - желтуха, в т.ч. внутрипеченочная холестатическая желтуха.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - аллергические кожные реакции (кожная сыпь, зуд); нечасто - ангионевротический отек; частота неизвестна - токсический эпидермальный некролиз, реакции фоточувствительности.

*Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:* нечасто - мышечные спазмы**; частота неизвестна - системная красная волчанка.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* частота неизвестна - интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек у пациентов в группе риска (стеноз почечных артерий), глюкозурия.

*Со стороны половых органов:* нечасто - сексуальная дисфункция.

*Общие расстройства:* часто - астения; нечасто - гипертермия.

* - частота возникновения с учетом данных из научной литературы по гидрохлоротиазиду

** - частота сопоставима с плацебо.

## Передозировка:

Данные по передозировке у людей ограничены. В ходе постмаркетинговых исследований поступали отдельные сообщения о приеме доз эпросартана до 12 000 мг. Несмотря на то, что у большинства пациентов симптомы не наблюдались, необходимо отметить, что у одного пациента после применения эпросартана в дозе 12 000 мг возник сосудистый коллапс. Пациент полностью выздоровел. Для комбинации эпросартан+гидрохлоротиазид максимальная принятая доза составила 3600 мг эпросартана/75 мг гидрохлоротиазида. В этом случае прием был осуществлен с целью суицида.

Передозировка, скорее всего, вызовет выраженное снижение АД. Другие *симптомы* могут быть связаны со снижением ОЦК и потерей электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия), и, наиболее вероятно, проявятся как тошнота и сонливость.

*Лечение* должно быть симптоматическим и поддерживающим. В зависимости от времени приема препарата внутрь,

необходима провокация рвоты, промывание желудка, и/или применение активированного угля. При выраженном снижении АД, пациента необходимо уложить на спину, приподнять ноги и провести мероприятия по восстановлению ОЦК.

Эпросартан не удаляется с помощью гемодиализа. Степень выведения гидрохлоротиазида с помощью гемодиализа не установлена.

## Применение при беременности и кормлении грудью:

*Беременность*

**Теветен плюс** противопоказан к применению при беременности.

**Эпросартан**

Результаты эпидемиологических исследований, касающихся риска развития тератогенных эффектов при применении ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности, не позволяют сделать однозначных выводов, однако небольшое повышение риска исключить нельзя. В то время, как данные контролируемых эпидемиологических исследований в отношении риска применения антагонистов рецепторов ангиотензина II отсутствуют, подобный риск может существовать для данного класса препаратов. За исключением случаев, когда продолжение терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II рассматривается как необходимое, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на прием разрешенных гипотензивных средств, обладающих установленными характеристиками безопасности для применения при беременности. Терапия эпросартаном должна быть прекращена немедленно после диагностирования беременности, и в случае необходимости должна быть начата альтернативная терапия.

Известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности токсична для плода (ухудшение функции почек, маловодие, задержка оссификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если лечение эпросартаном необходимо во II триместре беременности, рекомендуется проводить ультразвуковой контроль функции почек и контроль состояния черепа у плода.

Новорожденные, матери которых принимали эпросартан, должны тщательно наблюдаться на предмет выявления артериальной гипотензии.

**Гидрохлоротиазид**

Опыт применения гидрохлоротиазида при беременности, в частности, в I триместре, ограничен.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Принимая во внимание механизм действия гидрохлоротиазида, применение этого препарата во II и III триместрах беременности может привести к нарушению фетоплацентарной перфузии и развитию патологических эффектов у новорожденного и плода, таких, как желтуха, электролитные нарушения и тромбоцитопения. Не следует применять гидрохлоротиазид при гестационных отеках, артериальной гипертензии у беременных или преэклампсии, в связи с риском снижения объема плазмы крови и развития гипоперфузии плаценты и отсутствием каких-либо положительных эффектов в отношении течения заболевания.

Гидрохлоротиазид не следует применять при эссенциальной гипертензии у беременных, за исключением редких ситуаций, когда не существует терапевтических альтернатив.

*Период грудного вскармливания*

**Эпросартан**

В связи с отсутствием информации, касающейся применения в период грудного вскармливания, применение препарата Теветен плюс не рекомендуется, предпочтительным является назначение гипотензивных средств с хорошо установленным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденных или преждевременно родившихся детей.

**Гидрохлоротиазид**

Гидрохлоротиазид выделяется с грудным молоком в небольших количествах. В высоких дозах тиазиды повышают диурез, что может уменьшить выработку грудного молока. Применение препарата Теветен плюс в период грудного вскармливания противопоказано.

*Фертилъность*

Клинические данные о влиянии на репродуктивную функцию отсутствуют. Данные доклинических исследований эпросартана не подтверждают какие-либо воздействия на фертильность самцов и самок. Отсутствуют данные доклинических исследований о возможном влиянии гидрохлоротиазида на фертильность.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

**Гидрохлоротиазид + Эпросартан**

*Препараты лития*

Обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и повышение токсичности было отмечено при совместном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и, в редких случаях, с антагонистами рецепторов ангиотензина II. Кроме того, тиазиды снижают почечный клиренс лития и следовательно могут повысить риск возникновения его токсического действия. В связи с этим, совместное применение препарата Теветен плюс с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости назначения данной комбинации, необходим регулярный контроль содержания лития в сыворотке крови.

*Баклофен*

Возможно усиление антигипертензивного действия.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*

Как и при применении ингибиторов АПФ, совместное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП может увеличить риск развития нарушений функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности и повышение содержание калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже имеющейся сниженной функцией почек. Такие комбинации следует применять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости и контролировать функцию почек после начала и периодически после окончания комбинированной терапии.

Совместное применение лозартана с индометацином (НПВП) приводило к снижению эффективности антагониста рецепторов ангиотензина II, наличие класс специфического эффекта не может быть исключено.

*Амифостин*

Возможно усиление антигипертензивного действия.

*Другие гипотензивные препараты*

Антигипертензивный эффект препарата Теветен плюс может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными средствами.

*Этанол, барбитураты, средства для наркоза или антидепрессанты*

Возможно возникновение ортостатической гипотензии.

**Эпросартан**

Эпросартан не ингибирует изоферменты CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E и 3A системы цитохрома P450 in vitro.

*Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия*

Исходя из опыта применения других лекарственных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, совместное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, и иных лекарственных препаратов, повышающих содержание калия в сыворотке крови (например, гепарина, ингибиторов АПФ), может привести к увеличению содержание калия в сыворотке крови. Если лекарственные препараты, влияющие на содержание калия, назначаются в комбинации с данным препаратом, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

*Двойная блокада РААС*

Данные клинического исследования показали, что двойная блокада РААС посредством совместного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с повышенной частотой нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с отдельным применением средств, действующих на РААС.

**Гидрохлоротиазид**

*Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия*

Гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида может усиливаться при одновременном назначении других лекарственных препаратов, приводящих к выведению калия и гипокалиемии (например, другие калийнесберегающие диуретики, слабительные средства, кортикостероиды, глицирризиновая кислота (содержащаяся в корне солодки), адренокортикотропный гормон, амфотерицин B (для в/в введения), карбеноксолон, пенициллин G (натриевая соль)

или производные салициловой кислоты). В связи с этим применение данной комбинации не рекомендуется.

*Соли кальция и витамин D*

Тиазидные диуретики могут повышать содержание кальция в сыворотке крови вследствие уменьшения его экскреции. При необходимости применения препаратов кальция или кальцийсберегающих лекарственных препаратов (например, витамина D), необходимо контролировать содержание кальция в сыворотке крови и соответствующим образом корректировать его дозу.

*Смолы колестирамин и колестипол*

Абсорбция гидрохлоротиазида снижается при одновременном применении анионообменных смол, например, колестирамина или колестипола.

Раздельный прием гидрохлоротиазида и смолы может свести к минимуму их лекарственное взаимодействие, т.е. принимать гидрохлоротиазид рекомендуется не менее чем за 4 ч до или через 4-6 ч после приема смол.

*Сердечные гликозиды*

Гипокалиемия или гипомагниемия, вызванная тиазидными диуретиками, способствует развитию аритмии.

*Лекарственные препараты, зависящие от изменения содержания калия*

Рекомендуется периодически контролировать содержание калия в сыворотке крови и ЭКГ в случае одновременного применения препарата с лекарственными препаратами, эффективность которых изменяется под влиянием отклонений содержания калия в сыворотке крови (например, сердечные гликозиды и антиаритмические препараты), и со следующими препаратами (в т.ч. антиаритмическими препаратами), вызывающими полиморфную желудочковую тахикардию типа "пируэт" (желудочковая тахикардия); при этом гипокалиемия является фактором риска, предрасполагающим к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа "пируэт" (желудочковой тахикардии):

— антиаритмические препараты IA класса (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);

— антиаритмические препараты III класса (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид) и соталол;

— некоторые нейролептики (например, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);

— другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, пентамидин, терфенадин, винкамин в/в).

*Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)*

Гидрохлоротиазид может усилить эффект недеполяризующих миорелаксантов.

*Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден)*

Повышение биодоступности тиазидных диуретиков посредством уменьшения моторики ЖКТ и скорости опорожнения желудка.

*Препараты для лечения сахарного диабета (гипогликемические препараты и инсулин)*

Применение тиазида может влиять на толерантность к глюкозе, что может потребовать коррекции дозы гипогликемических средств.

*Метформин*

Метформин следует применять с осторожностью в связи с риском развития молочнокислого ацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности под действием гидрохлоротиазида.

*Бета-адреноблокаторы и диазоксид*

Тиазиды могут усиливать гипергликемический эффект бета-адреноблокаторов и диазоксида.

*Прессорные амины (например, норэпинефрин)*

Возможно снижение эффекта прессорных аминов.

*Противоподагрические препараты (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)*

Необходима коррекция доз противоподагрических препаратов, поскольку гидрохлоротиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови.

Может потребоваться повышение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Совместное применение с тиазидными диуретиками может повысить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

*Амантадин*

Тиазиды могут повысить риск развития нежелательных реакций, вызываемых амантадином.

*Цитостатические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)*

Тиазиды могут снижать выведение цитостатических препаратов почками и усиливать их миелосупрессивное действие.

*Тетрациклины*

При совместном применении тетрациклинов и тиазидов увеличивается риск повышения уровня последних в моче, вызываемый тетрациклином. Данное взаимодействие, по всей вероятности, не распространяется на доксициклин.

*Препараты, снижающие содержание натрия в сыворотке крови*

При совместном применении с антидепрессантами, нейролептиками и противоэпилептическими препаратами гипонатриемическое действие гидрохлоротиазида может усиливаться. При длительном применении данных препаратов рекомендуется соблюдать осторожность.

## Особые указания и меры предосторожности:

*Пациенты с риском нарушения функции почек*

У пациентов, функция почек которых зависит от активности РААС (например, при тяжелой хронической сердечной недостаточности IV функционального класса по классификации NYHA) во время лечения ингибиторами АПФ может развиться олигурия и/или прогрессирующая азотемия, и, в редких случаях, острая почечная недостаточность. Эти явления наиболее вероятны у пациентов, одновременно принимающих диуретики. В связи с недостаточным опытом применения антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, нельзя исключить нарушения почечной функции на фоне применения препарата Теветен плюс, вследствие подавления активности РААС. В связи с наличием повышенного риска развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов, функцию почек следует тщательно контролировать.

*Пациенты с нарушениями функции почек*

Перед назначением препарата Теветен плюс пациентам с почечной недостаточностью и, периодически, в процессе лечения следует контролировать функцию почек, содержание калия и мочевой кислоты в сыворотке крови. Если в этот период наблюдается ухудшение почечной функции, лечение препаратом Теветен плюс следует прекратить.

У пациентов с нарушениями почечной функции может наблюдаться гидрохлоротиазид-ассоциированная азотемия.

Опыт применения препарата у пациентов, перенесших трансплантацию почек, отсутствует.

*Пациенты с нарушениями функции печени*

Эпросартан должен применяться с осторожностью для лечения пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью ввиду ограниченного клинического опыта применения препарата у таких пациентов.

В связи с возможностью развития внутрипеченочного холестаза, гидрохлоротиазид должен применяться с осторожностью для лечения легкой и умеренной печеночной недостаточности.

Изменения водно-электролитного баланса могут вызвать печеночную кому.

*Метаболические и эндокринные нарушения*

Гидрохлоротиазид может снижать толерантность к глюкозе, что может потребовать коррекции дозы гипогликемических средств и инсулина. Латентнопротекающий сахарный диабет может манифестировать в процессе лечения препаратом Теветен плюс. При дозе 12.5 мг гидрохлоротиазида, содержащейся в препарате Теветен плюс, до настоящего времени наблюдались только легкие метаболические и эндокринные нежелательные эффекты (повышение концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови).

*Нарушения водно-электролитного баланса*

Применение гидрохлоротиазида может привести к нарушению водно-электролитного баланса крови (гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гипомагниемия и гипохлоремический алкалоз).

Всем пациентам, проходящим курс лечения диуретиками, включая гидрохлоротиазид, необходимо периодически контролировать содержание электролитов в сыворотке крови.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия или заменители соли, содержащие калий, следует применять вместе с препаратом Теветен плюс с осторожностью.

*Симптоматическая артериальная гипотензия*

При выраженной гипонатриемии или снижении ОЦК (например, в период лечения большими дозами диуретиков, многократной рвоте, длительной диарее, бессолевой и малосолевой диете), прием препарата Теветен плюс может вызывать резкое снижение АД. Необходима коррекция гипонатриемии и/или ОЦК и, если возможно, отмена диуретиков до начала лечения препаратом Теветен плюс.

*Острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома*

Гидрохлоротиазид, являясь сульфонамидом, может вызывать идиосинкратическую реакцию, выражающуюся в острой преходящей миопии и приступе острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы, включающие в себя резкое снижение остроты зрения или боль в глазу, обычно развиваются в течение от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препарата. Отсутствие лечения при острой закрытоугольной глаукоме может привести к необратимой потере зрения. Первичное лечение заключается в как можно более быстрой отмене гидрохлоротиазида. Может потребоваться срочное медикаментозное или хирургическое лечение в случае, если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторами риска развития приступа острой закрытоугольной глаукомы могут служить наличие аллергических реакций на сульфаниламид или пенициллин в анамнезе.

*Первичный гиперальдостеронизм*

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом применение гипотензивных средств, ингибирующих РААС, обычно неэффективно. В связи с этим применение препарата Теветен плюс данной группой пациентов не рекомендуется.

*Стеноз аортального и митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия*

Как и при применении других вазодилататоров, при назначении препарата пациентам со стенозом аортального или митрального клапана либо с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией требуется осторожность.

*Другие предостережения и меры предосторожности*

Реакции гиперчувствительности к гидрохлоротиазиду наиболее вероятны для пациентов с аллергией в анамнезе, в т.ч. с повышенной чувствительностью к производным сульфаниламида.

Имеются сообщения о развитии обострений или активации системной красной волчанки на фоне приема тиазидных диуретиков.

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении теста на допинг-контроль.

*Двойная блокада РААС*

Совместное применение ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и нарушений функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с отдельным применением средств, действующих на РААС. В связи с этим двойная блокада РААС посредством совместного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется.

Если двойная блокада необходима, то ее следует проводить строго под наблюдением специалиста и при постоянном контроле функции почек, содержания электролитов и АД.

Совместное применение ингибиторов АПФ и ангиотензина II рецепторов антагонистов не рекомендуется для пациентов с диабетической нефропатией.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

В период лечения препаратом Теветен плюс необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с возможностью возникновения головокружения и слабости.

***При нарушениях функции почек***

Противопоказан при почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин).

У пациентов с нарушением функции почек (КК более 30 мл/мин) специального подбора дозы препарата Теветен Плюс не требуется.

***При нарушениях функции печени***

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени специального подбора дозы препарата Теветен Плюс не требуется.

Следует применять с осторожностью у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени. В

настоящее время не имеется клинического опыта применения препарата Теветен Плюс у пациентов с тяжелым поражением печени.

***Применение в пожилом возрасте***

Коррекции дозы препарата Теветен плюс у **пациентов пожилого возраста** не требуется.

***Применение в детском возрасте***

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.

## Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 25°С.

## Срок годности:

3 года.

## Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

**Источник:** http://drugs.thead.ru/Teveten_Plyus