



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 1836

BUENOS AIRES, 15 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000835-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TEVETEN PLUS / EPROSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600mg/12,5mg, aprobada por Certificado N° 54.820.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 1836

Que a fojas 77 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TEVETEN PLUS / EPROSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, aprobada por Certificado N° 54.820 y Disposición N° 6781/08, propiedad de la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., cuyos textos constan de fojas 29 a 61, para los prospectos y de fojas 62 a 67, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6781/08 los prospectos autorizados por las fojas 29 a 39 y los rótulos autorizados por las fojas 62 a 63, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1 8 3 6**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.820 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000835-11-1

DISPOSICION N° **1 8 3 6**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**1.836**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.820 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TEVETEN PLUS / EPROSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600mg/12,5mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6781/08.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-012235-08-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición Nº 6781/08.-	Rótulos de fs. 62 a 67, corresponde desglosar de fs. 62 a 63. Prospectos de fs. 29 a 61, corresponde desglosar de fs. 29 a 39.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.820 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 15 MAR 2011 de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-000835-11-1

DISPOSICIÓN N° **1 8 3 6**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1836



PROYECTO DE ROTULO

TEVETEN PLUS
EPROSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos Recubiertos 600 mg / 12,5 mg

Importado de Alemania

Venta bajo receta

CONTENIDO:

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo	
Mesilato de eprosartán dihidrato	735,80 mg
(equivalente a eprosartán base libre)	600,00 mg)
Hidroclorotiazida	12,50 mg
Celulosa microcristalina	43,30 mg
Lactosa monohidrato	43,30 mg
Almidón de maiz pregelatinizado	43,30 mg
Crospovidona	38,50 mg
Estearato de magnesio	7,20 mg
Agua purificada	50,90 mg
Recubrimiento	
Polivinilalcohol	15,60 mg
Poliethylenglicol 3350	7,88 mg
Talco	5,77 mg
Dióxido de titanio	9,41 mg
Oxido de hierro amarillo (E172)	0,33 mg
Oxido de hierro negro (E172)	0,004 mg

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno

CONSERVACIÓN:

Conservar en el envase original a una temperatura que no sobrepase los 25° C

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Carretera Ezeiza - Av. Corrientes
Ezeiza - Buenos Aires
M.N. 2099 - M. 12803
17-11-87

1836



DOMICILIO: Agustin Alvarez 4147, Villa Martelli, Pdo. De Vicente Lopez, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Enrique M. Ciccioli, Farmacéutico.

ELABORADO EN: Hans-Bockler-Alle 20 30173 Hannover, en sitio de fabricación 31535 Neustadt / Alemania, SOLVAY PHARMACEUTICALS GmbH.

NOTA

Igual texto se utilizará para las presentaciones de 56 y 98 comprimidos recubiertos.

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
M.N. 8385 - M.P. 18404
L.F. 7.691.251

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO

TEVETEN PLUS
EPROSARTÁN - HIDROCLOROTIAZIDA
 Comprimidos Recubiertos 600 mg/12,5 mg



Importado de Alemania

Venta bajo receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo	
Mesilato de eprosartán dihidrato	735,80 mg
(equivalente a eprosartán base libre)	600,00 mg)
Hidroclorotiazida	12,50 mg
Celulosa microcristalina	43,30 mg
Lactosa monohidrato	43,30 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	43,30 mg
Crospovidona	38,50 mg
Estearato de magnesio	7,20 mg
Agua purificada	50,90 mg
Recubrimiento	
Polivinilalcohol	15,60 mg
Polietilenglicol 3350	7,88 mg
Talco	5,77 mg
Dióxido de titanio	9,41 mg
Oxido de hierro amarillo (E172)	0,33 mg
Oxido de hierro negro (E172)	0,004 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antihipertensivo.**CÓDIGO ATC:** C09DA02**INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Teveten Plus está indicado en pacientes cuya presión arterial no ha podido ser disminuida adecuadamente con la administración de eprosartán únicamente.

ACCION FARMACOLÓGICAEprosartán

Eprosartán es un potente antagonista de la angiotensina II no bifenílico, no tetrazólico, no peptídico, activo oralmente que se une selectivamente al receptor AT₁. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión.

Además, en animales se ha demostrado que eprosartán bloquea la respuesta vasoconstrictora directa a la angiotensina, así como los efectos indirectos

LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AZENSZTAO
 APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Piccoli
 M.N. 8395 - A.P. 18404



mediados por la neurotransmisión intensificada, lo que indica el potencial para antagonizar la hiperactividad del sistema nervioso simpático.

El eprosartán antagonizó el efecto de la angiotensina II en la presión arterial, el flujo sanguíneo renal y la secreción de aldosterona en voluntarios normales. El control de la presión arterial se mantiene durante un período de 24 horas, sin hipotensión postural con la primera dosis ni taquicardia refleja. La interrupción del tratamiento con eprosartán no produce una elevación rápida de rebote de la presión arterial.

El eprosartán no compromete los mecanismos autorreguladores renales. En varones adultos normales, se ha demostrado que el eprosartán aumenta el flujo plasmático renal eficaz medio. Eprosartán mantiene la función renal en los pacientes con hipertensión esencial y en los pacientes con insuficiencia renal.

El eprosartán no potencia los efectos relacionados con la bradiquinina (mediados por la inhibición de la ECA), p. ej. la tos.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico establecido. Las tiazidas afectan a los mecanismos de los túbulos renales de reabsorción de electrolitos, aumentando directamente la excreción de líquidos, sodio y cloruro. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen de plasma, incrementa la actividad de la renina en plasma, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente incremento de la pérdida urinaria de bicarbonato y potasio y disminuye el potasio en suero. La acción antihipertensora de la hidroclorotiazida parece deberse al mecanismo combinado de actividad diurética y vascular directa (reducción de la resistencia vascular).

Teveten Plus

La administración i.v. combinada de eprosartán e hidroclorotiazida en ratas con hipertensión espontánea demostró una actividad antihipertensora significativa.

En pacientes con hipertensión sistólica aislada, el eprosartán solo produjo una reducción estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica en comparación con el placebo. La adición de hidroclorotiazida una vez al día (12,5 mg/día) al eprosartán una vez al día (600 ó 1.200 mg/día) produjo a una reducción adicional estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica en comparación con el eprosartán una vez al día (600 ó 1.200 mg/día) solo.

La coadministración de eprosartán invierte la pérdida de potasio asociada al efecto diurético de la hidroclorotiazida, posiblemente mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El inicio de la diuresis ocurre en 2 horas y el efecto máximo en aproximadamente 4 horas.

FARMACOCINÉTICA:

Eprosartán

Luego de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta del eprosartán es del 13%. La concentración plasmática máxima de eprosartán se obtiene luego de 1 a 2 horas. La vida media de eliminación es de 5 a 9 horas. No se

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSTEIN
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Cecioni
Director Técnico
M. I. 18404
C. E. 7.531.251



observó una acumulación significativa del fármaco luego de la administración prolongada por vía oral.

La unión con las proteínas plasmáticas es del 98% y no es influenciada por el sexo, la edad, disfunciones hepáticas ni la insuficiencia renal leve a moderada. El volumen de distribución es de 13 litros y el aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 130 ml/minuto.

Luego de la administración oral de eprosartán- C^{14} se recuperó aproximadamente el 90 % de la radioactividad en las heces. En la orina se eliminó aproximadamente el 7%, del cual el 80% correspondió al fármaco no modificado.

En pacientes de edad avanzada, tanto los valores del ABC como los de la C_{max} aumentaron aproximadamente el doble, pero no se requiere modificaciones de las dosis.

En enfermos con daño hepático, los valores del ABC, pero no los de la C_{max} , aumentaron aproximadamente el 40 %, en promedio, sin que sea necesario adaptar la dosificación en estos casos.

Comparativamente con lo observado en sujetos con función renal normal, en los pacientes con insuficiencia renal moderadamente severa (aclaramiento de creatinina entre 30-59 ml/minuto) los valores promedio del ABC y de la C_{max} se incrementaron aproximadamente el 30 %, mientras que en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina entre 5-29 ml/minuto) los valores aumentaron el 50 %.

El sexo no tiene influencia en los parámetros farmacocinéticos del eprosartán.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no se metaboliza sino que se elimina inmediatamente por vía renal. Como mínimo, el 61% de la dosis administrada por vía oral se elimina dentro de las 24 horas en forma inalterada. Atraviesa la barrera placentaria pero no la hematoencefálica y se elimina por la leche materna.

Teveten Plus

La administración simultánea de eprosartán e hidroclorotiazida no tiene efectos clínicos significativos en la farmacocinética de cada uno de los principios activos.

La administración con las comidas no influye en la biodisponibilidad del eprosartán y de la hidroclorotiazida pero retarda la absorción. La concentración plasmática máxima de eprosartán se alcanza luego de 4 horas y luego de 3 horas para la hidroclorotiazida.

Datos preclínicos de seguridad

Toxicología general

La combinación administrada oralmente durante 3 meses en dosis de hasta 300/9,4 mg/kg/día (eprosartán/hidroclorotiazida) en ratones y en dosis de hasta 1.000/3 mg/kg/día en perros no reveló toxicidad ni efectos electrocardiográficos. Las dosis más altas de hidroclorotiazida en combinación indujeron degeneración tubular renal.

Reprotoxicidad

En conejas preñadas, se ha demostrado que eprosartán provoca mortalidad materna y fetal con dosis de 10 mg/kg al día sólo durante la última fase del

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APROBADA

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Teveten Plus
Director Técnico
M.N. 4395 - M.P. 78904
C.P. 11200



embarazo. La hidroclorotiazida no intensificó la toxicidad materna y embriofetal del eprosartán.

La combinación administrada oralmente en dosis de hasta 3/1 mg/kg/día (eprosartán/ hidroclorotiazida) no ocasionó efectos de toxicidad materna ni en el desarrollo fetal.

Genotoxicidad

La mezcla de 600 mg/12,5 mg de eprosartán e hidroclorotiazida no indujo mutaciones génicas (*in vitro*) ni aberraciones cromosómicas (*in vitro* e *in vivo*) con una concentración o un intervalo de dosis no tóxicos.

Carcinogenicidad

No se ha realizado ningún estudio con Teveten Plus.

No se observó carcinogenicidad en ratas y en ratones a los que se administró eprosartán en dosis de hasta 600 ó 2.000 mg/kg al día, respectivamente, durante 2 años.

Aunque se hallaron pruebas equívocas de un efecto genotóxico o carcinógeno de la hidroclorotiazida en algunos modelos experimentales, la amplia experiencia con hidroclorotiazida en humanos no ha demostrado una asociación entre su uso y un aumento de neoplasias.

POSOLOGIA, DOSIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis es de un comprimido al día, que hay que tomar por la mañana.

Teveten Plus puede tomarse solo o en combinación con otros antihipertensores.

Teveten Plus puede tomarse con o sin alimentos.

Adultos: La dosis recomendada es de 1 comprimido recubierto de Teveten Plus por día, que debe ingerirse por la mañana. Se recomienda una regulación individual de los principios activos (600 mg de eprosartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida). En caso de ser clínicamente factible, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a una combinación fija.

Población geriátrica: No es necesario adaptar la dosis en esta población.

Población pediátrica: Debido a que no se ha determinado la inocuidad y la eficacia de Teveten Plus en pediatría no se recomienda el uso del preparado en niños.

Pacientes con disfunción hepática: No es necesario adaptar la dosis en casos de insuficiencia hepática leve a moderada.

Pacientes con disfunción renal: No es necesario adaptar la dosis en casos de insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/minuto).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier componente de la fórmula o a las sulfonamidas.

Segundo y tercer trimestre del embarazo

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Cicchioni
Director Técnico
N. 1785 - 18404
251



Insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30ml / minuto)

Enfermedad renovascular bilateral hemodinámicamente significativa o estenosis grave de un riñón único funcionante

Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes a la terapia.

ADVERTENCIAS:

Pacientes con riesgo de insuficiencia renal

Algunos pacientes cuya función renal es dependiente de la actividad inherente continua del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej. pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clasificación de la NYHA: clase IV), estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal de un riñón solitario), tienen riesgos de desarrollar oliguria y/o azotemia progresiva y, raramente, insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Es más probable que estos acontecimientos ocurran en pacientes tratados concomitantemente con un diurético. No se tiene experiencia terapéutica adecuada con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, como eprosartán, para determinar si hay un riesgo similar de desarrollar compromiso de la función renal en estos pacientes susceptibles. Cuando se vaya a utilizar eprosartán + hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal, la función renal debe evaluarse antes de comenzar el tratamiento con eprosartán + hidroclorotiazida y a intervalos durante el tratamiento. Si se observa empeoramiento de la función renal durante el tratamiento, debe reevaluarse el tratamiento con eprosartán + hidroclorotiazida. En pacientes con alteración de la función renal puede aparecer una azotemia asociada a la hidroclorotiazida.

El uso de Eprosartán en el embarazo durante el segundo y el tercer trimestre, debido a que es un fármaco que actúa sobre el sistema renina angiotensina, puede causar injuria y la muerte del feto en desarrollo.

Embarazo

Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II no deben administrarse durante el embarazo. A menos que se considere esencial un tratamiento continuado con AIIRA, las pacientes que planifican quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensores alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. El tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II debe interrumpirse inmediatamente si se diagnostica un embarazo, y, si es adecuado, debe iniciarse una terapia alternativa

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal y trasplante renal

En pacientes con función renal limitada, se recomienda efectuar un control regular del nivel sérico de potasio, creatinina y ácido úrico. Teveten Plus no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30ml / minuto).

En pacientes con disfunción renal, puede aparecer hiperazoemia vinculada con la hidroclorotiazida.

No se dispone de experiencia con la administración de Teveten Plus a pacientes luego de un trasplante renal.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
ANUAL AIZENSZTA.

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Erosario M. Ciccioli
Director, Erosario
M.B. 18404
L. 17/11/75



Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada la administración de hidroclorotiazida debe efectuarse con precaución debido a que puede producir colestasis intrahepática. No se dispone de experiencia clínica con el empleo de Teveten Plus en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Trastornos metabólicos y endocrinos

La hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa, lo que puede requerir un ajuste de la dosis de la medicación antidiabética. Durante el tratamiento con Teveten Plus puede manifestarse un cuadro de diabetes mellitus latente.

Dado que la dosis de Hidroclorotiazida en Teveten Plus es de 12,5 mg sólo se observaron aumentos insignificantes de colesterol o triglicéridos o efectos secundarios endocrinológicos.

En determinados pacientes tratados con hidroclorotiazida puede aparecer hiperuricemia o un ataque de gota.

Trastornos del equilibrio electrolítico

La hidroclorotiazida puede provocar un desequilibrio del balance de agua y del equilibrio electrolítico (hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Como sucede con todos los pacientes tratados con diuréticos se debe realizar un control regular del balance electrolítico.

La administración concomitante de Teveten Plus con diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal con contenido de potasio, debe efectuarse con extrema precaución.

Los diuréticos del tipo de las tiazidas pueden reducir la eliminación renal de calcio y producir transitoriamente un leve aumento de su nivel sérico, inclusive en ausencia de trastornos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser un signo de hiperparatiroidismo. Antes de efectuar un estudio de la función paratiroidea debe suspenderse la administración de diuréticos tiazídicos.

Hipotensión arterial

Especialmente en pacientes con depleción de sodio y/o hipovolemia puede aparecer hipotensión arterial sintomática causada p.ej.: por un tratamiento con diuréticos en dosis elevadas, alimentación hiposódica, diarreas o vómitos. Antes de iniciar un tratamiento con Teveten Plus se debe compensar el déficit de sodio y/o de volumen.

Estenosis aórtica. Estenosis mitral. Cardiomiopatía hipertrofica obstructiva

Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o que presenten una cardiomiopatía hipertrofica obstructiva.

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no reaccionan generalmente a los antihipertensivos cuyo efecto se basa en la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el empleo de Teveten Plus en estos pacientes.

Otras afecciones

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Giccoli
Director Técnico
8095 - N°P 8404
7 891 151



Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia de lactasa Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debido a los efectos sobre el embarazo de cada uno de los principios activos de este medicamento, no se recomienda el uso de Teveten Plus durante el primer trimestre de embarazo. El uso de Teveten Plus está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

No es concluyente la evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. No hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, sin embargo, puede haber riesgos similares para esta clase de fármacos. A menos que se considere esencial un tratamiento continuado con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que planifican quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensores alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. El tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II debe interrumpirse inmediatamente si se diagnostica un embarazo, y, si es adecuado, debe iniciarse una terapia alternativa. Se sabe que la exposición al tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si la exposición a bloqueantes de los receptores de la angiotensina II se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo. Se debe vigilar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan estado en tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II por si se produjera hipotensión.

Es limitada la experiencia del uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. Considerando el mecanismo de acción de la hidroclorotiazida, el uso de este producto durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede ocasionar efectos neonatales y fetales, como ictericia, alteraciones electrolíticas y trombocitopenia. La hidroclorotiazida no debe usarse para el edema gestacional, la hipertensión en el embarazo ni para la preeclampsia, debido al riesgo de reducción del volumen plasmático y a la hipoperfusión placentaria sin ningún beneficio durante el curso de la enfermedad. La hidroclorotiazida no debe usarse para la hipertensión esencial en la mujer embarazada, a menos en la rara situación en la que no haya alternativa terapéutica.

Lactancia

No hay información disponible con respecto al uso de Teveten Plus durante la lactancia, por tanto, Teveten Plus no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con mejores perfiles establecidos de seguridad durante la lactancia, en especial si se trata de un recién nacido o un prematuro.

LABORATORIOS SIFAR S.A.
GABRIELA MIJAL AGENZIA
APODERADA

Laboratorios Sifar S.A.
Farm. Enrique M. Ciccoli
Director Técnico
8395 P.R. 14404
Tel. 591 251



Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria

No se ha investigado el efecto de Teveten Plus sobre la capacidad para conducir vehículos o para operar maquinarias. Sin embargo, debido a las propiedades farmacodinámicas el efecto de Teveten Plus es poco probable. Si se conducen vehículos o se operan maquinarias se debe tener en cuenta que el tratamiento de la hipertensión arterial puede ocasionalmente producir mareos y astenia.

INTERACCIONES

Eprosartán + hidroclorotiazida

El efecto reductor de la presión arterial de Teveten Plus puede aumentarse con el uso concomitante de otros productos que bajan la presión arterial.

Los AINE pueden atenuar los efectos diuréticos y antihipertensores de Teveten Plus.

Eprosartán

No se ha demostrado ningún efecto de eprosartán sobre la farmacocinética de la digoxina ni sobre la farmacodinamia de la warfarina o la gliburida (glibenclamida). Igualmente, tampoco se ha demostrado ningún efecto sobre la farmacocinética de eprosartán con ranitidina, ketoconazol o fluconazol.

Eprosartán se ha utilizado con seguridad junto con bloqueantes de los canales de calcio (p. ej. nifedipina de liberación sostenida) sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. No puede excluirse la posibilidad de un efecto similar después del uso de eprosartán. Deben monitorizarse estrechamente las concentraciones séricas de litio en los pacientes cuando se coadministren Teveten Plus y litio.

Se ha demostrado que eprosartán no inhibe las isoenzimas del citocromo humano P450 CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E y 3A *in vitro*.

Hidroclorotiazida

Al disminuir las concentraciones de potasio en suero, la hidroclorotiazida puede aumentar los efectos y los efectos adversos de fármacos digitálicos y antiarrítmicos.

La hidroclorotiazida aumenta el riesgo de hipopotasemia si se administra de forma concomitante con fármacos asociados a la pérdida de potasio, como diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteroideos y ACTH.

La hidroclorotiazida puede reducir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los fármacos antidiabéticos.

Las resinas de intercambio aniónico, como la colestiramina o el colestipol, reducen la absorción de la hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida puede aumentar los efectos de los miorelajantes no despolarizantes (tipo tubocurarina).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas al fármaco más frecuentemente comunicadas de pacientes tratados con eprosartán son dolor de cabeza y molestias gastrointestinales inespecíficas, que se presentan en aproximadamente el 11% y 8% de los pacientes, respectivamente.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Blvd. Técnico
M.N. 8396 - M.P. 18404
C.F. 7 697 251



EXPERIENCIAS ADVERSAS DE PACIENTES TRATADOS CON
EPROSARTÁN PARTICIPANTES EN ENSAYOS CLÍNICOS (n = 2.316)

Clase de órgano o sistema de MedDRA	Muy frecuentes >1/10	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1.000, <1/100
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad*
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza*	Mareos*	
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Reacción alérgica cutánea (p. ej. exantema, prurito)	Angioedema*
Trastornos gastrointestinales		Síntomas gastrointestinales inespecíficos (p. ej. náuseas, diarrea, vómitos)	
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		Astenia	

* No ocurrió con una frecuencia mayor que en el placebo.

Ninguna de las reacciones adversas al fármaco expuestas en los estudios con el producto de combinación (eprosartán + hidroclorotiazida) tuvo una categoría de frecuencia mayor que con eprosartán solo. Sólo ocurrió hipotensión en un número limitado de pacientes (n = 372) con una frecuencia mayor (frecuente) con el producto de combinación comparado con eprosartán en monoterapia.

Además de esos acontecimientos adversos comunicados durante ensayos clínicos, los siguientes efectos adversos se han notificado espontáneamente durante el uso poscomercialización de eprosartán. La frecuencia no puede estimarse de los datos disponibles (no conocida).

Trastornos renales y urinarios	Alteración de la función renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes de riesgo (p. ej. estenosis de la arteria renal)
--------------------------------	--

Se sabe que la hidroclorotiazida tiene los siguientes efectos adversos (frecuencias no conocidas):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia aplásica, agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, hipopotasemia, hiponatremia, hipercalemia, hipomagnesemia, hipocloremia, hiperuricemia, gota, hiperglucemia,

	hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos	Trastorno de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia, dolor de cabeza, mareos
Trastornos del oído y laberinto	Vértigo
Trastornos vasculares	Hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática, vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Edema pulmonar, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis, dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas, estreñimiento, molestias gástricas
Trastornos hepato biliares	Ictericia (ictericia colestática intrahepática)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Lupus eritematoso sistémico, espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Falla renal, nefritis intersticial, insuficiencia renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual
Trastornos generales y afecciones del punto de administración	Pirexia, astenia

Los acontecimientos adversos siguientes se han comunicado espontáneamente durante el uso poscomercialización de **eprosartán + hidroclorotiazida**. La frecuencia no puede estimarse de los datos disponibles (no conocida).

Trastornos psiquiátricos	Depresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo, inquietud
--------------------------	---

SOBREDOSIS:

No se ha notificado ningún caso de sobredosis con Teveten Plus. Eprosartán + hidroclorotiazida fue bien tolerado después de la administración oral (la dosis unitaria máxima tomada hasta la fecha en humanos es de 1.200 mg de eprosartán con 25 mg de hidroclorotiazida). Es muy probable que una sobredosis produzca hipotensión. Otros síntomas pueden estar relacionados con deshidratación y depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y es muy probable que se presenten como náuseas y somnolencia.

El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Dependiendo del tiempo desde la toma, las medidas deberían incluir la inducción del vómito, el lavado gástrico y/o la administración de carbón activado. En caso de hipotensión, el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con reposición salina y de la volemia.

Eprosartán no se elimina por hemodiálisis. No se ha establecido el grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
Buenos Aires, 18404
L.E.T. 691.251

1836



ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACION: Conservar en el envase original a una temperatura que no sobrepase los 25° C

PRESENTACIONES: Envase conteniendo 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: Diciembre 2010

● **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 54820

LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4147, Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Enrique M. Ciccioli, Farmacéutico.

● **ELABORADO EN:** Hans-Bockler-Allee 20 30173 Hannover, en sitio de fabricación 31535 Neustadt / Alemania, SOLVAY PHARMACEUTICALS GmbH

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
M.N. 2295 - C.P. 18404
LE 7.661.251



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Instituciones
A.N.M.A.P.

DISPOSICIÓN N° 1836

BUENOS AIRES, 15 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000835-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RAFFO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TEVETEN PLUS / EPROSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600mg/12,5mg, aprobada por Certificado N° 54.820.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6781/08 los prospectos autorizados por las fojas 29 a 39 y los rótulos autorizados por las fojas 62 a 63, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000835-11-1

DISPOSICION N° 1836

js

[Handwritten Signature]
DR. OTTO ALONSO
SUB-INTERVENTOR
ANMAT

[Handwritten Signature]

1836



PROYECTO DE ROTULO

TEVETEN PLUS
EPROSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos Recubiertos 600 mg / 12,5 mg

Importado de Alemania

Venta bajo receta

CONTENIDO:

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo	
Mesilato de eprosartán dihidrato	735,80 mg
(equivalente a eprosartán base libre)	600,00 mg)
Hidroclorotiazida	12,50 mg
Celulosa microcristalina	43,30 mg
Lactosa monohidrato	43,30 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	43,30 mg
Crospovidona	38,50 mg
Estearato de magnesio	7,20 mg
Agua purificada	50,90 mg
Recubrimiento	
Polivinilalcohol	15,60 mg
Polietilenglicol 3350	7,88 mg
Talco	5,77 mg
Dióxido de titanio	9,41 mg
Oxido de hierro amarillo (E172)	0,33 mg
Oxido de hierro negro (E172)	0,004 mg

POSOLÓGIA:

Ver prospecto intemo

CONSERVACIÓN:

Conservar en el envase original a una temperatura que no sobrepase los 25° C

VENCIMIENTO:

LOTE:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Enrique M. Caciop
Director General
M.N. 23901 M. 14004
1990

1836



DOMICILIO: Agustin Alvarez 4147, Villa Martelli, Pdo. De Vicente Lopez, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Enrique M. Ciccioli, Farmacéutico.

ELABORADO EN: Hans-Bockler-Alle 20 30173 Hannover, en sitio de fabricación 31535 Neustadt / Alemania, SOLVAY PHARMACEUTICALS GmbH.

NOTA

Igual texto se utilizará para las presentaciones de 56 y 98 comprimidos recubiertos.

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
M.N. 8395 - M.P. 10404
L.C. 2.641.751

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO

TEVETEN PLUS
EPROSARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA
 Comprimidos Recubiertos 600 mg/12,5 mg



Importado de Alemania

Venta bajo receta

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Núcleo	
Mesilato de eprosartán dihidrato	735,80 mg
(equivalente a eprosartán base libre)	600,00 mg)
Hidroclorotiazida	12,50 mg
Celulosa microcristalina	43,30 mg
Lactosa monohidrato	43,30 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	43,30 mg
Crospovidona	38,50 mg
Estearato de magnesio	7,20 mg
Agua purificada	50,90 mg
Recubrimiento	
Polivinilalcohol	15,60 mg
Polietilenglicol 3350	7,88 mg
Talco	5,77 mg
Dióxido de titanio	9,41 mg
Oxido de hierro amarillo (E172)	0,33 mg
Oxido de hierro negro (E172)	0,004 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antihipertensivo.**CÓDIGO ATC:** C09DA02**INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Teveten Plus está indicado en pacientes cuya presión arterial no ha podido ser disminuida adecuadamente con la administración de eprosartán únicamente.

ACCION FARMACOLÓGICAEprosartán

Eprosartán es un potente antagonista de la angiotensina II no bifenílico, no tetrazólico, no peptídico, activo oralmente que se une selectivamente al receptor AT₁. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y la principal hormona activa del sistema renina-angiotensina-aldosterona y desempeña un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión.

Además, en animales se ha demostrado que eprosartán bloquea la respuesta vasoconstrictora directa a la angiotensina, así como los efectos indirectos

AS

LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA RAJAL AZENSIAD
 APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
 Ferrn Enrique M. Cicchi
 M.N. 8395 - M.P. 18404



mediados por la neurotransmisión intensificada, lo que indica el potencial para antagonizar la hiperactividad del sistema nervioso simpático.

El eprosartán antagonizó el efecto de la angiotensina II en la presión arterial, el flujo sanguíneo renal y la secreción de aldosterona en voluntarios normales.

El control de la presión arterial se mantiene durante un período de 24 horas, sin hipotensión postural con la primera dosis ni taquicardia refleja. La interrupción del tratamiento con eprosartán no produce una elevación rápida de rebote de la presión arterial.

El eprosartán no compromete los mecanismos autorreguladores renales. En varones adultos normales, se ha demostrado que el eprosartán aumenta el flujo plasmático renal eficaz medio. Eprosartán mantiene la función renal en los pacientes con hipertensión esencial y en los pacientes con insuficiencia renal.

El eprosartán no potencia los efectos relacionados con la bradiquinina (mediados por la inhibición de la ECA), p. ej. la tos.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico establecido. Las tiazidas afectan a los mecanismos de los túbulos renales de reabsorción de electrolitos, aumentando directamente la excreción de líquidos, sodio y cloruro. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen de plasma, incrementa la actividad de la renina en plasma, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente incremento de la pérdida urinaria de bicarbonato y potasio y disminuye el potasio en suero. La acción antihipertensora de la hidroclorotiazida parece deberse al mecanismo combinado de actividad diurética y vascular directa (reducción de la resistencia vascular).

Teveten Plus

La administración i.v. combinada de eprosartán e hidroclorotiazida en ratas con hipertensión espontánea demostró una actividad antihipertensora significativa.

En pacientes con hipertensión sistólica aislada, el eprosartán solo produjo una reducción estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica en comparación con el placebo. La adición de hidroclorotiazida una vez al día (12,5 mg/día) al eprosartán una vez al día (600 ó 1.200 mg/día) produjo a una reducción adicional estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica en comparación con el eprosartán una vez al día (600 ó 1.200 mg/día) solo.

La coadministración de eprosartán invierte la pérdida de potasio asociada al efecto diurético de la hidroclorotiazida, posiblemente mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El inicio de la diuresis ocurre en 2 horas y el efecto máximo en aproximadamente 4 horas.

FARMACOCINÉTICA:

Eprosartán

Luego de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta del eprosartán es del 13%. La concentración plasmática máxima de eprosartán se obtiene luego de 1 a 2 horas. La vida media de eliminación es de 5 a 9 horas. No se

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAN
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Fernando Enrique M. Cazzioni
Director Técnico
M.C. 19404
C.P. 1253



observó una acumulación significativa del fármaco luego de la administración prolongada por vía oral.

La unión con las proteínas plasmáticas es del 98% y no es influenciada por el sexo, la edad, disfunciones hepáticas ni la insuficiencia renal leve a moderada. El volumen de distribución es de 13 litros y el aclaramiento plasmático total es de aproximadamente 130 ml/minuto.

Luego de la administración oral de eprosartán- C^{14} se recuperó aproximadamente el 90 % de la radioactividad en las heces. En la orina se eliminó aproximadamente el 7%, del cual el 80% correspondió al fármaco no modificado.

En pacientes de edad avanzada, tanto los valores del ABC como los de la C_{max} aumentaron aproximadamente el doble, pero no se requiere modificaciones de las dosis.

En enfermos con daño hepático, los valores del ABC, pero no los de la C_{max} , aumentaron aproximadamente el 40 %, en promedio, sin que sea necesario adaptar la dosificación en estos casos.

Comparativamente con lo observado en sujetos con función renal normal, en los pacientes con insuficiencia renal moderadamente severa (aclaramiento de creatinina entre 30-59 ml/minuto) los valores promedio del ABC y de la C_{max} se incrementaron aproximadamente el 30 %, mientras que en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina entre 5-29 ml/minuto) los valores aumentaron el 50 %.

El sexo no tiene influencia en los parámetros farmacocinéticos del eprosartán.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida no se metaboliza sino que se elimina inmediatamente por vía renal. Como mínimo, el 61% de la dosis administrada por vía oral se elimina dentro de las 24 horas en forma inalterada. Atraviesa la barrera placentaria pero no la hematoencefálica y se elimina por la leche materna.

Teveten Plus

La administración simultánea de eprosartán e hidroclorotiazida no tiene efectos clínicos significativos en la farmacocinética de cada uno de los principios activos.

La administración con las comidas no influye en la biodisponibilidad del eprosartán y de la hidroclorotiazida pero retarda la absorción. La concentración plasmática máxima de eprosartán se alcanza luego de 4 horas y luego de 3 horas para la hidroclorotiazida.

Datos preclínicos de seguridad

Toxicología general

La combinación administrada oralmente durante 3 meses en dosis de hasta 300/9,4 mg/kg/día (eprosartán/hidroclorotiazida) en ratones y en dosis de hasta 1.000/3 mg/kg/día en perros no reveló toxicidad ni efectos electrocardiográficos. Las dosis más altas de hidroclorotiazida en combinación indujeron degeneración tubular renal.

Reprotoxicidad

En conejas preñadas, se ha demostrado que eprosartán provoca mortalidad materna y fetal con dosis de 10 mg/kg al día sólo durante la última fase del

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Control M. Ciccioli
Intento Técnico
M. 0395 - M.P. 0395
P. 0395 - P. 0395



embarazo. La hidroclorotiazida no intensificó la toxicidad materna y embriofetal del eprosartán.

La combinación administrada oralmente en dosis de hasta 3/1 mg/kg/día (eprosartán/ hidroclorotiazida) no ocasionó efectos de toxicidad materna ni en el desarrollo fetal.

Genotoxicidad

La mezcla de 600 mg/12,5 mg de eprosartán e hidroclorotiazida no indujo mutaciones génicas (*in vitro*) ni aberraciones cromosómicas (*in vitro* e *in vivo*) con una concentración o un intervalo de dosis no tóxicos.

Carcinogenicidad

No se ha realizado ningún estudio con Teveten Plus.

No se observó carcinogenicidad en ratas y en ratones a los que se administró eprosartán en dosis de hasta 600 ó 2.000 mg/kg al día, respectivamente, durante 2 años.

Aunque se hallaron pruebas equívocas de un efecto genotóxico o carcinógeno de la hidroclorotiazida en algunos modelos experimentales, la amplia experiencia con hidroclorotiazida en humanos no ha demostrado una asociación entre su uso y un aumento de neoplasias.

POSOLOGIA, DOSIFICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis es de un comprimido al día, que hay que tomar por la mañana.

Teveten Plus puede tomarse solo o en combinación con otros antihipertensores.

Teveten Plus puede tomarse con o sin alimentos.

Adultos: La dosis recomendada es de 1 comprimido recubierto de Teveten Plus por día, que debe ingerirse por la mañana. Se recomienda una regulación individual de los principios activos (600 mg de eprosartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida). En caso de ser clínicamente factible, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a una combinación fija.

Población geriátrica: No es necesario adaptar la dosis en esta población.

Población pediátrica: Debido a que no se ha determinado la inocuidad y la eficacia de Teveten Plus en pediatría no se recomienda el uso del preparado en niños.

Pacientes con disfunción hepática: No es necesario adaptar la dosis en casos de insuficiencia hepática leve a moderada.

Pacientes con disfunción renal: No es necesario adaptar la dosis en casos de insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina \geq 30 ml/minuto).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquier componente de la fórmula o a las sulfonamidas.

Segundo y tercer trimestre del embarazo

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
Calle 18404
751



Insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30ml / minuto)

Enfermedad renovascular bilateral hemodinámicamente significativa o estenosis grave de un riñón único funcionante

Hipopotasemia o hipercalcemia resistentes a la terapia.

ADVERTENCIAS:

Pacientes con riesgo de insuficiencia renal

Algunos pacientes cuya función renal es dependiente de la actividad inherente continua del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej. pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clasificación de la NYHA: clase IV), estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal de un riñón solitario), tienen riesgos de desarrollar oliguria y/o azotemia progresiva y, raramente, insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Es más probable que estos acontecimientos ocurran en pacientes tratados concomitantemente con un diurético. No se tiene experiencia terapéutica adecuada con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, como eprosartán, para determinar si hay un riesgo similar de desarrollar compromiso de la función renal en estos pacientes susceptibles. Cuando se vaya a utilizar eprosartán + hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal, la función renal debe evaluarse antes de comenzar el tratamiento con eprosartán + hidroclorotiazida y a intervalos durante el tratamiento. Si se observa empeoramiento de la función renal durante el tratamiento, debe reevaluarse el tratamiento con eprosartán + hidroclorotiazida. En pacientes con alteración de la función renal puede aparecer una azotemia asociada a la hidroclorotiazida.

El uso de Eprosartán en el embarazo durante el segundo y el tercer trimestre, debido a que es un fármaco que actúa sobre el sistema renina angiotensina, puede causar injuria y la muerte del feto en desarrollo.

Embarazo

Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II no deben administrarse durante el embarazo. A menos que se considere esencial un tratamiento continuado con AIIIRA, las pacientes que planifican quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensores alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. El tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II debe interrumpirse inmediatamente si se diagnostica un embarazo, y, si es adecuado, debe iniciarse una terapia alternativa

PRECAUCIONES

Insuficiencia renal y trasplante renal

En pacientes con función renal limitada, se recomienda efectuar un control regular del nivel sérico de potasio, creatinina y ácido úrico. Teveten Plus no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30ml / minuto).

En pacientes con disfunción renal, puede aparecer hiperazoemia vinculada con la hidroclorotiazida.

No se dispone de experiencia con la administración de Teveten Plus a pacientes luego de un trasplante renal.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
BUENOS AIRES

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
Cecilia M. B. 18404
Calle 1251



Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada la administración de hidroclorotiazida debe efectuarse con precaución debido a que puede producir colestasis intrahepática. No se dispone de experiencia clínica con el empleo de Teveten Plus en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Trastornos metabólicos y endocrinos

La hidroclorotiazida puede alterar la tolerancia a la glucosa, lo que puede requerir un ajuste de la dosis de la medicación antidiabética. Durante el tratamiento con Teveten Plus puede manifestarse un cuadro de diabetes mellitus latente.

Dado que la dosis de Hidroclorotiazida en Teveten Plus es de 12,5 mg sólo se observaron aumentos insignificantes de colesterol o triglicéridos o efectos secundarios endocrinológicos.

En determinados pacientes tratados con hidroclorotiazida puede aparecer hiperuricemia o un ataque de gota.

Trastornos del equilibrio electrolítico

La hidroclorotiazida puede provocar un desequilibrio del balance de agua y del equilibrio electrolítico (hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipomagnesemia y alcalosis hipoclorémica).

Como sucede con todos los pacientes tratados con diuréticos se debe realizar un control regular del balance electrolítico.

La administración concomitante de Teveten Plus con diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de la sal con contenido de potasio, debe efectuarse con extrema precaución.

Los diuréticos del tipo de las tiazidas pueden reducir la eliminación renal de calcio y producir transitoriamente un leve aumento de su nivel sérico, inclusive en ausencia de trastornos del metabolismo del calcio. Una marcada hipercalcemia puede ser un signo de hiperparatiroidismo. Antes de efectuar un estudio de la función paratiroidea debe suspenderse la administración de diuréticos tiazídicos.

Hipotensión arterial

Especialmente en pacientes con depleción de sodio y/o hipovolemia puede aparecer hipotensión arterial sintomática causada p.ej.: por un tratamiento con diuréticos en dosis elevadas, alimentación hiposódica, diarreas o vómitos. Antes de iniciar un tratamiento con Teveten Plus se debe compensar el déficit de sodio y/o de volumen.

Estenosis aórtica. Estenosis mitral. Cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

Al igual que con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o que presenten una cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no reaccionan generalmente a los antihipertensivos cuyo efecto se basa en la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el empleo de Teveten Plus en estos pacientes.

Otras afecciones

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MJAL AIZENSZTAD
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccolini
Director Técnico
M. 8395 - Int. 8404
Edu. 84251



Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, con insuficiencia de lactasa Lapp o con malabsorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debido a los efectos sobre el embarazo de cada uno de los principios activos de este medicamento, no se recomienda el uso de Teveten Plus durante el primer trimestre de embarazo. El uso de Teveten Plus está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.

No es concluyente la evidencia epidemiológica con respecto al riesgo de teratogenicidad después de la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. No hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, sin embargo, puede haber riesgos similares para esta clase de fármacos. A menos que se considere esencial un tratamiento continuado con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que planifican quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensores alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. El tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II debe interrumpirse inmediatamente si se diagnostica un embarazo, y, si es adecuado, debe iniciarse una terapia alternativa. Se sabe que la exposición al tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Si la exposición a bloqueantes de los receptores de la angiotensina II se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la función renal y del cráneo. Se debe vigilar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan estado en tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II por si se produjera hipotensión.

Es limitada la experiencia del uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre. Los estudios en animales no son suficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. Considerando el mecanismo de acción de la hidroclorotiazida, el uso de este producto durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede ocasionar efectos neonatales y fetales, como ictericia, alteraciones electrolíticas y trombocitopenia. La hidroclorotiazida no debe usarse para el edema gestacional, la hipertensión en el embarazo ni para la preeclampsia, debido al riesgo de reducción del volumen plasmático y a la hipoperfusión placentaria sin ningún beneficio durante el curso de la enfermedad. La hidroclorotiazida no debe usarse para la hipertensión esencial en la mujer embarazada, a menos en la rara situación en la que no haya alternativa terapéutica.

Lactancia

No hay información disponible con respecto al uso de Teveten Plus durante la lactancia, por tanto, Teveten Plus no está recomendado y son preferibles tratamientos alternativos con mejores perfiles establecidos de seguridad durante la lactancia, en especial si se trata de un recién nacido o un prematuro.

LABORATORIOS S. A.
GABRIELA MIJAL AGENSZTA.
APODERADA

Laboratorios B. A. S. A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director General
Buenos Aires, P. 18404
C. 7.291.251



Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria

No se ha investigado el efecto de Teveten Plus sobre la capacidad para conducir vehículos o para operar maquinarias. Sin embargo, debido a las propiedades farmacodinámicas el efecto de Teveten Plus es poco probable. Si se conducen vehículos o se operan maquinarias se debe tener en cuenta que el tratamiento de la hipertensión arterial puede ocasionalmente producir mareos y astenia.

INTERACCIONES

Eprosartán + hidroclorotiazida

El efecto reductor de la presión arterial de Teveten Plus puede aumentarse con el uso concomitante de otros productos que bajan la presión arterial.

Los AINE pueden atenuar los efectos diuréticos y antihipertensores de Teveten Plus.

Eprosartán

No se ha demostrado ningún efecto de eprosartán sobre la farmacocinética de la digoxina ni sobre la farmacodinamia de la warfarina o la gliburida (glibenclamida). Igualmente, tampoco se ha demostrado ningún efecto sobre la farmacocinética de eprosartán con ranitidina, ketoconazol o fluconazol.

Eprosartán se ha utilizado con seguridad junto con bloqueantes de los canales de calcio (p. ej. nifedipina de liberación sostenida) sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA. No puede excluirse la posibilidad de un efecto similar después del uso de eprosartán. Deben monitorizarse estrechamente las concentraciones séricas de litio en los pacientes cuando se coadministren Teveten Plus y litio.

Se ha demostrado que eprosartán no inhibe las isoenzimas del citocromo humano P450 CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E y 3A *in vitro*.

Hidroclorotiazida

Al disminuir las concentraciones de potasio en suero, la hidroclorotiazida puede aumentar los efectos y los efectos adversos de fármacos digitálicos y antiarrítmicos.

La hidroclorotiazida aumenta el riesgo de hipopotasemia si se administra de forma concomitante con fármacos asociados a la pérdida de potasio, como diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteroideos y ACTH.

La hidroclorotiazida puede reducir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los fármacos antidiabéticos.

Las resinas de intercambio aniónico, como la colestiramina o el colestipol, reducen la absorción de la hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida puede aumentar los efectos de los miorrelejantes no despolarizantes (tipo tubocurarina).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas al fármaco más frecuentemente comunicadas de pacientes tratados con eprosartán son dolor de cabeza y molestias gastrointestinales inespecíficas, que se presentan en aproximadamente el 11% y 8% de los pacientes, respectivamente.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
M.N. 8395 - A.P. 16404
C.P. 2837-251



EXPERIENCIAS ADVERSAS DE PACIENTES TRATADOS CON
EPROSARTÁN PARTICIPANTES EN ENSAYOS CLÍNICOS (n = 2.316)

Clase de órgano o sistema de MedDRA	Muy frecuentes >1/10	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1.000, <1/100
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad*
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza*	Mareos*	
Trastornos vasculares			Hipotensión
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Reacción alérgica cutánea (p. ej. exantema, prurito)	Angioedema*
Trastornos gastrointestinales		Síntomas gastrointestinales inespecíficos (p. ej. náuseas, diarrea, vómitos)	
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración		Astenia	

* No ocurrió con una frecuencia mayor que en el placebo.

Ninguna de las reacciones adversas al fármaco expuestas en los estudios con el producto de combinación (eprosartán + hidroclorotiazida) tuvo una categoría de frecuencia mayor que con eprosartán solo. Sólo ocurrió hipotensión en un número limitado de pacientes (n = 372) con una frecuencia mayor (frecuente) con el producto de combinación comparado con eprosartán en monoterapia.

Además de esos acontecimientos adversos comunicados durante ensayos clínicos, los siguientes efectos adversos se han notificado espontáneamente durante el uso poscomercialización de eprosartán. La frecuencia no puede estimarse de los datos disponibles (no conocida).

Trastornos renales y urinarios	Alteración de la función renal, incluyendo insuficiencia renal en pacientes de riesgo (p. ej. estenosis de la arteria renal)
--------------------------------	--

Se sabe que la **hidroclorotiazida** tiene los siguientes efectos adversos (frecuencias no conocidas):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia aplásica, agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, hipopotasemia, hiponatremia, hipercalcemia, hipomagnesemia, hipocloremia, hiperuricemia, gota, hiperglucemia,

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZ
RODRIGUEZ

LABORATORIOS RAFFO S.A.
Enrique M. Ciccioli
Buenos Aires
M.N. 8788 - M.P. 18404
C.C. 101251

	hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos	Trastorno de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia, dolor de cabeza, mareos
Trastornos del oído y laberinto	Vértigo
Trastornos vasculares	Hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática, vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Edema pulmonar, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis, dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas, estreñimiento, molestias gástricas
Trastornos hepatobiliares	Ictericia (ictericia colestática intrahepática)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Lupus eritematoso sistémico, espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Falla renal, nefritis intersticial, insuficiencia renal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción sexual
Trastornos generales y afecciones del punto de administración	Pirexia, astenia

Los acontecimientos adversos siguientes se han comunicado espontáneamente durante el uso poscomercialización de **eprosartán + hidroclorotiazida**. La frecuencia no puede estimarse de los datos disponibles (no conocida).

Trastornos psiquiátricos	Depresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo, inquietud
--------------------------	---

SOBREDOSIS:

No se ha notificado ningún caso de sobredosis con Teveten Plus. Eprosartán + hidroclorotiazida fue bien tolerado después de la administración oral (la dosis unitaria máxima tomada hasta la fecha en humanos es de 1.200 mg de eprosartán con 25 mg de hidroclorotiazida). Es muy probable que una sobredosis produzca hipotensión. Otros síntomas pueden estar relacionados con deshidratación y depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y es muy probable que se presenten como náuseas y somnolencia.

El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Dependiendo del tiempo desde la toma, las medidas deberían incluir la inducción del vómito, el lavado gástrico y/o la administración de carbón activado. En caso de hipotensión, el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con reposición salina y de la volemia.

Eprosartán no se elimina por hemodiálisis. No se ha establecido el grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

Laboratorios Raffo S.A.
Firma: Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
C.I. 8395-6-2-18404
L.E. 68: 251

1836



**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRE AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACION: Conservar en el envase original a una temperatura que no sobrepase los 25° C

PRESENTACIONES: Envase conteniendo 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: Diciembre 2010

● **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 54820

LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A.

DOMICILIO: Agustín Álvarez 4147, Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Enrique M. Ciccioli, Farmacéutico.

● **ELABORADO EN:** Hans-Bockler-Allee 20 30173 Hannover, en sitio de fabricación 31535 Neustadt / Alemania, SOLVAY PHARMACEUTICALS GmbH

**LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
APODERADA**

Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
M.N. 6295 - A.P. 18404
C.E. 2.861.251