https://trungtamthuoc.com/

Rx

ANVO – TELMISARTAN HCTZ 80/25 MG

ANVO PHARMA CANADA INC. VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải trong khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: telmisartan 80 mg và hydrochlorothiazide 25 mg.

Thành phần tá dược: mannitol, povidone K25, crospovidone, magnesium stearate, meglumin, sodium hydroxide, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium starch glycolate type A, ferric oxide yellow.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén tròn gồm 2 lớp, 1 lớp màu trắng và 1 lớp màu vàng, đường kính viên 12 mm.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

Telmisartan/hydrochlorothiazide dạng phối hợp liều cố định (telmisartan 80mg /hydrochlorothiazide 25mg) được chỉ định ở người lớn không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp khi dùng phối hợp telmisartan 40mg/hydrochlorothiazid 12,5 mg hoặc người lớn có huyết áp ổn định trước đó với telmisartan hoặc hydrochlorothiazide đơn trị liệu.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Telmisartan/hydrochlorothiazide được dùng cho bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp bởi telmisartan đơn lẻ. Liều của 1 trong 2 thành phần riêng lẻ có thể được điều chỉnh tăng lên trước khi chuyển sang phối hợp liều cố định. Trong lâm sàng, việc chuyển đổi trực tiếp từ đơn trị liệu sang dạng phối hợp liều cố định có thể được xem xét.

- Telmisartan/hydrochlorothiazide 80/25mg có thể dùng 1 lần/ngày ở bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp bởi telmisartan/hydrochlorothiazide 80/12,5mg hoặc bệnh nhân đã ổn định trước đó với telmisartan hoặc hydrochlorothiazide đơn trị liệu.

Suy thận

Nên theo dõi định kỳ chức năng thận (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

https://trungtamthuoc.com/

Suy gan

Ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, liều dùng không được vượt quá telmisartan/hydrochlorothiazide 40mg/12,5 mg 1 lần/ngày. Telmisartan/hydrochlorothiazide không được chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng. Thiazide nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của telmisartan/hydrochlorothiazide chưa được xác định trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi. Không có dữ liệu.

Cách dùng:

Dùng uống 1 lần/ngày và nên uống với nước, dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Telmisartan/hydrochlorothiazide nên được giữ trong vỉ kín do đặc tính hút ẩm của thuốc. Viên nén nên dùng ngay khi được lấy ra khỏi vỉ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với bất kỳ hoạt chất hoặc tá dược nào của thuốc.

Mẫn cảm với các dẫn xuất sulphonamide khác (vì hydrochlorothiazide là một dẫn xuất sulphonamide).

Phụ nữ có thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Phụ nữ có thai và cho con bú).*

Rối loạn ứ mật và tắc nghẽn đường mật.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút).

Hạ kali huyết dai dẳng, tăng calci huyết.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời telmisartan/hydrochlorothiazide với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR<60 ml/phút/1,73 m^2) (xem phần *Tương tác* và *Đặc tính dược lý*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phụ nữ có thai

Không bắt đầu điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II trong suốt thai kỳ. Bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các thuốc điều trị tăng huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn thuốc được chứng minh sử dụng trong thai kỳ trừ phi việc tiếp tục sử dụng các chất đối kháng thụ thể angiotensin II được cân nhắc là cần thiết. Khi phụ nữ được chẩn đoán là mang thai, ngay lập tức dừng điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II và nếu cần thiết,

https://trungtamthuoc.com/

nên bắt đầu với một trị liệu thay thế (xem phần *Chống chỉ định* và *Phụ nữ có thai và cho con bú*).

Suy gan

Không nên dùng telmisartan/hydrochlorothiazide cho bệnh nhân bị rối loạn ứ mật, tắc nghẽn đường mật hoặc suy gan nặng (xem phần *Chống chỉ định*) vì telmisartan phần lớn được đào thải qua mật. Những bệnh nhân này có thể giảm độ thanh thải telmisartan qua gan.

Ngoài ra, sử dụng thận trọng telmisaratn/hydrochlorothiazide ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì những thay đổi nhỏ về cân bằng nước và điện giải có thể dẫn đến hôn mê gan. Không có kinh nghiệm lâm sàng đối với telmisartan/hydrochlorothiazide trên bệnh nhân suy gan.

Tăng huyết áp do mạch thận

Tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận ở bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến một thận duy nhất còn chức năng được điều trị với các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone.

Suy thận và ghép thận

Không sử dụng telmisartan/hydrochlorothiazide ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin<30 ml/phút) (xem phần *Chống chỉ định*). Chưa có kinh nghiệm về việc dùng telmisartan/hydrochlorothiazide trên bệnh nhân mới ghép thận. Kinh nghiệm với telmisartan/hydrochlorothiazide còn ít ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, do đó khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid huyết thanh. Tăng ure huyết thanh liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazide có thể xảy ra ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận.

Giảm thể tích máu nội mạch

Hạ huyết áp có triệu chứng, đặc biệt sau liều đầu tiên, có thể xảy ra ở bệnh nhân mất thể tích và/hoặc mất natri do liệu pháp lợi tiểu quá mạnh, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc ói mửa. Những tình trạng như vậy nên được khắc phục trước khi dùng telmisartan/hydrochlorothiazide.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng về việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp tính). Do đó, phong bế kép hệ RAAS bằng phối hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo sử dụng (xem phần *Tương tác* và *Đặc tính dược lý*). Cân nhắc sử dụng liệu pháp phong bế kép khi thật sự cần thiết dưới sự giám sát của chuyên gia và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận đái tháo đường.

Những tình trạng khác kích thích hệ renin-angiotensin-aldosterone

https://trungtamthuoc.com/

Trên những bệnh nhân có trương lực mạch và chức năng thận phụ thuộc phần lớn vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc có bệnh thận cơ bản, kể cả hẹp động mạch thận), điều trị với các thuốc gây ảnh hưởng lên hệ renin-angiotensin-aldosterone có liên quan đến hạ huyết áp cấp, tăng urê huyết, thiểu niệu hoặc hiếm khi gây suy thận cấp (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*)

Cường aldosterone nguyên phát

Bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp hoạt động thông qua sự ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, không khuyến cáo sử dụng telmisartan/hydrochlorothiazide.

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn

Cũng như các thuốc giãn mạch khác, cần thận trọng đặc biệt ở những bệnh nhân hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Các tác dụng chuyển hóa và nội tiết

Điều trị bằng thiazide có thể làm giảm dung nạp glucose, trong khi hạ đường huyết có thể xảy ra trên bệnh nhân đái tháo đường đang dùng insulin hoặc thuốc điều trị đái tháo đường và telmisartan. Vì vậy, cần theo dõi đường huyết trên những bệnh nhân này và điều chỉnh liều insulin hoặc thuốc trị đái tháo đường. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể trở thành thực thể trong quá trình điều trị bằng thiazide.

Tăng nồng độ cholesterol và triglyceride có liên quan đến điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazide, tuy nhiên với liều 12,5mg chứa trong telmisartan/hydrochlorothiazide, rất ít hoặc không có tác dụng như vậy được báo cáo

Tăng acid uric huyết có thể xảy ra hoặc bệnh gout có thể xuất hiện ở một vài bệnh nhân điều trị bằng thiazide.

Mất cân bằng điện giải

Đối với bất kỳ bệnh nhân nào đang dùng thuốc lợi tiểu, kiểm tra định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh nên được thực hiện trong các khoảng thời gian thích hợp.

Các thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, có thể gây mất cân bằng nước điện giải (bao gồm hạ kali huyết, hạ natri huyết và nhiễm kiềm do hạ clo huyết). Các dấu hiệu cảnh báo mất cân bằng nước điện giải là khô miệng, khát, suy nhược, bơ phờ, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, thiểu niệu, nhịp tim nhanh và rối loạn tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Hạ kali huyết

Mặc dù hạ kali huyết có thể tiến triển khi sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide, điều trị đồng thời với telmisartan có thể làm giảm tác dụng hạ kali huyết do thuốc lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali huyết cao hơn ở bệnh nhân bị xơ gan, bệnh nhân đang dùng thuốc lợi tiểu nhanh, trên bệnh nhân đang bù chưa đủ các chất điện giải qua đường uống và trên bệnh nhân điều trị đồng thời với

https://trungtamthuoc.com/

corticosteroid hoặc hormone adrenocorticotropic. (ACTH) (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Tăng kali huyết

Ngược lại, do cơ chế đối kháng của các thụ thể angiotensin II (AT_1) bởi thành phần telmisartan trong telmisartan/hydrochlorothiazide, tăng kali huyết có thể xảy ra. Mặc dù sự tăng kali huyết một cách đáng kể trên lâm sàng chưa được ghi nhận với telmisartan/hydrochlorothiazide, các yếu tố nguy cơ dẫn đến tăng kali huyết bao gồm suy thận và/hoặc suy tim và đái tháo đường. Thận trọng khi dùng phối hợp các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, các chất bổ sung kali hoặc các muối có chứa kali với telmisartan/hydrochlorothiazide (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc).*

Hạ natri huyết và nhiễm kiềm do hạ clo huyết

Không có bằng chứng telmisartan/hydrochlorothiazide sẽ làm giảm hoặc ngăn ngừa tác dụng hạ natri huyết do thuốc lợi tiểu. Sự thiếu hụt clo thường nhẹ và không cần điều trị.

Tăng calci huyết

Các thiazide có thể làm giảm đào thải canxi qua đường niệu và gây tăng nhẹ, tạm thời canxi huyết thanh trong điều kiện không có rối loạn chuyển hoá canxi nào khác. Tăng canxi huyết đáng kể có thể là bằng chứng của chứng cường tuyến cận giáp ẩn. Các thiazide nên được ngừng sử dụng trước khi tiến hành các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Hạ magie huyết

Các thiazide đã cho thấy làm tăng đào thải magie qua nước tiểu, có thể dẫn đến hạ magie huyết.

Lactose monohydrate

Thuốc có chứa lactose monohydrate. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

Khác biệt chủng tộc

Như tất cả các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II khác, telmisartan dường như kém hiệu quả trong việc hạ huyết áp ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không phải da đen khác, có thể do tỷ lệ cao của tình trạng renin thấp ở người da đen bị cao huyết áp.

Khác

Cũng như bất kỳ thuốc điều trị huyết áp nào khác, hạ huyết áp quá mức trên bệnh nhân có bệnh tim hoặc bệnh tim mạch do thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Toàn thân

https://trungtamthuoc.com/

Những phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazide có thể xảy ra trên bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng có nhiều khả năng xảy ra hơn đối với bệnh nhân có tiền sử như vậy.

Tình trạng trầm trọng lên hoặc kích hoạt của bệnh lupus ban đỏ hệ thống đã từng được báo cáo đối với việc dùng các thuốc lợi tiểu thiazide, kể cả hydrochlorothiazide.

Các trường hợp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo với thuốc lợi tiểu thiazide (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Nếu phản ứng nhạy cảm với ánh sáng xảy ra trong quá trình điều trị, khuyến cáo nên dừng điều trị. Nếu cần thiết tái sử dụng thuốc lợi tiểu, khuyến cáo bảo vệ các khu vực tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc UVA nhân tạo.

Bệnh cận thị cấp tính và glaucoma góc đóng thứ phát

Hydrochlorothiazide là một sulfonamide và có thể gây một biểu hiện đặc ứng dẫn đến cận thị cấp tính thoáng qua và glaucoma góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm giảm thị lực hoặc đau nhãn cầu và thông thường xảy ra trong vòng vài giờ cho đến một vài tuần sau khi dùng thuốc. Nếu không điều trị, glaucoma góc đóng cấp tính có thể gây mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị đầu tiên là ngừng sử dụng hydrochlorothiazide càng sớm càng tốt. Điều trị nội khoa hoặc ngoại khoa kịp thời có thể cần cân nhắc trong trường hợp áp lực nội nhãn vẫn không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ làm tiến triển bệnh glaucoma góc đóng có thể gồm tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

Ung thư da không hắc tố (Non-melanoma skin cancer)

Tăng nguy cơ ung thư da không hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (basal cell carcinoma – BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (squamous cell carcinoma – SCC)] với việc tăng liều tích lũy hydrochlorothiazide đã được quan sát trong hai nghiên cứu dịch tễ học của Cơ quan ung thư quốc gia Đan Mạch. Các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng của HCTZ có thể hoạt động như một cơ chế có thể cho NMSC.

Bệnh nhân dùng HCTZ nên được thông báo về nguy cơ NMSC và nên thường xuyên kiểm tra da xem có bất kỳ tổn thương mới nào không và báo cáo sớm mọi tổn thương da đáng ngờ. Các biện pháp phòng ngừa như hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và tia UV và trong trường hợp có tiếp xúc, cần được bảo vệ đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Tổn thương da đáng ngờ nên được kiểm tra sớm bao gồm kiểm tra sinh thiết mô. Việc sử dụng HCTZ cũng có thể cần cân nhắc ở những bệnh nhân đã trải qua NMSC trước đó (xem phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Lithium

https://trungtamthuoc.com/

Tình trạng tăng nồng độ lithium huyết thanh và độc tính của lithium có thể phục hồi đã được báo cáo trong quá trình dùng đồng thời lithium với các thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Một số trường hợp cũng đã được báo cáo khi dùng chung với chất đối kháng thụ thể angiotensin II kể cả telmisartan. Khuyến cáo không sử dụng đồng thời lithium và telmisartan/ hydrochlorothiazide (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)*. Nếu dùng phối hợp lithium và telmisartan/hydrochlorothiazide là cần thiết, cần theo dõi nồng độ lithium huyết thanh trong quá trình sử dụng.

Thuốc liên quan gây mất kali và hạ kali máu (ví dụ: thuốc lợi tiểu gây đào thải kali, thuốc nhuận tràng, corticosteroid, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, natri penicillin G, acid salicylic và các dẫn xuất)

Nếu các thuốc trên được kê đơn cùng với telmisartan/hydrochlorothiazide, nên theo dõi nồng độ kali huyết tương. Các thuốc này có thể làm tăng tác dụng của hydrochlorothiazed lên kali huyết thanh (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)*.

Thuốc có thể làm tăng nồng độ kali hoặc tăng kali huyết (ví dụ: thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chế phẩm bổ sung kali, muối thay thế có chứa kali, cyclosporin hoặc các thuốc khác như heparin sodium).

Nếu các thuốc trên được kê đơn cùng với telmisartan/hydrochlorothiazide, nên theo dõi nồng độ kali huyết tương. Dựa trên kinh nghiệm dùng các loại thuốc khác có tác dụng ức chế hệ renin-angiotensin, việc dùng đồng thời các thuốc trên có thể làm tăng kali huyết thanh. Vì vậy, khuyến cáo không dùng đồng thời (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)*.

Thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn cân bằng kali huyết thanh

Việc theo dõi định kỳ kali huyết thanh được khuyến cáo khi telmisartan/hydrochlorothiazide được dùng với các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn cân bằng kali huyết thanh (ví dụ: digitalis glycosides, các thuốc chống loạn nhịp) và các thuốc được biết là có khả năng gây xoắn đỉnh (bao gồm thuốc chống loạn nhịp), hạ kali máu là yếu tố có thể gây xoắn đỉnh.

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia, ví dụ: quinidine, hydroquinidine, disopyramide
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III, ví dụ: amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide.
- Thuốc loạn thần, ví dụ: thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol.
- Thuốc khác (ví dụ: bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidine, sparfloxacine, terfenadine, vincamine IV.)

Digitalis glycosides

Hạ kali máu hoặc hạ magie máu do thiazide tạo điều kiện làm khởi phát chứng loạn nhịp tim do digitalis (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)*.

Digoxin

https://trungtamthuoc.com/

Dùng đồng thời telmisartan và digoxin làm tăng nồng độ đỉnh digoxin trong huyết tương (49%) và nồng độ đáy (20%). Theo dõi nồng độ digoxin khi khởi đầu điều trị, chỉnh liều và ngừng sử dụng telmisartan để duy trì nồng độ trong khoảng trị liệu.

Thuốc hạ huyết áp khác

Telmisartan có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Dữ liệu nghiên cứu lâm sàng cho thấy sự phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế men chuyển, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến việc xảy ra các tác dụng phụ với tần suất cao hơn như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân RAAS duy nhất (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Đặc tính dược lý).*

Thuốc trị đái tháo đường (thuốc uống và insulin)

Có thể cần điều chỉnh liều của các thuốc điều trị đái tháo đường.

Metformin

Nên thận trọng khi dùng metformin: có nguy cơ gây nhiễm toan acid lactic do suy giảm chức năng thận liên quan đến hydrochlorothiazide.

Các loại cholestyramine và nhựa colestipol

Sự hấp thu hydrochlorothiazide có thể bị giảm khi có mặt các loại nhựa trao đổi anion.

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs)

Các thuốc NSAIDs (ví dụ: acid acetylsalicylic liều kháng viêm, thuốc ức chế COX-2 và thuốc NSAIDs không chọn lọc) có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, tác dụng thải natri qua nước tiểu và tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.

Ở một số bệnh nhân tổn thương chức năng thận (như bệnh nhân bị mất nước hoặc bệnh nhân cao tuổi bị suy thận), việc sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và các chất ức chế cyclo-oxyase có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp có thể phục hồi. Do đó, thận trọng khi sử dụng kết hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Khi dùng phối hợp, bệnh nhân cần được bổ sung nước đầy đủ và nên cân nhắc theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó.

Trong một nghiên cứu, dùng phối hợp telmisartan và ramipril dẫn tới tăng 2,5 lần AUC_{0-24} và C_{max} của ramipril và ramiprilat. Sự liên quan về mặt lâm sàng của kết quả này chưa được xác định.

Các amine làm tăng huyết áp (ví dụ noradrenaline)

Tác dụng của các amine làm tăng huyết áp có thể bị giảm.

https://trungtamthuoc.com/

Các thuốc giãn cơ xương không khử cực (ví dụ tubocurarine)

Tác dụng của các thuốc này có thể được tăng cường bởi hydrochlorothiazide.

Thuốc điều trị gout (ví dụ probenecid, sulfinpyrazone and allopurinol)

Việc điều chỉnh liều các thuốc hạ acid uric có thể cần thiết vì hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết thanh. Tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazone có thể cần thiết. Dùng đồng thời với thiazide có thể làm tăng nguy cơ các phản ứng dị ứng với allopurinol.

Các muối calci

Các thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng nồng độ calci huyết thanh do bị giảm đào thải. Nếu phải dùng chế phẩm bổ sung calci hoặc các thuốc giữ calci (ví dụ vitamin D), nên theo dõi nồng độ calci huyết thanh và điều chỉnh liều calci cho phù hợp.

Thuốc chẹn beta và diazoxide

Tác dụng tăng đường huyết của thuốc chẹn beta và diazoxide có thể được tăng cường bởi thiazide.

Các thuốc kháng cholinergic (ví dụ atropine, biperiden)

Các thuốc kháng cholinergic có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu thiazide bằng cách giảm nhu động dạ dày và tốc độ làm rỗng dạ dày.

Amantadine

Thiazide có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng phụ gây ra bởi amantadine.

Tác nhân gây độc tế bào (ví dụ: cyclophosphamide, methotrexate)

Thiazide có thể làm giảm bài tiết qua thận của các thuốc gây độc tế bào và làm tăng tác dụng suy tủy.

Dựa trên đặc tính dược lý, các thuốc sau đây có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của tất cả các thuốc chống tăng huyết áp bao gồm telmisartan: baclofen, amifostine.

Hơn nữa, hạ huyết áp thế đứng có thể nặng thêm do rượu, barbiturat, ma túy hoặc thuốc chống trầm cảm.

Tương kỵ: Không áp dụng đối với thuốc viên.

SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không sử dụng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trong ba tháng đầu thai kỳ (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).* Chống chỉ định sử dụng các thuốc ức chế thụ thể

https://trungtamthuoc.com/

angiotensin II trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng telmisartan/hydrochlorothiazide ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính với hệ sinh sản (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng)*

Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai khi tiếp xúc với thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; t□□nh□ên không thể loại trừ sự gia tăng nhỏ nguy cơ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học có đối chứng về nguy cơ của thuốc ức chế thụ thể angiotensin II, nhưng có thể tồn tại nguy cơ tương tự đối với nhóm thuốc này. Phụ nữ có dự định mang thai nên chuyển sang các liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn được chứng minh sử dụng trong thai kỳ trừ phi việc tiếp tục sử dụng các chất đối kháng thụ thể angiotensin II được cân nhắc là thật sự cần thiết. Khi phụ nữ được chẩn đoán là mang thai, ngay lập tức dừng điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II và nếu cần thiết nên bắt đầu với một trị liệu thay thế.

Sử dụng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa và ba tháng cuối gây độc cho thai nhi ở người (suy giảm chức năng thận, thiểu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết) (xem phần *Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).*

Nếu sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II từ ba tháng giữa của thai kỳ, khuyến cáo nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh của những bà mẹ điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nên được theo dõi huyết áp thấp một cách chặt chẽ (xem phần *Chống chỉ định, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*

Kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazide trong giai đoạn thai kỳ còn hạn chế, đặc biệt trong ba tháng đầu. Nghiên cứu trên động vật chưa đầy đủ. Hydrochlorothiazide qua được hàng rào nhau thai. Dựa vào cơ chế tác động dược lý của hydrochlorothiazide, việc sử dụng thuốc trong ba tháng đầu và ba tháng cuối thai kỳ có thể làm giảm tưới máu giữa bào thai-nhau thai và có thể gây ảnh hưởng trên bào thai và trẻ sơ sinh như chứng vàng da, rối loạn điện giải và giảm tiểu cầu.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazide cho bệnh nhân bị phù trong thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ, hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu qua nhau thai, mà không đem lại lợi ích trong quá trình điều trị bệnh.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazide cho phụ nữ mang thai cao huyết áp vô căn ngoại trừ những trường hợp hiếm khi không thể áp dụng các điều trị khác.

Phụ nữ cho con bú.

Vì không có dữ liệu liên quan đến việc sử dụng telmisartan/hydrochlorothiazide trong thời kỳ cho con bú, không khuyến cáo sử dụng telmisartan/hydrochlorothiazide và ưu tiên dùng các

https://trungtamthuoc.com/

liệu pháp điều trị thay thế đã có dữ liệu an toàn được chứng minh sử dụng trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc sinh non.

Hydrochlorothiazide được bài tiết qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Thiazide ở liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể ức chế tiết sữa. Không nên sử dụng telmisartan/hydrochlorothiazide trong thời gian cho con bú. Nếu telmisartan/hydrochlorothiazide được sử dụng trong thời gian cho con bú, nên giữ liều ở mức thấp nhất có thể.

Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không thấy ảnh hưởng của telmisartan và hydrochlorothiazide đối với khả năng sinh sản của nam và nữ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Telmisartan/hydrochlorothiazide có thể có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chóng mặt hoặc buồn ngủ đôi khi có thể xảy ra khi dùng telmisartan/hydrochlorothiazide.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Phản ứng bất lợi thường được báo cáo là chóng mặt. Phù mạch nghiêm trọng hiếm khi xảy ra (≥1/10.000 đến <1/1.000).

Tỷ lệ chung và kiểu phản ứng bất lợi được báo cáo với telmisartan/hydrochlorothiazide 80mg/25mg tương dương với báo cáo của telmisartan/hydrochlorothiazide 80mg/12,5mg Không có mối quan hệ về liều với các phản ứng bất lợi và không có mối tương quan với giới tính, tuổi tác hay chủng tộc của bệnh nhân.

Bảng tổng hợp các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi được báo cáo trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng và xảy ra thường xuyên hơn ($p \leq 0,05$) với telmisartan phối hợp hydrochlorothiazide so với giả dược được trình bày theo hệ thống cơ quan. Các phản ứng bất lợi xảy ra với từng thành phần đơn lẻ nhưng chưa thấy trong các thử nghiệm lâm sàng có thể xảy ra trong quá trình điều trị với telmisartan/hydrochlorothiazide.

Các phản ứng bất lợi được xếp loai theo tần suất, quy ước như sau: rất thường gặp (≥1/10), thường gặp (≥1/100 đến <1/10), ít gặp (≥1/1000 đến <1/100), hiếm gặp (≥1/10.000 đến <1/1.000), rất hiếm gặp (<1/10.000), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Với mỗi nhóm tần suất, phản ứng bất lợi được trình bày theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Nhiễm trùng và tình trạng nhiễm trùng	
Hiếm gặp	Viêm phế quản, viêm họng, viêm xoang
Rối loạn hệ miễn dịch	

https://trungtamthuoc.com/

Hiếm gặp	Tình trạng trầm trọng hoặc tiến triển bệnh ban đỏ Lupus hệ thống[1]
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp	Hạ kali máu
Hiếm gặp	Tăng uric máu, hạ natri máu
Rối loạn tâm thần	
Ít gặp	Lo âu
Hiếm gặp	Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Ngất xỉu, dị cảm
Hiếm gặp	Mất ngủ, rối loạn giấc ngủ
Rối loạn mắt	
Hiếm gặp	Thị lực bất thường, nhìn mờ
Rối loạn tiền đình ốc tai	
Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn tim	
Ít gặp	Nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp tim
Rối loạn mạch máu	
Ít gặp	Hạ huyết áp, hạ huyết áp thế đứng
Rối loạn đường hô hấp, lồng ngực, trung thất	
Ít gặp	Khó thở
Hiếm gặp	Bệnh lý hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi)
Rối loạn đường tiêu hóa	
Ít gặp	Tiêu chảy, khô miệng, đầy hơi
Hiếm gặp	Đau bụng, táo bón, khó tiêu, nôn, viêm dạ dày
Rối loạn gan – mật	
Hiếm gặp	Bất thường chức năng gan/rối loạn gan[2]
Rối loạn da và mô dưới da	
Hiếm gặp	Phù mạch (có gây tử vong), ban đỏ, ngứa, phát ban, tăng tiết mồ hôi, mề đay
Rối loạn xương và mô liên kết, hệ cơ xương	
Ít gặp	Đau lưng, co thắt cơ, đau cơ,
Hiếm gặp	Đau khớp, chuột rút, đau chi
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	
Ít gặp	Rối loạn cương dương

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn chung và tại chỗ	
Ít gặp	Đau ngực
Hiếm gặp	Bệnh giống cúm, đau
Xét nghiệm	
Ít gặp	Tăng acid uric máu
Hiếm gặp	Tăng creatinin máu, tăng creatine phosphokinase máu, tăng men gan

1: Dựa trên kinh nghiệm sau khi khi đưa thuốc ra thị trường

2: Xem phần "Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc".

Thông tin bổ sung về thành phần đơn lẻ

Phản ứng bất lợi được báo cáo với một trong các thành phần đơn lẻ có thể là phản ứng bất lợi tiềm tàng với telmisartan/hydrochlorothiazide, ngay cả khi không thấy trong các thử nghiệm lâm sàng của sản phẩm này.

Telmisartan

Phản ứng bất lợi xảy ra với tần suất tương tự ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược và telmisartan.

Tỷ lệ chung các phản ứng bất lợi được báo cáo với telmisartan (41,4%) tương đương với giả dược (43,9%) trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược. Các phản ứng bất lợi liệt kê dưới đây được tổng kết từ tất cả các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân điều trị tăng huyết áp với telmisartan hoặc ở bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên có nguy cơ cao mắc các bệnh tim mạch.

Nhiễm trùng và tình trạng nhiễm trùng	
Ít gặp	Nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiểu (kể cả viêm bàng quang)
Hiếm gặp	Nhiễm trùng huyết bao gồm nhiễm trùng gây tử vong
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	
Ít gặp	Thiếu máu
Hiếm gặp	Tăng bạch cầu ái toan, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	
Hiếm gặp	Quá mẫn, phản ứng phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp	Tăng kali máu
Hiếm gặp	Giảm đường huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường)
Rối loạn tim	

https://trungtamthuoc.com/

Ít gặp	Rối loạn nhịp tim
Rối loạn hệ thần kinh	
Hiếm gặp	Buồn ngủ
Rối loạn đường hô hấp, lồng ngực, trung thất	
Ít gặp	Ho
Hiếm gặp	Bệnh phổi kẽ[3]
Rối loạn đường tiêu hóa	
Hiếm gặp	Khó chịu dạ dày
Rối loạn da và mô dưới da	
Hiếm gặp	Chàm, phát ban do thuốc, phát ban da nhiễm độc
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	
Hiếm gặp	Bệnh khớp, đau gân
Rối loạn thận và đường niệu	
Ít gặp	Suy thận (bao gồm suy thận cấp)
Rối loạn chung và tại chỗ	
Ít gặp	Suy nhược
Xét nghiệm	
Hiếm gặp	Giảm hemoglobin

3: Xem phần "Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc".

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng hạ kali máu có thể dẫn đến mất cân bằng điện giải (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*

Phản ứng bất lợi chưa biết tần suất được báo cáo khi sử dụng hydrochlorothiazide đơn lẻ gồm:

Nhiễm trùng và tình trạng nhiễm trùng	
Chưa rõ	Viêm tuyến nước bọt Hạch lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyps)
Hạch lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyps)	
Hiếm gặp	Giảm tiểu cầu (đôi khi có ban xuất huyết)
Chưa rõ	Thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, suy tủy xương, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu hạt,
Rối loạn hệ miễn dịch	
Chưa rõ	Quá mẫn, phản ứng phản vệ
Rối loạn nội tiết	
Chưa rõ	Đái tháo đường không kiểm soát hoàn toàn

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Ít gặp	Hạ magie máu
Hiếm gặp	Tăng calci máu
Rất hiếm gặp	Nhiễm kiềm do hạ clo máu
Chưa rõ	Chán ăn, mất ngon, mất cân bằng điện giải, tăng cholesterol máu, tăng glucose máu, giảm thể tích tuần hoàn
Rối loạn tâm thần	
Chưa rõ	Bồn chồn
Rối loạn hệ thần kinh	
Hiếm gặp	Đau đầu
Chưa rõ	Mê sảng
Rối loạn mắt	
Chưa rõ	Chứng sắc vàng (xanthopsia), cận thị cấp tính, glaucome góc đóng cấp tính
Rối loạn mạch máu	
Chưa rõ	Viêm mạch hoại tử
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Buồn nôn
Chưa rõ	Viêm tụy, khó chịu dạ dày
Rối loạn gan mật	
Chưa rõ	Vàng da do tế bào gan, vàng da do ứ mật
Rối loạn da và mô dưới da	
Chưa rõ	Hội chứng giống lupus, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, viêm mạch bì, hoại tử độc biểu bì, ban đỏ nhiều dạng.
Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương	
Hiếm gặp	Suy yếu
Rối loạn thận và đường niệu	
Chưa rõ	Viêm thận mô kẽ, rối loạn chức năng thận, glucose niệu
Rối loạn chung và tại chỗ	
Chưa rõ	Sốt
Xét nghiệm	
Chưa rõ	Tăng triglyceride

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Bất thường chức năng gan / rối loạn gan

https://trungtamthuoc.com/

Hầu hết các trường hợp bất thường chức năng gan/ rối loạn gan từ kinh nghiệm với telmisartan sau khi đưa thuốc ra thị trường xảy ra ở bệnh nhân Nhật Bản. Bệnh nhân Nhật Bản có nhiều khả năng gặp các phản ứng bất lợi này.

Nhiễm trùng huyết

Trong thử nghiệm PRoFESS, tỷ lệ nhiễm trùng huyết với telmisartan tăng lên so với giả dược. Biến cố này có thể là cơ hội tìm thấy hoặc có liên quan đến một cơ chế hiện chưa được biết (xem phần *Đặc tính dược lý)*

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp bệnh phổi kẽ đã được báo cáo từ kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường có liên quan tạm thời với việc sử dụng telmisartan. Tuy nhiên, mối quan hệ nhân quả chưa được xác định.

Ung thư da không hắc tố

Dựa trên dữ liệu từ các nghiên cứu dịch tễ học, có mối quan hệ phụ thuộc liều tích lũy giữa hydrochlorothiazide và NMSC (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược lý*).

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Thông tin sẵn có còn hạn chế về quá liều telmisartan ở người. Mức độ hydrochlorothiazide cần đào thải bằng thẩm phân máu chưa được xác định.

Triệu chứng

Các biểu hiện nổi bật nhất của quá liều telmisartan là hạ huyết áp và nhịp t□m nh□nh; nhịp tim chậm, chóng mặt, nôn, tăng creatinine huyết thanh và suy thận cấp cũng được báo cáo. Quá liều hydrochlorothiazide có liên quan đến giảm điện giải (hạ kali máu, hạ clo máu) và giảm thể tích tuần hoàn do lợi tiểu quá mức. Các dấu hiệu và triệu chứng phổ biến nhất của quá liều là buồn nôn và buồn ngủ. Hạ kali máu có thể dẫn đến co thắt cơ và/hoặc làm tăng rối loạn nhịp tim liên quan đến việc sử dụng đồng thời glycoside digitalis hoặc một số thuốc chống loạn nhịp.

Điều trị

Telmisartan không được loại bỏ bằng thẩm phân máu. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Điều trị tùy thuộc vào thời gian kể từ khi uống thuốc và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng. Biện pháp đề nghị bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt tính có thể hữu ích trong điều trị quá liều. Chất điện giải và creatinine huyết thanh nên được theo dõi thường xuyên. Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm, nhanh chóng bù thể tích và muối.

https://trungtamthuoc.com/

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị: phối hợp chẹn thụ thể angiotensin II và lợi tiểu.

Mã ATC: C09DA07

Telmisartan/hydrochlorothiazide là phối hợp gồm một thuốc ức thụ thể angiotensin II, telmisartan và một thuốc lợi tiểu thiazide, hydrochlorothiazide. Sự phối hợp những thành phần này có tác dụng hiệp đồng chống tăng huyết áp, làm giảm huyết áp ở mức độ cao hơn so với chỉ dùng một thành phần đơn lẻ. Telmisartan/hydrochlorothiazide dùng một lần/ngày làm giảm dần huyết áp một cách hiệu quả trong khoảng liều điều trị.

Cơ chế tác động

Telmisartan là một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II loại 1 (nhóm AT_1) có hiệu quả khi dùng đường uống. Telmisartan chiếm chỗ angiotensin II với ái lực rất cao tại vị trí gắn kết với thụ thể AT_1 là vị trí chịu trách nhiệm cho các hoạt động của angiotensin II.

Telmisartan không thể hiện bất kỳ hoạt động chủ vận từng phần nào tại thụ thể AT_1. Telmisartan gắn kết chọn lọc trên thụ thể AT_1. Sự gắn kết này kéo dài. Telmisartan không cho thấy có ái tính với các thụ thể khác, kể cả AT_2 và các thụ thể AT kém điển hình hơn. Vai trò chức năng của các thụ thể này chưa được rõ, cũng như tác dụng bị kích thích quá mức có thể của chúng do angiotensin II, là chất có nồng độ tăng lên do telmisartan. Nồng độ aldosterone huyết tương được làm giảm do telmisartan. Telmisartan không ức chế renin huyết tương người hoặc chẹn các kênh ion. Telmisartan không ức chế men chuyển angiotensin (kininase II), men này cũng có tác dụng giáng hoá bradykinin. Vì vậy không có khả năng làm tăng tác dụng phụ qua trung gian bradykinin.

Một liều 80 mg telmisartan dùng trên người tình nguyện khỏe mạnh có tác dụng gần như ức chế hoàn toàn tăng huyết áp do angiotensin II. Tác dụng ức chế này được duy trì trong 24 giờ và vẫn có thể thấy cho đến 48 giờ.

Hydrochlorothiazide là một thuốc lợi tiểu nhóm thiazide. Cơ chế tác dụng chống tăng huyết áp của các thuốc lợi tiểu thiazide chưa được biết rõ hoàn toàn. Các thiazide ảnh hưởng đến cơ chế tái hấp thu điện giải tại ống thận, trực tiếp làm tăng đào thải natri và clorid ở lượng tương đương nhau. Hoạt động lợi tiểu của hydrochlorothiazide làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt động rennin huyết tương, tăng tiết aldosterone dẫn đến hậu quả tăng bài tiết kali và bicarbonate trong nước tiểu, và làm giảm kali huyết thanh. Có thể thông qua việc chẹn hệ renin-angiotensin-aldosterone, dùng đồng thời telmisartan có xu hướng làm phục hồi lượng kali bị mất do các thuốc lợi tiểu này. Với hydrochlorothiazide, tác dụng lợi tiểu xuất hiện sau 2 giờ, tác dụng cao nhất đạt sau khoảng 4 giờ, duy trì trong khoảng 6 - 12 giờ.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát

https://trungtamthuoc.com/

Sau liều telmisartan đầu tiên, hoạt động chống tăng huyết áp dần dần thể hiện trong vòng 3 giờ. Hạ huyết áp tối đa thường đạt được sau 4 tuần điều trị và được duy trì trong suốt quá trình điều trị lâu dài. Tác dụng chống tăng huyết áp bền vững liên tục trong suốt 24 giờ sau khi dùng thuốc, kể cả 4 giờ trước khi dùng liều tiếp theo, được thể hiện thông qua đo huyết áp. Điều này được khẳng định bằng các phép đo được thực hiện tại thời điểm có tác dụng tối đa và ngay trước liều tiếp theo (thông qua nồng độ đỉnh duy trì trên 80% sau khi dùng liều 40 và 80 mg telmisartan trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược).

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, telmisartan có tác dụng làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương mà không ảnh hưởng đến nhịp tim. Hiệu quả hạ huyết áp của telmisartan tương đương với các thuốc đại diện cho các nhóm thuốc hạ huyết áp khác (được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh telmisartan với amlodipine, atenolone, enalapril, hydrochlorothiazide và lisinopril).

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi (n = 687 bệnh nhân được đánh giá về hiệu quả) ở những người không đáp ứng với phối hợp 80 mg/12,5 mg, tác dụng hạ huyết áp tăng dần của phối hợp 80 mg/25 mg so với điều trị tiếp tục bằng phối hợp 80 mg/12,5 mg là 2,7/1,6 mm Hg (SBP / DBP) (sự khác biệt mức trung bình điều chỉnh thay đổi trên cơ sở tương ứng). Trong một thử nghiệm tiếp tục với phối hợp 80 mg/25 mg, huyết áp tiếp tục giảm thêm (kết quả giảm tổng cộng là 11,5/9,9 mm Hg (SBP/DBP).

Trong một phân tích gộp của hai thử nghiệm lâm sàng mù đôi đối chứng giả dược trong 8 tuần với valsartan/hydrochlorothiazide 160 mg/25 mg (n = 2121 bệnh nhân được đánh giá về hiệu quả), hiệu quả hạ huyết áp cao hơn đáng kể là 2,2/1,2 mm Hg (SBP/DBP) đã chứng minh (sự khác biệt mức trung bình điều chỉnh thay đổi trên cơ sở tương ứng) lợi ích của phối hợp telmisartan/hydrochlorothiazide 80 mg/25 mg.

Khi ngừng điều trị đột ngột bằng telmisartan, huyết áp dần trở về giá trị trước điều trị trong khoảng vài ngày mà không có biểu hiện tăng huyết áp dội ngược.

Tỷ lệ ho khan thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị bằng telmisartan so với bệnh nhận dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh trực tiếp hai thuốc điều trị tăng huyết áp.

Phòng ngừa bệnh tim mạch

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial – Nghiên cứu đa quốc gia sự kết thúc của điều trị telmisartan đơn trị liệu và kết hợp với ramipril) so sánh hiệu quả của telmisartan, ramipril và kết hợp giữa telmisartan và ramipril đối với tim mạch trên 25620 bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên có tiền sử bệnh động mạch vành, đột quỵ, thiếu máu não thoáng qua (TIA – transient ischemic attack), bệnh động mạch ngoại biên, hoặc đái tháo đường kèm theo biểu hiện tổn thương cơ quan đích (ví dụ: bệnh võng mạc, phì đại thất trái, albumin niệu vi thể hoặc đại thể), đây là dân số có nguy cơ biến cố tim mạch cao.

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm điều trị sau: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576), hoặc kết hợp telmisartan 80 mg và ramipril 10 mg (n=8502), và được theo dõi trung bình là 4,5 năm.

Telmisartan có hiệu quả tương tự như ramipril ở các điểm cuối thứ cấp được cụ thể trước của tử vong do bệnh tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và đột quỵ không gây tử vong [0,99 (97,5% CI: 0,90 - 1,08), p (không thấp hơn) = 0,0004], điểm cuối chính trong nghiên cứu tham khảo HOPE (Nghiên cứu đánh giá kết quả phòng ngừa trên tim), nghiên cứu hiệu quả của ramipril so với giả dược.

TRANSCEND ngẫu nhiên các bệnh nhân không dung nạp ACE-I với các tiêu chí tương tự như ONTARGET với telmisartan 80 mg (n = 2954) hoặc giả dược (n = 2972), cả hai đều được chăm sóc theo tiêu chuẩn. Thời gian theo dõi trung bình là 4 năm 8 tháng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ điểm cuối nguyên phát hỗn hợp (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc nhập viện vì suy tim sung huyết) được tìm thấy [15,7% ở nhóm telmisartan và 17,0% ở nhóm dùng giả dược với tỷ lệ nguy hiểm là 0,92 (95% CI: 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Có bằng chứng về lợi ích của telmisartan so với giả dược ở điểm cuối tổng hợp thứ phát được xác định trước của tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong và đột quỵ không gây tử vong [0,87 (95% CI: 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Không có bằng chứng về lợi ích đối với tỷ lệ tử vong do tim mạch (tỷ lệ nguy hiểm 1,03; 95% CI: 0,85 - 1,24).

Ho và phù mạch ít được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng telmisartan hơn ở bệnh nhân điều trị bằng ramipril, trong khi hạ huyết áp được báo cáo thường xuyên hơn với telmisartan.

Kết hợp telmisartan với ramipril không mang lại lợi ích hơn so với ramipril hoặc telmisartan đơn trị liệu. Tỷ lệ tử vong do biến cố tim mạch và tất cả nguyên nhân gây tử vong đều cao hơn đối với dạng kết hợp. Ngoài ra, có tỷ lệ tăng kali máu, suy thận, hạ huyết áp và ngất cao hơn đáng kể khi kết hợp. Do đó, việc sử dụng kết hợp telmisartan và ramipril không được khuyến cáo đối với dân số này.

Trong nghiên cứu "Phác đồ phòng ngừa hiệu quả tránh đột quỵ thứ phát" (PRoFESS) ở bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên, bệnh nhân mới trải qua đột quỵ, tỷ lệ nhiễm trùng huyết tăng cao được ghi nhận với telmisartan so với giả dược, 0,70% so với 0,49% [RR 1,43 (khoảng tin cậy 95% 1,00 - 2,06)]; tỷ lệ mắc bệnh nhiễm trùng huyết gây tử vong tăng lên ở những bệnh nhân dùng telmisartan (0,33%) so với bệnh nhân dùng giả dược (0,16%) [RR 2.07 (khoảng tin cậy 95% 1,14 - 3,76)]. Tỷ lệ gia tăng nhiễm trùng huyết liên quan đến việc sử dụng telmisartan có thể là cơ hội tìm thấy hoặc có liên quan đến một cơ chế hiện chưa được biết.

Hai thử nghiệm lớn ngẫu nhiên, có đối chứng (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - Bệnh nhân mắc bệnh thận đái tháo đường) kiểm tra việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.

https://trungtamthuoc.com/

ONTARGET là một nghiên cứu được thực hiện ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch, bệnh mạch máu não, hoặc đái tháo đường tuýp 2 kèm theo tổn thương cơ quan đích (xem phần *Phòng ngừa bệnh tim mạch*). VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân mắc đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận đái tháo đường. Những nghiên cứu này cho thấy không có lợi ích đáng kể trên thận và/hoặc hiệu quả trên tim mạch, nhưng làm tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp so với đơn trị liệu. Với đặc tính dược lực học tương tự, những kết quả này cũng liên quan với các thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II khác. Do đó, không nên sử dụng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân mắc bệnh thận đái tháo đường.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – Thử nghiệm Aliskiren trên bệnh tiểu đường tuýp 2 sử dụng các điểm cuối bệnh tim mạch và bệnh thận) là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc thêm aliskiren vào trị liệu tiêu chuẩn của thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân mắc đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận mãn tính, bệnh tim mạch, hoặc cả hai. Nghiên cứu bị chấm dứt sớm vì tăng nguy cơ gặp kết quả bất lợi. Tử vong tim mạch và đột quỵ thường gặp ở nhóm aliskiren nhiều hơn so với giả dược, các biến cố bất lợi và các biến cố bất lợi nghiêm trọng cần quan tâm (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) thường được báo cáo ở nhóm aliskiren hơn so với giả dược.

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy điều trị lâu dài bằng hydrochlorothiazide làm giảm nguy cơ tử vong tim mạch và mắc bệnh tim mạch.

Tác dụng của việc kết hợp liều cố định telmisartan/hydrochlorothiazide đối với tỷ lệ tử vong và bệnh tim mạch hiện chưa rõ.

Ung thư da không hắc tố

Dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, có mối quan hệ phụ thuộc liều tích lũy giữa HCTZ và NMSC. Một nghiên cứu trên dân số bao gồm 71.533 trường hợp BCC và 8.629 trường hợp SCC tương ứng với 1.430.833 và 172.462 dân số được kiểm soát. Sử dụng HCTZ cao (≥50.000 mg tích lũy) có liên quan với OR điều chỉnh là 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) cho BCC và 3,98 (KTC 95%: 3,68-4,31) cho SCC. Mối quan hệ đáp ứng liều tích lũy rõ ràng đã được quan sát đối với BCC và SCC. Một nghiên cứu khác cho thấy mối liên quan có thể có giữa ung thư môi (SCC) và việc dùng HCTZ: 633 trường hợp ung thư môi có liên kết với 63.067 người được kiểm soát, sử dụng chiến lược lấy mẫu theo nguy cơ. Mối quan hệ đáp ứng liều tích lũy đã được chứng minh với mức điều chỉnh OR 2.1 (95% CI: 1.7-2.6) tăng lên OR 3.9 (3.0-4.9) khi sử dụng cao (~ 25.000 mg) và OR 7.7 (5.7-10.5) cho mức cao nhất liều tích lũy (~100.000mg) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).*

Trẻ em

https://trungtamthuoc.com/

Cơ quan Dược phẩm Châu Âu đã từ bỏ việc nộp kết quả nghiên cứu với telmisartan/hydrochlorothiazide trên tất cả các nhóm nhỏ bệnh nhi bị tăng huyết áp (xem phần *Cách dùng và liều dùng* để biết thông tin về sử dụng ở trẻ em).

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sử dụng đồng thời hydrochlorothiazide và telmisartan dường như không ảnh hưởng đến dược động học của mỗi thành phần ở những người khỏe mạnh.

Hấp thu

Telmisartan: Sau khi uống, nồng độ đỉnh của telmisartan đạt được sau 0,5 – 1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của telmisartan 40 mg và 160 mg tương ứng là 42% và 58%. Thức ăn làm giảm nhẹ sinh khả dụng của telmisartan với mức giảm diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) khoảng 6% đối với viên 40 mg và khoảng 19% đối với liều 160 mg. Sau 3 giờ các nồng độ trong huyết tương đều tương đương nhau bất kể telmisartan được dùng cùng hay không cùng thức ăn. AUC giảm ít không làm giảm hiệu quả điều trị. Telmisartan tích luỹ không đáng kể trong huyết tương khi dùng thuốc lặp lại.

Hydrochlorothiazide: Sau khi uống telmisartan/hydrochlorothiazide, nồng độ đỉnh của hydrochlorothiazide đạt được sau 1,0 – 3,0 giờ. Do sự bài tiết tích lũy qua thận, sinh khả dụng tuyệt đối khoảng 60%.

Phân bố

Telmisartan: Telmisartan gắn kết mạnh với các protein huyết tương (>99,5%) chủ yếu là albumin và alpha 1 – acid glycoprotein. Thể tích phân phối telmisartan khoảng 500 lít cho thấy có sự gắn kết thêm tại mô.

Hydrochlorothiazide: Hydrochlorothiazide gắn kết 68% với protein huyết tương và thể tích phân bố là 0,83 ± 1,14 L/kg.

Chuyển hóa

Telmisartan: Telmisartan được chuyển hoá bởi sự liên hợp hình thành acylglucuronide không có hoạt tính dược lý. Glucuronide của hợp chất gốc là sản phẩm chuyển hoá duy nhất được xác định ở người. Sau một liều telmisartan gắn ^{14}C, glucuronide chiếm khoảng 11% hoạt tính phóng xạ đo được trong huyết tương. Các cytochrome P450 isoenzyme không tham gia vào quá trình chuyển hoá telmisartan.

Hydrochlorothiazide: Hydrochlorothiazide không được chuyển hóa ở người.

Thải trừ

Telmisartan: Sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc uống telmisartan gắn ^{14}C, hầu hết liều dùng (>97%) được đào thải ra phân qua đường mật. Chỉ một lượng nhỏ tìm thấy trong nước tiểu. Độ thanh

https://trungtamthuoc.com/

thải telmisartan trong huyết tương toàn phần sau khi uống thuốc là >1500 mL/phút. Thời gian bán thải cuối cùng của telmisartan là >20 giờ.

Hydrochlorothiazide: Hydrochlorothiazide được đào thải gần như hoàn toàn ở dạng không đổi qua nước tiểu. Khoảng 60% liều uống được đào thải trong vòng 48 giờ. Độ thanh thải qua thận khoảng 250 – 300 mL/phút. Thời gian bán thải cuối cùng của hydrochlorothiazide là 10 – 15 giờ.

Tuyến tính/phi tuyến tính

Telmisartan: Dược động học của telmisartan dùng đường uống là phi tuyến tính trên liều từ 20 - 160 mg, lớn hơn tỷ lệ tăng nồng độ trong huyết tương (C_{max} và AUC) khi liều tăng.

Hydrochlorothiazide: thể hiện dược động học tuyến tính.

Người lớn tuổi

Dược động học của telmisartan không khác nhau giữa người cao tuổi và những người dưới 65 tuổi.

Giới tính

Nồng độ trong huyết tương của telmisartan thường cao gấp 2-3 lần ở nữ so với nam. Tuy nhiên trong các nghiên cứu lâm sàng, không thấy có sự tăng đáng kể đáp ứng về huyết áp hoặc tăng tỉ lệ hạ huyết áp thế đứng ở nữ giới. Không cần thiết phải điều chỉnh liều dùng. Có xu hướng nồng độ hydrochlorothiazide huyết tương ở nữ giới cao hơn so với nam giới. Điều này được xem như không có liên quan trên lâm sàng.

Suy thận

Đào thải qua thận không góp phần vào quá trình đào thải telmisartan. Dựa trên kinh nghiệm còn ít ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinine 30-60 mL/phút, trung bình khoảng 50 mL/phút) không cần điều chỉnh liều dùng với bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Telmisartan không được loại trừ khi thẩm phân máu. Trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, tỷ lệ đào thải hydrochlorothiazide bị giảm. Trong một nghiên cứu điển hình trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trung bình 90 mL/phút, thời gian bán thải của hydrochlorothiazide tăng lên. Trên những bệnh nhân chức năng thận không còn, thời gian bán thải khoảng 34 giờ.

Suy gan

Các nghiên cứu trên bệnh nhân suy gan cho thấy có sự tăng sinh khả dụng tuyệt đối tới gần 100%. Thời gian bán thải không thay đổi trên bệnh nhân suy gan.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Không có nghiên cứu tiền lâm sàng bổ sung nào được thực hiện với phối hợp liều cố định 80 mg/25 mg. Trong các nghiên cứu an toàn tiền lâm sàng dùng đồng thời telmisartan và

https://trungtamthuoc.com/

hydrochlorothiazide ở chuột và chó có huyết áp bình thường, liều tạo ra tác dụng tương đương với liều trong khoảng liều điều trị lâm sàng không gây ra thêm phát hiện nào khi chỉ sử dụng một trong hai chất. Các phát hiện độc tính quan sát thấy dường như không liên quan đến việc sử dụng điều trị ở người.

Các phát hiện độc tính được biết đến từ các nghiên cứu tiền lâm sàng với thuốc ức chế men chuyển angiotensin và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II là: giảm các thông số hồng cầu (hồng cầu, hemoglobin, hematocrit), thay đổi huyết động học thận (tăng urê huyết và creatinin), tăng hoạt tính renin huyết tương, phì đại/tăng sản của các tế bào juxtaglomeular và tổn thương niêm mạc dạ dày. Tổn thương dạ dày có thể được ngăn ngừa/cải thiện bằng cách bổ sung nước muối đường uống và chăm sóc theo từng nhóm động vật. Ở chó, có giãn và teo ống thận. Những phát hiện này được xem là do hoạt động dược lý của telmisartan.

Không có bằng chứng rõ ràng về tác dụng gây quái thai, tuy nhiên liều độc telmisartan có ảnh hưởng đến sự phát triển sau sinh của trẻ như trọng lượng cơ thể thấp hơn và mở mắt chậm.

Telmisartan cho thấy không có bằng chứng về đột biến gen và hoạt động nhiễm sắc thể có liên quan trong các nghiên cứu in vitro và không có bằng chứng gây ung thư ở chuột. Các nghiên cứu với hydrochlorothiazide cho thấy bằng chứng không rõ ràng về tác dụng gây độc gen hoặc gây ung thư trong một số mô hình thí nghiệm. Tuy nhiên, kinh nghiệm với hydrochlorothiazide trên người không thể hiện mối liên quan với sự gia tăng các khối u.

Để biết khả năng gây độc phôi thai của telmisartan/hydrochlothiazide, xem phần *Sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú.*

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 14 viên.

Hộp 7 vỉ x 14 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30^0C, trong bao bì gốc để tránh ánh sáng và ẩm.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

LABORATORIOS LICONSA, S.A.

Avda. Miralcampo, Nº 7, Pol. Ind. Miralcampo, 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), Tây Ban Nha.