

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

BIVOTZI 80/12.5 Viên nén



ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

THÀNH PHẦN: Cho 1 viên

Thành phần được chất: Telmisartan 80 mg, Hydrochlorothiazide 12,5 mg.

Thành phần tá dược: Sodium hydroxide, Povidone K30, Polysorbate 80, Microcrystalline cellulose 101, Crospovidone, Meglumin, Talc, Colloidal anhydrous silica và Magnesium stearate.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nén (viên nén dài, màu trắng đến trắng ngà, một mặt có vạch ngang, một mặt trơn).

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

Dạng thuốc phối hợp liều cố định (telmisartan 80 mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg) được chỉ định cho các bệnh nhân huyết áp chưa được kiểm soát khi sử dụng telmisartan đơn trị liệu.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Thuốc cần được sử dụng cho các bệnh nhân huyết áp chưa được kiểm soát được khi sử dụng telmisartan đơn trị liệu. Cần hiệu chỉnh liều của một trong 2 thành phần trước khi chuyển sang sử dụng thuốc kết hợp. Khi tình trạng lâm sàng ổn định, cần cân nhắc chuyển từ liều pháp đơn trị liệu sang thuốc kết hợp liều cố định.

Liều dùng là 1 viên, mỗi ngày một lần

Người suy thận: Kinh nghiệm ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình còn hạn chế, nhưng không có dấu hiệu tác dụng phụ trên thận và không cần phải điều chỉnh liều. Nên theo dõi định kỳ chức năng thận.

Người suy gan: Ở người suy gan từ nhẹ đến trung bình, liều dùng thuốc kết hợp không được quá 40 mg 1 lần mỗi ngày. Chống chỉ định cho người suy gan nặng. Các thiazide cần được dùng thận trọng cho người bị suy gan.

Người cao tuổi: Không cần chỉnh liều cho người cao tuổi.

Trẻ em: Tính an toàn và hiệu quả của thuốc cho trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không khuyến cáo sử dụng thuốc ở trẻ em và thanh thiếu niên.

Cách dùng: Thuốc dùng đường uống một lần mỗi ngày và nên nuốt toàn bộ với chất lỏng, không bẻ đôi viên thuốc, có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Do tính dễ hút ẩm của thuốc, cần giữ thuốc trong vỉ, chỉ nên bóc ra khỏi vỉ ngay trước khi dùng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với telmisartan, hydrochlorothiazide hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Quá mẫn cảm với các dẫn chất sulphonamide khác (vì hydrochlorothiazide là một dẫn chất từ sulfonamide).

Phụ nữ mang thai 3 tháng giữa và cuối, phụ nữ cho con bú.

Ứ mật và các rối loạn tắc nghẽn đường mật.

Suy gan nặng.

Suy thận nặng (creatinine < 30 ml/phút), vô niệu.

Hạ kali máu chống kháng, tăng calci máu.

Dùng cùng lúc với các thuốc chứa aliskiren chống chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (có GFR < 60 ml/phút/1,73m²).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Thai kỳ

Không nên dùng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II cho phụ nữ mang thai, trừ khi thật cần thiết. Bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được thay thế bằng thuốc hạ huyết áp khác đã có dữ liệu an toàn dùng cho phụ nữ mang thai. Khi có chẩn đoán mang thai việc điều trị với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nên được ngưng lại lập tức, và bắt đầu dùng liệu pháp thay thế khác.

Suy gan

Không nên dùng thuốc cho các bệnh nhân ứ mật, rối loạn tắc nghẽn đường mật hoặc suy gan nặng. Do telmisartan được đào thải chủ yếu qua mật. Các bệnh nhân này có thể bị giảm độ thanh thải telmisartan ở gan.

Ngoài ra, thuốc cần được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, vì các thay đổi nhỏ của sự cân bằng nước và điện giải có thể thúc đẩy thành hôn mê gan. Không có kinh nghiệm lâm sàng dùng thuốc này ở bệnh nhân suy gan.

Tăng huyết áp do động mạch thận

Bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến một vùng chức năng của thận được điều trị bằng các thuốc có ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosterone sẽ làm tăng nguy cơ tụt huyết áp nặng và suy thận.

Suy thận và ghép thận

Không nên dùng thuốc này cho người suy thận nặng (creatinine < 30 ml/phút). Chưa có kinh nghiệm dùng thuốc cho bệnh nhân mới ghép thận.

Ít có kinh nghiệm khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa do đó cần phải theo dõi kali, creatinine và acid uric máu định kỳ. Chứng tăng nitrơ huyết liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazide có thể xảy ra ở người suy thận.

Telmisartan không bị loại bỏ khỏi máu bằng phương pháp lọc máu và không thể thẩm phân.

Giảm thể tích tuần hoàn nội mạch

Hạ huyết áp triệu chứng, nhất là khi dùng liều đầu tiên, có thể xảy ra ở bệnh nhân có sự giảm thể tích tuần hoàn mạch và/hoặc natri do dùng nhiều thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Cần phải điều chỉnh tình trạng này trước khi dùng thuốc này.

Các trường hợp riêng lẻ bị hạ natri máu kèm theo các triệu chứng thần kinh (buồn nôn, mất phương hướng tiến triển, thờ ơ) đã được ghi nhận khi sử dụng HCTZ.

Ứ chế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế enzym chuyển, các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Sự ức chế kép hệ thống renin-angiotensin II-aldosterone (RAAS) qua việc sử dụng kết hợp các thuốc như nói trên là không được khuyến khích.

Nếu liệu pháp ức chế kép là thật sự cần thiết, thì cần phải có sự giám sát chuyên môn và phải theo dõi chặt chẽ thường xuyên chức năng thận, các chất điện giải và huyết áp.

Không nên dùng đồng thời chất ức chế enzym chuyển và chất đối kháng thụ thể angiotensin ở những bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

Các trường hợp khác kích thích hệ thống renin-angiotensin-aldosterone

Ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào các hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (như bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), điều trị bằng các thuốc có ảnh hưởng đến hệ thống này có thể gây tụt huyết áp cấp, tăng nitơ huyết, tiểu ít hoặc đôi khi suy thận cấp.

Cường aldosterone nguyên phát

Bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát nói chung thường không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp tác dụng qua ức chế hệ thống renin-angiotensin. Do đó, việc sử dụng thuốc này là không được khuyến cáo.

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

Như các chất giãn mạch khác nên sử dụng thận trọng cho người hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, bệnh phì đại cơ tim tắc nghẽn.

Tác dụng trên chuyển hóa và nội tiết

Điều trị bằng thiazide có thể làm giảm sự dung nạp glucose, khi đó hạ đường huyết có thể xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường dùng thuốc insulin hoặc thuốc chống đái tháo đường và telmisartan. Vì vậy, cần theo dõi đường huyết và có thể cần phải điều chỉnh liều insulin hoặc các thuốc chống đái tháo đường. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể biểu hiện trong khi điều trị bằng thiazide.

Khi dùng thuốc lợi tiểu thiazide có thể liên quan đến sự gia tăng nồng độ cholesterol và triglyceride. Tuy nhiên, với liều hydrochlorothiazide 12,5 mg chứa trong thuốc kết hợp, thì tác dụng này là tối thiểu hoặc không có tác dụng này.

Tăng acid uric máu có thể xảy ra hoặc bệnh gout có thể bộc phát ở một số bệnh nhân sử dụng thuốc lợi tiểu thiazide.

Mất cân bằng điện giải

Đối với bất kỳ bệnh nhân nào được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, cần thực hiện xác định định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh trong khoảng thời gian thích hợp.

Các thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide, có thể gây mất cân bằng nước hoặc chất điện giải (bao gồm cả hạ kali máu, hạ natri máu, và nhiễm kiềm hạ acid máu). Các dấu hiệu cảnh báo sự mất cân bằng này là khô miệng, khát nước, suy nhược, thờ ơ, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, hạ huyết áp, tiểu ít, tim đập nhanh, rối loạn tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn.

Hạ kali máu

Mặc dù hạ kali máu có thể xảy ra khi dùng các thuốc lợi tiểu thiazide, điều trị đồng thời với telmisartan có thể làm giảm hạ kali máu do thuốc lợi tiểu gây ra. Nguy cơ hạ kali máu cao hơn ở các bệnh nhân xơ

gan, các bệnh nhân bị lợi tiểu nhiều, các bệnh nhân không uống đầy đủ chất điện giải và ở bệnh nhân được điều trị đồng thời với corticosteroid hoặc hormon vỏ thượng thận (ACTH).

Tăng kali máu.

Ngược lại, do sự đối kháng các thụ thể angiotensin II (AT_1) bởi telmisartan trong thành phần thuốc này, tăng kali máu có thể xảy ra. Mặc dù tăng kali máu có ý nghĩa lâm sàng chưa được ghi nhận khi dùng thuốc này, các yếu tố nguy cơ để hình thành tăng kali máu bao gồm suy thận và/ hoặc suy tim, và bệnh đái tháo đường. Các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc bổ sung kali hoặc muối thay thế kali cần được sử dụng thận trọng cùng với thuốc này.

Hạ natri máu và nhiễm kiềm hạ clor máu

Không có bằng chứng cho thấy thuốc này làm giảm hoặc ngăn ngừa hạ natri máu do thuốc lợi tiểu gây ra. Thiếu clorid thường là nhẹ và không cần điều trị.

Tăng calci máu

Thiazide có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và gây tăng calci máu nhẹ và không liên tục trong khi không có sự rối loạn chuyển hóa calci trước đó. Sự tăng calci máu đáng kể có thể là bằng chứng của bệnh cường tuyến cận giáp tiềm ẩn. Cần ngưng thuốc thiazide trước khi cho làm xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

Hạ magnesi máu

Thiazide có thể làm tăng sự bài tiết magnesi qua nước tiểu, có thể dẫn đến hạ magnesi trong máu.

Khác biệt chủng tộc

Cũng như tất cả các chất đối kháng thụ thể angiotensin II khác, telmisartan có tác dụng hạ huyết áp kém hơn ở bệnh nhân da đen so với những chủng người khác có thể là do tình trạng có renin thấp nhiều hơn ở nhóm người da đen bị tăng huyết áp.

Bệnh tim thiếu máu cục bộ

Như với bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào, việc hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Tổng quát

Phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazide có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử bị dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng có nhiều khả năng bị hơn ở những bệnh nhân có tiền sử này.

Bộc phát hoặc kích hoạt bệnh lupus ban đỏ toàn thân đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc lợi tiểu thiazide, bao gồm hydrochlorothiazide.

Có một số trường hợp nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo khi dùng các thuốc lợi tiểu thiazide. Nếu xảy ra phản ứng nhạy cảm ánh sáng trong khi điều trị, thì phải ngừng điều trị. Nếu việc tái sử dụng thuốc lợi tiểu là cần thiết, thì khuyến cáo nên che chắn để bảo vệ vùng da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.

Tràn dịch màng mạch, cận thị và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính.

Hydrochlorothiazide, một sulfonamide, có thể gây một phản ứng riêng biệt, dẫn đến tràn dịch màng mạch với khuyết tật trường nhìn, cận thị cấp tính và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Các triệu chứng bao gồm khởi phát suy giảm thị lực cấp tính hoặc đau mắt và thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Nếu không điều trị tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Phương pháp điều trị chính là ngừng dùng hydrochlorothiazide càng nhanh càng tốt.

Cần nhanh chóng xem xét điều trị bằng thuốc hoặc phẫu thuật nếu áp lực nội nhãn vẫn không được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ hình thành tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm cả tiền sử dị ứng với sulfonamide hoặc penicillin.

Ung thư da không hắc tố

Nguy cơ ung thư da không hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)] tăng lên khi liều tích lũy phơi nhiễm HCTZ tăng lên đã được ghi nhận trong hai nghiên cứu dịch tễ học dựa trên cơ sở Dữ liệu Ung thư Quốc gia Đan Mạch. Các tác động nhạy cảm với ánh sáng của HCTZ có thể hoạt động như một cơ chế có thể xảy ra đối với NMSC.

Bệnh nhân dùng HCTZ cần được thông báo về nguy cơ mắc NMSC và được khuyến nghị thường xuyên kiểm tra da để phát hiện bất kỳ tổn thương mới nào và báo cáo ngay bất kỳ tổn thương da đáng ngờ nào. Các biện pháp phòng ngừa có thể như hạn chế tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và tia UV và trong trường hợp tiếp xúc, cần khuyến cáo bệnh nhân bảo vệ đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da đáng ngờ cần được kiểm tra ngay, có khả năng bao gồm cả xét nghiệm mô học sinh thiết. Việc sử dụng HCTZ cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã từng bị NMSC trước đó.

Độc tính hô hấp cấp tính

Rất hiếm trường hợp ngộ độc hô hấp cấp tính nghiêm trọng, bao gồm hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS) đã được báo cáo sau khi dùng hydrochlorothiazide. Phù phổi thường phát triển trong vòng vài phút đến vài giờ sau khi dùng hydrochlorothiazide. Khi bắt đầu, các triệu chứng bao gồm khó thở, sốt, suy hô hấp và hạ huyết áp. Nếu nghi ngờ chẩn đoán ARDS, nên ngừng dùng thuốc và tiến hành điều trị thích hợp. Không nên dùng hydrochlorothiazide cho những bệnh nhân đã từng bị ARDS sau khi dùng hydrochlorothiazide.

Phù mạch niêm mạc ruột

Phù mạch niêm mạc ruột đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Những bệnh nhân này bị đau bụng, buồn nôn, nôn và tiêu chảy. Các triệu chứng sẽ hết sau khi ngừng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Nếu chẩn đoán phù mạch niêm mạc ruột, nên ngừng telmisartan và bắt đầu theo dõi thích hợp cho đến khi các triệu chứng biến mất hoàn toàn.

Sodium (natri): Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không khuyến cáo sử dụng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trong suốt ba tháng đầu của thai kỳ.

Chống chỉ định sử dụng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng telmisartan/HCTZ ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra độc tính sinh sản.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa có kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ khả năng tăng nhẹ nguy cơ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học được kiểm soát về nguy cơ với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II, nhưng có thể có những nguy cơ tương tự đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II được coi là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các phương pháp điều trị chống tăng huyết áp thay thế có hồ sơ an toàn đã được thiết lập

để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị bằng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ngay lập tức và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Việc tiếp xúc với liệu pháp chẹn thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ được biết là có thể gây độc cho thai nhi ở người (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).

Nếu tiếp xúc với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II từ ba tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ dùng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II cần được theo dõi chặt chẽ để phát hiện tình trạng hạ huyết áp.

Có ít kinh nghiệm về HCTZ trong thai kỳ, đặc biệt là trong ba tháng đầu của thai kỳ. Các nghiên cứu trên động vật là không đủ. Hydrochlorothiazide đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của HCTZ, việc sử dụng thuốc này trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ có thể làm giảm sự tưới máu nhau thai và có thể gây ra các tác dụng phụ cho thai nhi và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazide để điều trị phù nề thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai mà không có tác dụng có lợi cho quá trình điều trị bệnh.

Không nên sử dụng hydrochlorothiazide để điều trị tăng huyết áp vô căn ở phụ nữ mang thai, ngoại trừ những trường hợp hiếm hoi không thể áp dụng phương pháp điều trị nào khác.

Cho con bú

Do không có thông tin nào về việc sử dụng telmisartan/HCTZ trong thời kỳ cho con bú nên không khuyến cáo dùng telmisartan/ HCTZ và nên ưu tiên các phương pháp điều trị thay thế có hồ sơ an toàn đã được xác định tốt hơn trong thời kỳ cho con bú, đặc biệt là khi cho trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non. Hydrochlorothiazide được bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Thiazide liều cao gây tiểu nhiều có thể ức chế sản xuất sữa. Không khuyến cáo sử dụng telmisartan/HCTZ trong thời gian cho con bú. Nếu sử dụng telmisartan/HCTZ trong thời gian cho con bú, nên giữ liều càng thấp càng tốt.

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

Thuốc có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Chóng mặt, ngất xỉu hoặc chóng mặt đôi khi có thể xảy ra khi dùng liệu pháp chống tăng huyết áp như telmisartan/HCTZ.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Lithium

Tình trạng tăng nồng độ lithium huyết thanh và độc tính có thể hồi phục đã được báo cáo trong quá trình dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Các trường hợp hiếm gặp cũng đã được báo cáo với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (bao gồm telmisartan/HCTZ). Không khuyến cáo dùng đồng thời lithium và telmisartan/HCTZ. Nếu sự kết hợp này thật sự cần thiết, khuyến cáo nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithium huyết thanh.

Các thuốc liên quan đến mất kali và hạ kali máu (như thuốc lợi tiểu kali khác, thuốc nhuận tràng, corticosteroid, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G natri, acid salicylic và các dẫn chất)

Nếu các thuốc này được kê đơn dùng kết hợp với với thuốc này, cần phải theo dõi nồng độ kali trong huyết tương. Những sản phẩm này có thể làm tăng tác dụng của hydrochlorothiazide trên kali máu thanh.

Sản phẩm cản quang có iod

Trong trường hợp mất nước do thuốc lợi tiểu, nguy cơ suy thận chức năng cấp tính tăng lên, đặc biệt là khi sử dụng liều cao các sản phẩm cản quang có iod. Cần bù nước trước khi dùng sản phẩm có iod.

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ kali hoặc gây tăng kali máu (như thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, thuốc bổ sung kali, chất thay thế muối chứa kali, cyclosporin hoặc heparin natri)

Nếu các chất này cần được kê đơn dùng kết hợp với với thuốc này, cần phải theo dõi nồng độ kali trong huyết tương. Dựa trên kinh nghiệm sử dụng các sản phẩm thuốc khác ức chế hệ thống renin-angiotensin, việc sử dụng đồng thời các sản phẩm thuốc trên có thể dẫn đến tăng kali máu và do đó không được khuyến cáo.

Các thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali máu

Cần kiểm tra định kỳ kali máu và điện tâm đồ khi dùng thuốc này cùng với các thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali máu (như các glycoside digitalis, thuốc chống loạn nhịp) và các thuốc gây xoắn đỉnh kể sau (trong đó bao gồm một số thuốc chống loạn nhịp), vì hạ kali máu là một yếu tố dẫn đến gây xoắn đỉnh.

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm 1a (như quinidine, hydroquinidine, disopyramide).
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (như amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide).
- Một số thuốc chống loạn thần (như thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Những thuốc khác (như bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine IV).

Các glycoside digitalis

Thiazide gây hạ kali máu hoặc magesi máu tạo thuận lợi cho sự khởi phát chứng loạn nhịp tim do digitalis gây ra.

Digoxin

Khi telmisartan được sử dụng cùng với digoxin, làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương của digoxin (49%) và nồng độ đáy (20%). Khi bắt đầu điều trị, cần điều chỉnh liều và ngừng telmisartan, theo dõi nồng độ digoxin để duy trì liều trong tầm mức điều trị.

Các thuốc chống tăng huyết áp khác

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

Dữ liệu lâm sàng cho thấy việc ức chế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) qua việc sử dụng kết hợp các thuốc ức chế enzym chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng tần suất các tác dụng phụ như tụt huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) so với việc sử dụng một thuốc tác động lên RAAS.

Các thuốc trị đái tháo đường (thuốc uống và insulin)

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

Metformin

Metformin cần được sử dụng thận trọng, nguy cơ nhiễm toan acid lactic gây ra bởi suy chức năng thận có thể liên quan đến hydrochlorothiazide.

Cholestyramine và colestipol

Sự hấp thu của hydrochlorothiazide bị giảm khi có sự hiện diện của các chất nhựa trao đổi anion.

Thuốc chống viêm không steroid

Các thuốc chống viêm không steroid (như aspirin ở chế độ liều chống viêm, các thuốc ức chế chọn lọc hoặc không chọn lọc cyclo-oxygenase 2) có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu của thuốc lợi tiểu thiazide và giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm (như bệnh nhân bị mất nước hoặc bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bị suy giảm), dùng đồng thời thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II với thuốc ức chế cyclo-oxygenase có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận thêm, bao gồm suy thận cấp có hồi phục. Do đó, sự kết hợp nên được dùng thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và phải theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị và định kỳ sau đó.

Trong một nghiên cứu: Sử dụng telmisartan và ramipril dẫn đến sự gia tăng lên đến 2,5 lần nồng độ AUC_{0-24} và C_{max} ramipril và ramiprilat. Sự liên quan lâm sàng này chưa được biết rõ.

Các amin tăng huyết áp (như noradrenaline)

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

Các thuốc giãn cơ xương không phân cực (như tubocurarine)

Tác dụng của các thuốc giãn cơ xương không phân cực có thể được tăng cường bởi hydrochlorothiazide.

Các thuốc dùng trong điều trị bệnh gout (như probenecid, sulfinpyrazone và allopurinol)

Cần phải chỉnh liều dùng các thuốc trị bệnh gout vì hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh. Tăng liều dùng probenecid hoặc sulfinpyrazone có thể là cần thiết. Dùng cùng lúc với thiazide có thể làm tăng tỷ lệ gây phản ứng quá mẫn của allopurinol.

Các muối calci

Thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng nồng độ calci máu do giảm sự bài tiết. Nếu cần cho thuốc bổ sung calci thì phải theo dõi nồng độ calci trong huyết thanh và điều chỉnh liều dùng calci cho phù hợp.

Các thuốc chẹn beta và diazoxide

Tác dụng làm tăng đường huyết của các thuốc chẹn beta và diazoxide có thể tăng khi dùng chung với thiazide.

Các thuốc kháng cholinergic (như atropine, biperiden)

Có thể làm tăng sinh khả dụng của các thuốc lợi tiểu thiazide bằng cách giảm nhu động dạ dày – ruột và tốc độ làm rỗng dạ dày.

Amantadine

Các thiazide có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ của amantadine.

Các thuốc độc tế bào (như cyclophosphamide, methotrexate)

Các thiazide có thể làm giảm sự bài tiết qua thận của các chất gây độc tế bào và làm tăng tác dụng ức chế tủy xương của các chất này.

Căn cứ vào tính chất dược lý có thể dự kiến rằng các thuốc sau đây có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp bao gồm telmisartan: Baclofen, amifostine.

Hơn nữa, hạ huyết áp thể đứng có thể nặng thêm do dùng rượu, các barbiturat, thuốc gây nghiện hoặc thuốc chống trầm cảm.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Phản ứng bất lợi thường được báo cáo nhất là chóng mặt. Hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1\ 000$) có thể xảy ra phù mạch nghiêm trọng.

Tỷ lệ chung của các phản ứng bất lợi được báo cáo với telmisartan/HCTZ tương đương với các phản ứng bất lợi được báo cáo với telmisartan đơn trị liệu trong các thử nghiệm có đối chứng ngẫu nhiên liên quan đến 1.471 bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên để dùng telmisartan cộng với HCTZ (835) hoặc chỉ dùng telmisartan (636). Mỗi quan hệ liều lượng với phản ứng bất lợi chưa được xác định và chúng không cho thấy có sự tương quan với giới tính, độ tuổi hoặc chủng tộc của bệnh nhân.

Bảng danh sách 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 cộng với HCTZ so với giả dược được trình bày bên dưới theo nhóm cơ quan hệ thống. Các phản ứng bất lợi được biết là xảy ra với từng thành phần được dùng riêng lẻ nhưng chưa được thấy trong các thử nghiệm lâm sàng có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng telmisartan/HCTZ.

Các phản ứng bất lợi đã được báo cáo trước đây với một trong các thành phần riêng lẻ có thể là phản ứng bất lợi tiềm ẩn với thuốc, ngay cả khi không được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng với sản phẩm này.

Các phản ứng bất lợi đã được xếp hạng theo tiêu đề tần suất sử dụng quy ước sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1\ 000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1\ 000$); rất hiếm gặp ($< 1/10\ 000$), không rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

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

Bảng 1: Danh sách các phản ứng bất lợi (MedDRA) từ các nghiên cứu có đối chứng giả dược và từ kinh nghiệm sau khi đưa ra thị trường:

Phân loại rối loạn	Phản ứng bất lợi	Tính thường xuyên		
		Telmisartan/ Hydrochlorothiazide	Telmisartan	Hydrochlorothiazide
Nhiễm trùng và ký sinh trùng	Nhiễm trùng huyết bao gồm tử vong		Hiếm gặp ²	
	Viêm phế quản	Hiếm gặp		
	Viêm họng	Hiếm gặp		
	Viêm xoang	Hiếm gặp		
	Nhiễm trùng đường hô hấp trên		Ít gặp	
	Nhiễm trùng đường tiết niệu		Ít gặp	

	Viêm bàng quang		Ít gặp	
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	Ung thư da không hắc tố (Ung thư tế bào đáy và Ung thư tế bào vảy)			Không rõ ²
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Thiếu máu		Ít gặp	
	Tăng bạch cầu ái toan		Hiếm gặp	
	Giảm tiểu cầu		Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Giảm tiểu cầu ban xuất huyết			Hiếm gặp
	Thiếu máu bất sản			Không rõ
	Thiếu máu tan máu			Rất hiếm gặp
	Suy tủy xương			Rất hiếm gặp
	Giảm bạch cầu			Rất hiếm gặp
	Giảm bạch cầu hạt			Rất hiếm gặp
Hệ miễn dịch	Phản ứng phản vệ,		Hiếm gặp	
	Quá mẫn cảm		Hiếm gặp	
Chuyển hóa và dinh dưỡng	Hạ kali máu	Ít gặp		Rất thường gặp
	Tăng acid uric máu	Hiếm gặp		
	Hạ natri máu	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Thường gặp
	Tăng kali máu		Ít gặp	
	Hạ đường huyết (ở bệnh nhân tiểu đường)		Hiếm gặp	
	Hạ maginesi máu			Thường gặp
	Tăng calci máu			Hiếm gặp
	Kiểm hóa hạ clo máu			Rất hiếm gặp
	Giảm cảm giác thèm ăn			Thường gặp
	Tăng lipid máu			Rất thường gặp
	Tăng đường huyết			Hiếm gặp
	Bệnh tiểu đường			Hiếm gặp

	kiểm soát không đầy đủ			
Tâm thần	Lo âu	Ít gặp	Hiếm gặp	
	Trầm cảm	Hiếm gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
	Mất ngủ	Hiếm gặp	Ít gặp	
	Rối loạn giấc ngủ	Hiếm gặp		Hiếm gặp
Hệ thần kinh	Chóng mặt	Thường gặp		Hiếm gặp
	Ngất xỉu	Ít gặp	Ít gặp	
	Dị cảm	Ít gặp		Hiếm gặp
	Buồn ngủ		Ít gặp	
	Đau đầu			Hiếm gặp
Mắt	Suy giảm thị lực	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Mờ mắt	Hiếm gặp		
	Bệnh tăng nhãn áp đóng góc cấp tính			Không rõ
	Tràn dịch màng mạch			Không rõ
Tai và mê đạo	Chóng mặt	Ít gặp	Ít gặp	
Tim	Nhịp tim nhanh	Ít gặp	Hiếm gặp	
	Loạn nhịp tim	Ít gặp		Hiếm gặp
	Nhịp tim chậm		Ít gặp	
Mạch máu	Hạ huyết áp	Ít gặp	Ít gặp	
	Hạ huyết áp tư thế	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
	Viêm mạch hoại tử			Rất hiếm gặp
Hô hấp, vùng ngực và trung thất	Khó thở	Ít gặp	Ít gặp	
	Suy hô hấp	Hiếm gặp		Rất hiếm gặp
	Viêm phổi	Hiếm gặp		Rất hiếm gặp
	Phù phổi	Hiếm gặp		Rất hiếm gặp
	Ho		Ít gặp	
	Bệnh phổi kẽ		Rất hiếm gặp ^{1,2}	
	Hội chứng suy hô hấp cấp tính (ARDS)			Rất hiếm gặp
Tiêu hóa	Tiêu chảy	Ít gặp	Ít gặp	Thường gặp
	Khô miệng	Ít gặp	Hiếm gặp	
	Đầy hơi	Ít gặp	Ít gặp	

	Đau bụng	Hiếm gặp	Ít gặp	
	Táo bón	Hiếm gặp		Hiếm gặp
	Khó tiêu	Hiếm gặp	Ít gặp	
	Nôn mửa	Hiếm gặp	Ít gặp	Thường gặp
	Viêm dạ dày	Hiếm gặp		
	Đau bụng		Hiếm gặp	Hiếm gặp
	Buồn nôn			Thường gặp
	Viêm tụy			Rất hiếm gặp
Gan – mật	Bất thường chức năng gan	Hiếm gặp ²	Hiếm gặp ²	
	Vàng da			Hiếm gặp
	Ú mật			Hiếm gặp
Da và mô dưới da	Phù mạch (bao gồm tử vong)	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
	Ban đỏ	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
	Ngứa	Hiếm gặp	Ít gặp	
	Phát ban	Hiếm gặp	Ít gặp	Thường gặp
	Tăng tiết mồ hôi	Hiếm gặp	Ít gặp	
	Mề đay	Hiếm gặp	Hiếm gặp	Thường gặp
	Chàm		Hiếm gặp	
	Phát ban do thuốc		Hiếm gặp	
	Phát ban da nhiễm độc		Hiếm gặp	
	Hội chứng giống lupus			Rất hiếm gặp
	Phản ứng nhạy sáng			Hiếm gặp
	Biểu bì độc hại hoại tử			Rất hiếm gặp
	Ban đỏ đa dạng			Không rõ
Cơ xương và mô liên kết	Đau lưng	Ít gặp	Ít gặp	
	Cơ thắt cơ (chui rít) ở chân	Ít gặp	Ít gặp	Không rõ
	Đau cơ	Ít gặp	Ít gặp	
	Đau khớp	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
	Đau tứ chi (đau chân)	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
	Đau gân (triệu		Hiếm gặp	

	chứng giống viêm gân)			
	Bệnh lupus hệ thống ban đỏ	Hiếm gặp ¹		Rất hiếm gặp
Thận và tiết niệu	Suy thận		Ít gặp	Không rõ
	Suy thận cấp		Ít gặp	Ít gặp
	Bệnh tiểu đường			Hiếm gặp
Hệ sinh dục và vú	Rối loạn cương dương	Ít gặp		Thường gặp
Tổng quát	Đau ngực	Ít gặp	Ít gặp	
	Triệu chứng giống cúm	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
	Đau	Hiếm gặp		
	Suy nhược		Ít gặp	Không rõ
	Sốt			Không rõ
Đang nghiên cứu	Tăng acid uric máu	Ít gặp	Hiếm gặp	
	Tăng creatinine máu	Hiếm gặp	Ít gặp	
	Tăng creatin phosphokinase máu	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
	Tăng men gan	Hiếm gặp	Hiếm gặp	
	Huyết sắc tố giảm		Hiếm gặp	

¹ Dựa trên kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc

² Xem các mục bên dưới để biết thêm thông tin

^a Một phản ứng bất lợi xảy ra với tần suất tương tự ở bệnh nhân dùng giả dược và telmisartan. Tỷ lệ chung của các phản ứng bất lợi được báo cáo với telmisartan (41,4%) thường tương đương với giả dược (43,9%) trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược. Các phản ứng bất lợi được liệt kê ở trên đã được tích lũy từ tất cả các thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân được điều trị bằng telmisartan để điều trị tăng huyết áp hoặc ở những bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên có nguy cơ cao mắc các biến cố tim mạch.

Mô tả các phản ứng có hại đã chọn

Rối loạn chức năng gan/gan bất thường

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

Nhiễm trùng huyết

Trong thử nghiệm PROfESS, tỷ lệ nhiễm trùng huyết tăng lên đã được quan sát thấy ở telmisartan so với giả dược. Sự kiện này có thể là một phát hiện tình cờ hoặc liên quan đến một cơ chế hiện chưa được biết.

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 về mặt thời gian với việc sử dụng telmisartan. Tuy nhiên, mối quan hệ nhân quả vẫn chưa được xác lập.

Ung thư da không phải u hắc tố

Dựa trên dữ liệu có sẵn từ các nghiên cứu dịch tễ học, mối liên hệ phụ thuộc liều tích lũy giữa HCTZ và NMSC đã được quan sát thấy.

Phù mạch ruột

Các trường hợp phù mạch ruột đã được báo cáo sau khi sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

THÔNG BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ NHỮNG PHẢN ỨNG CÓ HẠI GẤP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dữ liệu về quá liều telmisartan ở người còn hạn chế. Mức độ hydrochlorothiazide được loại bỏ bằng cách lọc máu chưa được thiết lập.

Triệu chứng quá liều:

Các biểu hiện nổi bật nhất của quá liều telmisartan là tụt huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm, chóng mặt, nôn mửa, tăng creatinine máu và suy thận cấp cũng đã được báo cáo.

Quá liều hydrochlorothiazide có liên quan với sự suy kiệt chất điện giải (hạ kali máu, hạ clor máu) và giảm thể tích máu do tác dụng lợi tiểu quá mức. Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều thường gặp nhất là buồn nôn và buồn ngủ. Giảm kali máu có thể dẫn đến co thắt cơ và/hoặc tăng loạn nhịp tim liên quan đến việc sử dụng đồng thời các glycosid digitalis hoặc một số thuốc chống loạn nhịp.

Xử trí: Telmisartan không thể loại bỏ được bằng lọc máu và không thể thẩm phân. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Việc xử trí phụ thuộc vào thời gian kể từ khi uống thuốc và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Các biện pháp đề nghị bao gồm gây nôn và rửa dạ dày. Than hoạt tính có thể hữu ích trong việc điều trị quá liều. Cần theo dõi thường xuyên chất điện giải và creatinine máu. Nếu tụt huyết áp xảy ra, bệnh nhân cần được đặt ở tư thế nằm ngửa và nhanh chóng cho bù muối và nước.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC: Mã ATC: C09DA07. Loại thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu.

Thuốc này là sự kết hợp của một chất đối kháng thụ thể angiotensin II, telmisartan và thuốc lợi tiểu nhóm thiazide, hydrochlorothiazide. Sự kết hợp này làm tăng hoạt tính hạ huyết áp nhiều hơn khi dùng các chất này riêng lẻ. Dùng thuốc một lần mỗi ngày tạo ra sự giảm huyết áp hiệu quả và êm dịu trong phạm vi liều điều trị.

Cơ chế tác dụng

Telmisartan là một chất đối kháng đặc hiệu thụ thể Angiotensin II (loại AT₁) và có hoạt tính bằng đường uống. Telmisartan thay thế angiotensin II do có ái lực rất cao tại vị trí gắn kết trên thụ thể AT₁,

vốn được biết là chịu trách nhiệm kiểm soát hoạt động của angiotensin II. Telmisartan không cho thấy có bất kỳ hoạt tính chủ vận từng phần nào tại thụ thể AT₁. Telmisartan gắn kết chọn lọc trên thụ thể AT₁. Sự gắn kết này thường kéo dài. Telmisartan thường không có ái lực với các thụ thể khác, bao gồm cả AT₂ và các thụ thể AT khác ít đặc trưng hơn. Vai trò chức năng của các thụ thể này chưa được biết rõ, và cũng chưa biết hiệu quả của sự kích thích thái quá của chúng bởi angiotensin II có nồng độ gia tăng khi dùng telmisartan. Nồng độ aldosterone huyết tương giảm do telmisartan. Telmisartan không ức chế renin huyết tương người hay khóa các kênh ion. Telmisartan không ức chế enzym chuyển angiotensin (kininase II), enzym này gây phân hủy bradykinin. Do đó không có gây các tác dụng phụ qua trung gian bradykinin. Ở người, telmisartan liều 80 mg ức chế hoàn toàn angiotensin II làm tăng huyết áp. Tác động ức chế này kéo dài 24 giờ và vẫn có thể xác định được sau 48 giờ.

Hydrochlorothiazide là một thuốc lợi tiểu nhóm thiazide. Cơ chế tác dụng hạ huyết áp của các thuốc lợi tiểu thiazide chưa được biết đầy đủ. Thiazide tác dụng lên các cơ chế tái hấp thu chất điện giải ở ống thận, làm tăng trực tiếp bài tiết natri và clorua với lượng gần tương đương nhau. Tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazide làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt động renin huyết tương, tăng tiết aldosterone, hệ quả là tăng thải kali, bicarbonat trong nước tiểu, và giảm kali máu. Có lẽ nhờ sự phong tỏa hệ thống renin-angiotensin-aldosterone, khi dùng chung với telmisartan có xu hướng đảo ngược sự mất kali gây bởi các thuốc lợi tiểu. Hydrochlorothiazide bắt đầu có tác dụng lợi tiểu trong 2 giờ, và tác dụng tối đa vào khoảng 4 giờ, trong khi tác dụng kéo dài khoảng 6 - 12 giờ.

Tác dụng dược lực học

Điều trị tăng huyết áp vô căn

Sau liều telmisartan đầu tiên, hoạt động hạ huyết áp dần dần trở nên rõ ràng trong vòng 3 giờ. Giảm huyết áp tối đa thường đạt được sau 4-8 tuần sau khi bắt đầu điều trị và được duy trì trong quá trình điều trị dài hạn. Tác dụng hạ huyết áp liên tục trong hơn 24 giờ sau khi dùng thuốc và bao gồm 4 giờ cuối trước khi dùng liều tiếp theo như thể hiện bằng phép đo huyết áp lưu động. Điều này được xác nhận bằng các phép đo được thực hiện tại thời điểm có hiệu quả tối đa và ngay trước liều tiếp theo (cho đến tỷ lệ đỉnh luôn trên 80% sau liều 40 mg và 80 mg telmisartan trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược).

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

Khi ngừng điều trị bằng telmisartan đột ngột, huyết áp sẽ dần trở lại mức trước khi điều trị trong vài ngày mà không có dấu hiệu tăng huyết áp hồi phục.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC: Sự kết hợp telmisartan và hydrochlorothiazide không ảnh hưởng đến dược động học của từng chất đối với người khỏe mạnh.

Hấp thu:

Telmisartan: Sau khi uống nồng độ đỉnh trong huyết tương của telmisartan đạt được khoảng 0,5-1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của telmisartan ở liều 40 mg và 160 mg lần lượt là 42% và 58%. Thức ăn làm giảm nhẹ sinh khả dụng của telmisartan với sự giảm AUC khoảng 6% đối với viên 40 mg và

khoảng 19% đối với liều 160 mg. Khoảng 3 giờ sau khi uống thuốc thì nồng độ trong huyết tương bằng nhau cho dù uống thuốc lúc đói hoặc lúc no. Việc giảm nhẹ AUC không gây giảm hiệu quả điều trị. Telmisartan không tích lũy đáng kể trong huyết tương khi dùng liều lặp đi lặp lại.

Hydrochlorothiazide: Sau khi uống, nồng độ đỉnh của hydrochlorothiazide được đạt được trong khoảng 1,0-3,0 giờ. Dựa trên sự tích lũy bài tiết qua thận của hydrochlorothiazide sinh khả dụng tuyệt đối là khoảng 60%.

Phân bố:

Telmisartan gắn mạnh với protein huyết tương (> 99,5%), chủ yếu là albumin và alpha-1 acid glycoprotein. Thể tích phân bố biểu kiến trung bình gần bằng 500 lít cho thấy sự gắn kết thêm tại mô.

Hydrochlorothiazide gắn kết với protein huyết tương khoảng 64%. Thể tích phân bố biểu kiến là $0,8 \pm 0,3$ L/kg.

Chuyển hóa:

Telmisartan được chuyển hóa bằng cách liên kết với glucuronide của thuốc mẹ thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính. Hợp chất glucuronide là chất chuyển hóa duy nhất được xác định ở người. Sau liều dùng telmisartan đánh dấu phóng xạ ^{14}C hợp chất glucuronide trong huyết tương đo được là khoảng 11%. Hệ enzym cytochrom P450 không liên quan đến sự chuyển hóa telmisartan.

Hydrochlorothiazide không qua sự chuyển hóa nào trong cơ thể con người.

Thải trừ:

Telmisartan: Sau khi tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống của telmisartan đánh dấu phóng xạ ^{14}C hầu hết liều dùng (> 97%) bị bài tiết qua mật và đào thải trong phân. Chỉ một lượng nhỏ được tìm thấy trong nước tiểu. Tổng số thanh thải huyết tương của telmisartan sau khi uống là > 1500 ml/phút. Thời gian bán thải là > 20 giờ.

Hydrochlorothiazide được đào thải gần như hoàn toàn dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Khoảng 60% liều dùng được thải trừ trong vòng 48 giờ. Độ thanh thải khoảng 250 - 300 ml/phút. Thời gian bán thải là khoảng 10-15 giờ.

Tính tuyến tính/phi tuyến tính:

Telmisartan: Dược động học của telmisartan dùng đường uống không tuyến tính theo liều từ 20-160 mg với sự gia tăng nồng độ trong huyết tương lớn hơn tỷ lệ thuận ($C_{\max}$ và AUC) với liều tăng dần. Telmisartan không tích lũy đáng kể trong huyết tương khi dùng lặp lại.

Hydrochlorothiazide thể hiện dược động học tuyến tính

Các đối tượng đặc biệt:

Người cao tuổi: Không có sự khác biệt dược động học ở bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi.

Giới tính: Nồng độ telmisartan trong huyết tương ở nữ giới thường cao hơn nam giới 2-3 lần nhưng không thấy có sự gia tăng đáng kể nào về đáp ứng huyết áp hoặc tỷ lệ hạ huyết áp tư thế đứng ở phụ nữ. Không cần điều chỉnh liều thuốc ở phụ nữ. Đối với hydrochlorothiazide nồng độ trong huyết tương ở bệnh nhân nữ cũng có khuynh hướng cao hơn ở bệnh nhân nam và cũng không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.

Suy thận: Nồng độ huyết tương thấp hơn được quan sát thấy ở những bệnh nhân suy thận đang thẩm phân. Telmisartan liên kết chặt chẽ với protein huyết tương ở những đối tượng suy thận và không thể loại bỏ bằng thẩm phân. Thời gian bán thải không thay đổi ở những bệnh nhân suy thận. Đối với hydrochlorothiazide, tỷ lệ đào thải ở các bệnh nhân suy thận bị giảm. Trong một nghiên cứu điển hình

ở các bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trung bình 90 ml/phút, thời gian bán thải của hydrochlorothiazide tăng lên. Ở những bệnh nhân mất chức năng thận thời gian bán thải là khoảng 34 giờ.

Suy gan: Các nghiên cứu dược động học ở những bệnh nhân bị suy gan cho thấy có sự tăng sinh khả dụng tuyệt đối lên đến gần 100%. Thời gian bán thải là không thay đổi ở bệnh nhân suy gan.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên (vì nhôm – nhôm)

Hộp 6 vỉ x 10 viên (vì nhôm – nhôm)

BẢO QUẢN: Nhiệt độ không quá 30⁰C, tránh ẩm.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN: TCCS

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Reliv



CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM RELIV

Khu A, số 18 đường Lê Thị Sọc, ấp 2A, xã Tân Thạnh Tây, huyện Củ Chi, TP. Hồ Chí Minh

