

R_x Thuốc kê đơn

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CDTEL-80

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.
- Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.
- Để thuốc xa tầm tay trẻ em.
- Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

1. Tên thuốc: CDTEL-80

2. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nén không bao chứa:

Hoạt chất: Telmisartan 80 mg

Tá dược: microcrystallin cellulose, magnesi hydroxyd, anhydrous calci hydrogen phosphat, nước tinh khiết*, polyvinyl pyrrolidon (PVPK 30), colloidal silicon dioxyd, magnesi stearat, purified talc, crospovidon.

* Dung môi bay hơi trong quá trình sản xuất

3. Dạng bào chế: Viên nén không bao

Mô tả: viên nén không bao hình tròn, màu trắng, một mặt có khía, một mặt nhẵn.

4. Chỉ định

- Điều trị tăng huyết áp vô căn.
- Phòng ngừa bệnh lý và tử vong do tim mạch ở những bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên có nguy cơ cao bệnh lý tim mạch.

5. Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

- **Điều trị tăng huyết áp vô căn:** Liều dùng khuyến cáo là 40 mg/lần/ngày. Một số bệnh nhân có thể có hiệu quả với liều 20 mg/lần/ngày. Trong trường hợp không đạt được huyết áp mục tiêu, telmisartan có thể tăng tới tối đa là 80 mg/lần/ngày. Ngoài ra, telmisartan có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc lợi tiểu thiazid như hydrochlorothiazid, đã được chứng minh có tác dụng hạ huyết áp hiệp đồng với telmisartan. Khi xem xét tăng liều, cần lưu ý hiệu quả hạ huyết áp tối đa thường đạt được sau khi bắt đầu điều trị 4-8 tuần.
Với bệnh nhân tăng huyết áp nặng điều trị telmisartan với liều tới 160 mg dùng đơn lẻ và dùng phối hợp với hydrochlorothiazid 12,5-25 mg/ngày đều dung nạp tốt và hiệu quả.
- **Phòng ngừa bệnh lý và tử vong do tim mạch:** Liều khuyến cáo là 80 mg/lần/ngày. Chưa biết liều telmisartan thấp hơn 80mg có hiệu quả trong việc giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch hay



không. Khi bắt đầu điều trị telmisartan để giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch, khuyến cáo theo dõi cẩn thận huyết áp và nếu cần có thể điều chỉnh liều để đạt được huyết áp thấp hơn.

- **Suy thận:** Không cần chỉnh liều bệnh nhân suy thận kể cả bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo. Telmisartan không bị loại bỏ bởi phương pháp lọc máu.
- **Suy gan:** Nếu suy gan nhẹ hoặc vừa, liều hằng ngày không được vượt quá 40mg x 1 lần/ngày.
- **Người cao tuổi:** Không cần điều chỉnh liều.
- **Trẻ em và thiếu niên:** Độ an toàn và hiệu quả của telmisartan chưa được thiết lập ở trẻ dưới 18 tuổi.

Cách dùng

Dùng đường uống, 1 lần/ngày, uống cùng với nước, có thể dùng cùng thức ăn hoặc không.

6. Chống chỉ định

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào trong công thức.
- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ và phụ nữ cho con bú.
- Rối loạn tắc nghẽn mật.
- Suy gan nặng.
- Sử dụng đồng thời telmisartan với các chế phẩm có chứa aliskiren ở những bệnh nhân bị đái tháo đường hoặc suy thận (tốc độ lọc cầu thận $GFR < 60 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$).

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Thời kỳ mang thai

Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II không nên được bắt đầu trong thời kỳ mang thai. Trừ khi việc tiếp tục dùng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II được cho là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên chuyển sang liệu pháp điều trị hạ huyết áp thay thế đã được chứng minh là an toàn khi sử dụng trong thời kỳ mang thai. Khi được chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ngay, và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Suy gan

Do telmisartan được thải trừ chủ yếu qua mật, không dùng telmisartan cho những bệnh nhân ứ mật, rối loạn tắc nghẽn mật hoặc suy gan nặng. Những bệnh nhân này có thể giảm thanh thải telmisartan ở gan. Nên dùng telmisartan thận trọng cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình.

Tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận

Tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận khi bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc một bên được điều trị với những thuốc có ảnh hưởng trên hệ thống renin-angiotensin-aldosteron.

Suy thận và ghép thận

Khi dùng telmisartan cho bệnh nhân suy chức năng thận, cần theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh. Chưa có kinh nghiệm sử dụng telmisartan cho bệnh nhân mới ghép thận.

Giảm thể tích nội mạch



Hạ huyết áp triệu chứng có thể xảy ra, đặc biệt sau liều đầu ở bệnh nhân bị giảm thể tích nội mạch và/hoặc giảm natri do điều trị bằng thuốc lợi tiểu mạnh, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn. Tình trạng này nên được điều trị trước khi dùng telmisartan.

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

Có bằng chứng cho thấy dùng đồng thời với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACE), các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hay aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp). Do phong bế kép hệ RAAS, không khuyến cáo sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hay aliskiren.

Nếu liệu pháp phong bế kép được xem là cần thiết, chỉ sử dụng đồng thời dưới sự giám sát của bác sĩ và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Các thuốc ức chế ACE và các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời ở bệnh nhân bệnh thận do đái tháo đường.

Những bệnh lý khác làm kích thích hệ thống renin-angiotensin-aldosteron

Ở bệnh nhân có trương lực mạch và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận bao gồm hẹp động mạch thận), việc điều trị với các thuốc khác có ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosteron sẽ gây ra hạ huyết áp cấp, tăng nito huyết, thiếu niệu hoặc hiếm gặp suy thận cấp.

Cường aldosteron nguyên phát

Những bệnh nhân cường aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với thuốc hạ huyết áp tác động thông qua sự ức chế hệ thống renin-angiotensin. Do vậy, không khuyến cáo dùng telmisartan cho những bệnh nhân này.

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

Giống với các thuốc giãn mạch khác, cần đặc biệt chú ý khi chỉ định cho những bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá hoặc cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Bệnh nhân đái tháo đường được điều trị với insulin hoặc các thuốc chống đái tháo đường

Bệnh nhân bị hạ glucose huyết khi điều trị bằng telmisartan. Vì vậy ở những bệnh nhân này, cần nhắc theo dõi glucose huyết thích hợp; cần điều chỉnh liều insulin hay các thuốc chống đái tháo đường khi dùng đồng thời.

Tăng kali huyết

Việc dùng các thuốc ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosteron có thể gây tăng kali huyết.

Trên người cao tuổi, bệnh nhân suy thận, bệnh nhân đái tháo đường, bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc khác mà có thể làm tăng nồng độ kali và/hoặc bệnh nhân mắc thêm bệnh khác, tăng kali huyết có thể gây tử vong.



Trước khi sử dụng đồng thời các thuốc tác động đến hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, nên đánh giá tỉ lệ giữa lợi ích điều trị và nguy cơ có hại.

Các yếu tố nguy cơ chính gây tăng kali huyết:

- Bệnh đái tháo đường, suy thận, tuổi tác (> 70 tuổi).
- Kết hợp với một hoặc nhiều chế phẩm thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosteron và/hoặc chế phẩm bổ sung kali. Các chế phẩm thuốc hoặc nhóm thuốc điều trị có thể gây tăng kali huyết là các chất thay thế muối chứa kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất ức chế ACE, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, các chế phẩm thuốc chống viêm không steroid (các NSAID, bao gồm cả các chất ức chế có chọn lọc COX-2), heparin, các chất ức chế miễn dịch (cyclosporin hoặc tacrolimus), và trimethoprim.
- Những bệnh gian phát, đặc biệt như mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hóa, làm xấu đi chức năng thận, đột ngột làm xấu đi tình trạng thận (như các bệnh nhiễm trùng), ly giải tế bào (thiếu máu chi cục bộ cấp, tiêu cơ vân, chấn thương kéo dài).

Khuyến cáo giám sát chặt chẽ kali huyết thanh ở bệnh nhân có nguy cơ.

Các thận trọng khác

Qua quan sát về các thuốc ức chế enzym chuyển, telmisartan và các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II khác cho thấy tác dụng hạ huyết áp dường như kém hiệu quả ở những bệnh nhân da đen so với những người có màu da khác, có thể do trong cơ thể người tăng huyết áp da đen có lượng renin thấp hơn.

Như bất kỳ thuốc trị tăng huyết áp, sự giảm huyết áp quá mức ở những bệnh nhân bị bệnh thiếu máu tim cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hay đột quỵ.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Sử dụng các thuốc kháng thụ thể angiotensin II không được khuyến cáo trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng các thuốc kháng thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa và cuối của thai kỳ.

Không có dữ liệu đầy đủ từ việc sử dụng telmisartan ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản.

Bằng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi dùng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên có một sự tăng nhẹ trong rủi ro không thể được loại trừ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học có kiểm soát về nguy cơ với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, nhưng những rủi ro tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị đối kháng thụ thể angiotensin II được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được thay đổi 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 chẩn đoán có thai, nên



ngừng điều trị bằng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ngay lập tức và nếu cần, nên bắt đầu điều trị thay thế.

Sử dụng các thuốc kháng thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa và cuối của thai kỳ được biết là gây độc cho người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm phát triển sọ) và nhiễm độc sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu)

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

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nên được theo dõi chặt chẽ về hạ huyết áp.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Do không có thông tin liên quan đến việc sử dụng telmisartan trong khi cho con bú, telmisartan không được khuyến cáo và nên chuyển sang phương pháp điều trị thay thế khác với hồ sơ an toàn đã tốt hơn được thiết lập để sử dụng khi cho con bú, đặc biệt là trong khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh non.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Dùng thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc vì có thể xảy ra triệu chứng chóng mặt hay hoa mắt do tác dụng hạ huyết áp của telmisartan.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Digoxin

Khi telmisartan được sử dụng đồng thời với digoxin, nồng độ đỉnh digoxin trong huyết tương tăng trung bình 49% và nồng độ đáy tăng trung bình 20%. Theo dõi nồng độ digoxin để duy trì nồng độ trong khoảng trị liệu khi bắt đầu điều trị, hiệu chỉnh liều, và ngừng dùng telmisartan.

Giống như các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosteron khác, telmisartan có thể gây tăng kali huyết. Nguy cơ này có thể tăng trong trường hợp kết hợp điều trị với các thuốc khác cũng gây tăng kali huyết (các chất thay thế muối chứa kali, các thuốc lợi tiểu giữ kali, các thuốc ức chế ACE, các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs, bao gồm cả thuốc ức chế có chọn lọc COX-2), heparin, thuốc ức chế miễn dịch (cyclosporin hoặc tacrolimus), và trimethoprim).

Việc tăng kali huyết phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ liên quan. Nguy cơ tăng lên trong trường hợp kết hợp điều trị nêu trên. Nguy cơ đặc biệt cao khi kết hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali và khi kết hợp với các chất thay thế muối chứa kali. Ví dụ, khi kết hợp với thuốc ức chế men chuyển hoặc NSAID, ít gây rủi ro hơn với điều kiện phải tuân thủ nghiêm ngặt các biện pháp phòng ngừa khi sử dụng.

Không khuyến cáo dùng đồng thời

Thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc thuốc bổ sung kali



Các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II như telmisartan, làm giảm tình trạng mất kali của các thuốc lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu giữ kali như spirinolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid, các thuốc bổ sung kali, hoặc các chất thay thế muối chứa kali có thể dẫn đến sự tăng đáng kể nồng độ kali huyết thanh. Nếu chỉ định dùng đồng thời do hạ kali huyết, nên sử dụng thận trọng và thường xuyên theo dõi nồng độ kali huyết thanh.

Lithi

Tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết thanh và tăng độc tính đã được báo cáo trong quá trình dùng đồng thời lithi với các thuốc ức chế ACE và các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm cả telmisartan. Nếu cần phải sử dụng đồng thời, khuyến cáo theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

Thận trọng khi dùng đồng thời

Thuốc chống viêm không steroid

Các thuốc NSAID (như acid acetylsalicylic ở phác đồ chống viêm, thuốc ức chế có chọn lọc COX-2 và các thuốc NSAID không chọn lọc) có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của các thuốc đối kháng 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 tổn thương chức năng thận), sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và các thuốc ức chế cyclo-oxygenase có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận nặng hơn, bao gồm suy thận cấp, nhưng thường hồi phục. Do đó, thận trọng khi dùng đồng thời, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần được bù nước đầy đủ và nên cân nhắc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Trong một nghiên cứu sử dụng đồng thời telmisartan và ramipril dẫn đến tăng 2,5 lần AUC_{0-24} và C_{max} của ramipril và ramiprilat. Sự liên quan lâm sàng của quan sát này chưa được biết.

Thuốc lợi tiểu (thuốc lợi tiểu thiazid hoặc thuốc lợi tiểu quai)

Việc điều trị trước đó với thuốc lợi tiểu liều cao như furosemid (thuốc lợi tiểu quai) và hydrochlorothiazid (thuốc lợi tiểu thiazid) có thể dẫn đến sự mất nước và tăng nguy cơ hạ huyết áp quá mức khi bắt đầu điều trị với telmisartan.

Chú ý khi sử dụng đồng thời

Các thuốc hạ huyết áp khác

Tác dụng hạ huyết áp của telmisartan tăng khi sử dụng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc phong bế kép hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn của các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một tác nhân RAAS đơn lẻ.



Các thuốc như baclofen, amifostin có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc hạ huyết áp bao gồm telmisartan. Hơn nữa, hạ huyết áp thể đứng có thể nặng thêm do dùng rượu, thuốc an thần, thuốc ngủ gây nghiện hoặc thuốc chống trầm cảm.

Corticosteroid (tác dụng toàn thân)

Giảm tác dụng hạ huyết áp.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$); thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$); ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$); hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1000$); rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$)

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Ít gặp: Nhiễm trùng đường hô hấp trên bao gồm viêm họng, viêm xoang, nhiễm trùng đường tiết niệu bao gồm cả viêm bàng quang.

Hiếm gặp: Nhiễm trùng máu (có tử vong).

Máu và bạch huyết

Ít gặp: Thiếu máu.

Hiếm gặp: Tăng bạch cầu ưa eosin, giảm tiểu cầu.

Miễn dịch

Hiếm gặp: Phản ứng phản vệ, quá mẫn.

Chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: Tăng kali huyết.

Hiếm gặp: Hạ glucose huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường).

Tâm thần

Ít gặp: Trầm cảm, mất ngủ.

Hiếm gặp: Lo lắng.

Thần kinh

Ít gặp: Ngất.

Hiếm gặp: Buồn ngủ.

Mắt

Hiếm gặp: Rối loạn thị giác.

Tai và mê đạo

Ít gặp: Chóng mặt.

Tim

Ít gặp: Nhịp tim chậm.

Hiếm gặp: Nhịp tim nhanh.

Mạch máu

Ít gặp: Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng.

Hô hấp, ngực và trung thất



Ít gặp: Khó thở, ho.

Rất hiếm: Bệnh phổi kẽ.

Tiêu hóa

Ít gặp: Đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, đầy hơi, nôn.

Hiếm gặp: Khó chịu ở dạ dày, khô miệng.

Gan-mật

Hiếm gặp: Bất thường/rối loạn chức năng gan.

Da và mô dưới da

Ít gặp: Tăng tiết mồ hôi, ngứa, phát ban.

Hiếm gặp: Phù mạch (cũng có khi gây tử vong), chàm, ban đỏ, nổi mề đay, ban do thuốc, ban da do nhiễm độc.

Cơ xương-khớp và mô liên kết

Ít gặp: Đau cơ, đau lưng (như đau thần kinh tọa), co thắt cơ.

Hiếm gặp: Đau khớp, đau chi, đau gân (triệu chứng giống viêm gân).

Thận và tiết niệu

Ít gặp: Suy thận kể cả suy thận cấp.

Toàn thân

Ít gặp: Đau ngực, suy nhược (yếu).

Hiếm gặp: Bệnh giống cúm.

Xét nghiệm

Ít gặp: Tăng creatinin huyết.

Hiếm gặp: Tăng acid uric huyết, tăng enzym gan, tăng creatin phosphokinase huyết, giảm hemoglobin.

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

12. Quá liều và cách xử trí:

Thông tin liên quan đến quá liều ở người còn hạn chế.

Triệu chứng

Các biểu hiện điển hình nhất của quá liều telmisartan là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm, chóng mặt, tăng creatinin huyết thanh, và suy thận cấp cũng đã được báo cáo.

Xử trí

Telmisartan không được loại bỏ bằng thẩm tách máu. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cách xử trí phụ thuộc vào thời gian kể từ khi uống và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Biện pháp đề xuất bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt tính có thể hữu ích trong điều trị quá liều. Cần thường xuyên theo dõi các chất điện giải trong huyết thanh và creatinin. Nếu hạ huyết áp xảy ra, bệnh nhân cần được đặt trong tư thế nằm ngửa, nhanh chóng bù muối và nước.



13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II

Mã ATC: C09CA07

Cơ chế tác dụng

Telmisartan là một chất đối kháng đặc hiệu và có tác động đường uống trên thụ thể angiotensin II (typ AT1). Telmisartan chiếm chỗ của angiotensin II do có ái lực mạnh tại vị trí gắn kết vào thụ thể AT1, thụ thể này chịu trách nhiệm cho tất cả các hoạt động đã được biết của angiotensin II. Telmisartan không thể hiện bất kỳ hoạt tính chủ vận từng phần nào trên thụ thể AT1. Telmisartan gắn kết bền vững, lâu dài và có chọn lọc trên thụ thể AT1. Telmisartan không có ái lực với các thụ thể khác, kể cả AT2 và các thụ thể AT ít đặc trưng khác. Chưa biết vai trò chức năng của các thụ thể này cũng như ảnh hưởng của sự kích thích quá mức của chúng bởi angiotensin II khi telmisartan làm tăng nồng độ angiotensin II. Telmisartan làm giảm nồng độ aldosteron trong huyết tương. Telmisartan không ức chế renin trong huyết tương người hoặc chặn các kênh ion. Telmisartan không ức chế enzym chuyển angiotensin (kinase II), enzym này cũng có tác dụng thoái hóa bradykinin. Vì vậy, không có tác dụng không mong muốn do bradykinin gián tiếp gây ra.

Ở người, liều 80mg telmisartan ức chế hầu như hoàn toàn tác dụng tăng huyết áp của angiotensin II. Tác dụng ức chế được duy trì hơn 24 giờ và vẫn còn hiệu lực đến 48 giờ.

Sau liều khởi đầu của telmisartan, tác dụng hạ huyết áp sẽ từ từ trở nên rõ rệt trong vòng 3 giờ. Tác dụng hạ huyết áp thường đạt tối đa sau 4-8 tuần điều trị và được duy trì trong suốt quá trình điều trị lâu dài.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Điều trị tăng huyết áp vô căn

Sau liều telmisartan đầu tiên, tác dụng hạ huyết áp dần xuất hiện trong vòng 3 giờ. Nhìn chung tác dụng hạ huyết áp hiệu quả nhất đạt được ở tuần thứ 4 sau khi điều trị và duy trì khi điều trị kéo 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 khi đo huyết áp lúc nghỉ ngơi. Điều này được khẳng định qua đường cong tỉ lệ nồng độ đáy/dỉnh luôn đạt trên 80% được thấy sau khi dùng liều 40 mg và 80 mg telmisartan trong các nghiên cứu lâm sàng đối chứng với giả dược.

Có một khuynh hướng rõ rệt về mối liên quan giữa liều dùng và thời gian để huyết áp tâm thu trở về mức ban đầu. Về phương diện này, các dữ liệu liên quan đến huyết áp tâm trương thì không nhất quán.

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. Tác dụng hạ áp của telmisartan là tương đương với các thuốc điều trị tăng huyết áp như amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide, losartan,



lisinopril, ramipril và valsartan. Nếu ngừng điều trị bằng telmisartan, huyết áp sẽ dần dần trở lại giá trị ban đầu trước khi điều trị trong vài ngày mà không có hiện tượng tăng huyết áp dội ngược. Trong các thử nghiệm lâm sàng, điều trị bằng telmisartan cho thấy giảm đáng kể khối cơ thất trái và chỉ số khối cơ thất trái ở bệnh nhân tăng huyết áp và có phì đại thất trái.

Qua các nghiên cứu lâm sàng với telmisartan đã cho thấy (kể cả các thuốc so sánh như losartan, ramipril và valsartan) có liên quan đến việc giảm có ý nghĩa thống kê protein niệu (bao gồm albumin niệu vi thể và albumin niệu đại thể) ở bệnh nhân tăng huyết áp và bệnh thận do tiểu đường.

Qua các nghiên cứu lâm sàng trực tiếp so sánh hai thuốc điều trị hạ huyết áp cho thấy tỉ lệ ho khan ở những bệnh nhân điều trị với telmisartan thấp hơn đáng kể so với những bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Phòng ngừa bệnh lý và tử vong do tim mạch

ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial – Nghiên cứu đa quốc gia trong 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 trên 25620 bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên có tiền sử bệnh động mạch vành, đột quỵ, bệnh mạch máu ngoại biên, hoặc đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích (ví dụ. Bệnh vồng mạc, phì đại thất trái, albumin niệu vi thể hoặc đại thể), là những dấu hiệu tiêu biểu của những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm điều trị sau đây: telmisartan 80mg (n = 8542), ramipril 10mg (n = 8576), hoặc nhóm kết hợp telmisartan 80mg và ramipril 10mg (n = 8502), và được theo dõi trung bình là 4,5 năm.

Tiêu chí đánh giá chính là một tổ hợp của tử vong do bệnh lý tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong, hoặc nhập viện do suy tim sung huyết.

Tuân thủ điều trị tốt hơn ở nhóm telmisartan so với nhóm sử dụng ramipril hoặc nhóm dùng kết hợp telmisartan và ramipril, mặc dù dân số nghiên cứu đã được sàng lọc trước cho việc dung nạp điều trị với thuốc ức chế men chuyển (ACE-inhibitor). Phân tích các tác dụng ngoại ý dẫn đến ngừng điều trị vĩnh viễn và các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng cho thấy ho và phù mạch được báo cáo ít hơn ở những bệnh nhân điều trị với telmisartan so với những bệnh nhân điều trị với ramipril, ngược lại, huyết áp thấp được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm điều trị với telmisartan.

Telmisartan có hiệu quả tương tự với ramipril trong việc làm giảm tiêu chí chính. Tỷ lệ tiêu chí chính là tương đương ở nhóm dùng telmisartan (16,7%), ramipril (16,5%) và telmisartan kết hợp với ramipril (16,3%). Tỷ lệ nguy cơ ở nhóm dùng telmisartan so với nhóm ramipril là 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (không thua kém) – 0,0019). Đã thấy hiệu quả điều trị kéo dài sau khi điều chỉnh sự khác biệt về huyết áp tâm thu tại thời điểm ban đầu và suốt thời gian sau đó. Không có sự khác biệt trong tiêu chí chính về tuổi, giới tính, chủng tộc, các điều trị chuẩn hoặc bệnh tật đang mắc phải.



Đã thấy telmisartan có hiệu quả tương tự với ramipril trong nhiều tiêu chí phụ được cụ thể trước, bao gồm một tổ hợp của tử vong do bệnh lý tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, và đột quỵ không gây tử vong, tiêu chí chính trong nghiên cứu tham khảo HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) là nghiên cứu xác định hiệu quả của ramipril so với placebo. Tỷ lệ nguy cơ của telmisartan so với ramipril cho tiêu chí chính trong ONTARGET là 0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (không thua kém) – 0,0004).

Kết hợp telmisartan với ramipril không hiệu quả hơn dùng telmisartan hoặc ramipril đơn trị liệu. Thêm vào đó, có một tỷ lệ cao hơn đáng kể của hiện tượng tăng kali máu, suy thận, huyết áp thấp và ngất (xiu) khi dùng kết hợp. Do vậy không khuyến cáo sử dụng kết hợp telmisartan và ramipril ở nhóm bệnh nhân này.

Dữ liệu trên trẻ em

Hiệu quả hạ áp của hai mức liều telmisartan đã được đánh giá trên các bệnh nhân tăng huyết áp tuổi từ 6 đến dưới 18 tuổi (n=76) sau khi dùng telmisartan 1mg/kg (n=30 được điều trị) hoặc 2mg/kg (n=31 được điều trị) trong bốn tuần điều trị. Sau khi hiệu chỉnh những ảnh hưởng của nhóm tuổi và các giá trị huyết áp tâm thu ban đầu, đã quan sát thấy sự thay đổi huyết áp tâm thu trung bình so với mức ban đầu (mục tiêu chính của nghiên cứu) là 8,5mmHg ở nhóm dùng telmisartan 2mg/kg, và -3,6mmHg ở nhóm dùng telmisartan 1mg/kg. Sự thay đổi huyết áp tâm trương được hiệu chỉnh và loại trừ ảnh hưởng của placebo so với mức ban đầu tương ứng là 4,5mmHg và -4,8mmHg ở nhóm telmisartan 1mg/kg và 2mg/kg. Thay đổi này là phụ thuộc vào liều. Nhìn chung tính an toàn được xem là tương tự như ở người lớn.

14. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Telmisartan được hấp thu nhanh, mặc dù lượng hấp thu có thay đổi. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của telmisartan khoảng 50%. Khi uống cùng với thức ăn, diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) của telmisartan có thể giảm từ 6% (với liều 40 mg) đến khoảng 19% (với liều 160 mg). Nồng độ huyết tương của telmisartan uống lúc đói hay cùng thức ăn sau 3 giờ là tương đương nhau.

Tuyến tính/Phi tuyến tính

AUC giảm ít thì không làm giảm hiệu quả điều trị. Không có mối quan hệ tuyến tính giữa liều lượng và nồng độ trong huyết tương. C_{max} và ở mức độ thấp hơn AUC tăng không tỷ lệ với liều ở liều trên 40 mg.

Phân bố

Telmisartan gắn kết nhiều với protein huyết tương (>99,5%), chủ yếu với albumin và alpha-1 acid glycoprotein. Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định khoảng 500L.

Chuyển hóa



Telmisartan chuyển hoá bằng phản ứng liên hợp với glucuronid. Chất chuyển hoá không có tác dụng dược lý.

Thải trừ

Telmisartan có đặc tính dược động học giảm theo lũy thừa 2 với nửa đời thải trừ cuối cùng trên 20 giờ. Nồng độ cực đại trong huyết tương và ở mức độ nhỏ hơn, diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) tăng không tỉ lệ với liều điều trị. Không có bằng chứng liên quan về sự tích lũy của telmisartan trên lâm sàng. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở nữ giới cao hơn nam giới, nhưng không liên quan đến hiệu quả.

Sau khi uống (và tiêm tĩnh mạch), telmisartan thải trừ gần như hoàn toàn qua phân, phần lớn ở dạng không biến đổi. Dưới 1% liều thải trừ qua nước tiểu. Độ thanh thải toàn phần trong huyết tương (Cl_{tot}) cao (khoảng 900 mL/phút) so với lưu lượng máu qua gan (khoảng 1500 mL/phút).

Đối tượng đặc biệt

Nhóm đối tượng trẻ em

Dược động học của hai mức liều telmisartan được đánh giá như là tiêu chí phụ ở bệnh nhân tăng huyết áp ($n=57$) tuổi từ 6 đến < 18 sau khi dùng telmisartan 1mg/kg hoặc 2mg/kg trong bốn tuần điều trị. Tiêu chí dược động học bao gồm xác định trạng thái ổn định của telmisartan ở trẻ em và thanh thiếu niên, và nghiên cứu những khác biệt liên quan đến tuổi. Mặc dù nghiên cứu là rất nhỏ cho một đánh giá có ý nghĩa về dược động học ở trẻ dưới 12 tuổi, nhìn chung các kết quả là phù hợp với những công bố ở người lớn và xác nhận tính không tuyến tính của telmisartan, đặc biệt là C_{max} .

Giới tính

Đã ghi nhận sự khác biệt trong nồng độ thuốc trong huyết tương, với C_{max} và AUC tương ứng cao gấp 3 và 2 lần ở nữ giới so với nam giới.

Người cao tuổi

Dược động học của telmisartan không khác biệt giữa bệnh nhân cao tuổi và người trẻ dưới 65 tuổi

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến vừa và suy thận trung bình, đã quan sát thấy nồng độ trong huyết tương gấp đôi. Tuy nhiên, nồng độ trong huyết tương thấp hơn trên bệnh nhân suy thận lọc máu. Telmisartan gắn kết cao với protein huyết tương trên bệnh nhân suy thận và không được loại trừ qua lọc máu. Nửa đời thải trừ không thay đổi ở bệnh nhân suy thận.

Bệnh nhân suy gan

Nghiên cứu dược động học trên bệnh nhân suy gan cho thấy có sự tăng sinh khả dụng tuyệt đối lên tới gần 100%. Nửa đời thải trừ không thay đổi trên bệnh nhân suy gan.

15. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.

16. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm.



Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: USP

17. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

ZOTA HEALTHCARE LTD.

Địa chỉ: Plot No. 169, Surat Special Economic Zone, Near Sachin Railway Station, Sachin, City.

Surat, Dist: Surat, Gujarat State, Ấn Độ

