

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx HAICARDIS

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay của trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần công thức:

Mỗi 1 viên có chứa:

Thành phần dược chất: Telmisartan.....40,0 mg

Hydrochlorothiazide.....12,5 mg

Thành phần tá dược: Natri hydroxyd, meglumin, microcrystalline cellulose, tinh bột mỳ, mannitol, PVP K30, natri starch glycolat, oxyd sắt đỏ, aerosil R200, magnesi stearat vừa đủ 1 viên.

Dạng bào chế: Viên nén

Mô tả dạng bào chế:

Viên nén hai lớp, một lớp màu trắng và một lớp màu hồng, thành và cạnh viên lảnh lặn.

Chỉ định:

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

Dạng thuốc phối hợp liều cố định Haicardis được chỉ định trên bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp nếu chỉ dùng telmisartan đơn lẻ.

Cách dùng và liều dùng:

Liều lượng

Người lớn

Haicardis nên dùng trên bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp khi chỉ dùng telmisartan. Liều của telmisartan có thể được điều chỉnh tăng lên trước khi chuyển sang dùng Haicardis. Việc chuyển đổi trực tiếp từ đơn trị liệu sang dạng phối hợp thuốc liều cố định có thể được xem xét.

Haicardis 40 mg/12,5 mg nên được dùng 01 lần/ngày ở những bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp khi dùng telmisartan 40 mg hoặc hydrochlorothiazide.

Đối tượng đặc biệt:



Suy thận

Nên theo dõi định kỳ chức năng thận.

Suy gan

Trên bệnh nhân suy gan vừa và nhẹ, liều lượng không nên vượt quá 1 viên/ngày. Haicardis không được chỉ định cho bệnh nhân suy gan nặng. Các thuốc nhóm thiazide nên thận trọng dùng cho bệnh nhân suy chức năng gan.

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Độ an toàn và hiệu quả của Haicardis chưa được xác định trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Cách dùng

Uống ngày 1 lần, có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Chống chỉ định:

- Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc hoặc với các dẫn xuất sulphonamid khác (Hydrochlorothiazide là một chất dẫn xuất của sulphonamid).
- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.
- Những rối loạn gây ứ mật và tắc nghẽn đường mật.
- Suy gan nặng.
- Suy thận nặng (tốc độ thanh thải creatinin < 30 mL/ phút).
- Hạ kali máu, tăng calci máu không đáp ứng với điều trị.
- Không dùng đồng thời Haicardis với các sản phẩm có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($\text{GFR} < 60$ mL/ phút/ $1,73 \text{ m}^2$).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Thai kỳ: Không bắt đầu điều trị với các chất đối kháng thụ thể Angiotensin II trong suốt thời kỳ mang thai. Phụ nữ có kế hoạch mang thai nên chuyển sang các liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn thuốc được chứng minh sử dụng trong thai kỳ trừ khi 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.

Suy gan: Không dùng Haicardis cho bệnh nhân bị rối loạn ứ mật, tắc nghẽn đường mật hoặc suy gan nặng vì telmisartan phần lớn được đào thải qua mật. Có thể thấy độ thanh thải telmisartan qua gan giảm ở những bệnh nhân này.

11/10/2024

Haicardis nên được dùng với sự thận trọng trên bệnh nhân suy chức năng gan hoặc bệnh gan đang tiến triển, vì chỉ có những thay đổi nhỏ cân bằng nước và điện giải cũng có thể dẫn đến hôn mê gan. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng đối với Haicardis trên bệnh nhân suy gan.

Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận:

Có khả năng làm tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận khi bệnh nhân có hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận đến quả thận duy nhất đang còn chức năng được điều trị với các thuốc gây ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone.

Suy thận và ghép thận:

Không dùng Haicardis trên bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút) (xem phần chống chỉ định). Chưa có kinh nghiệm về việc dùng Haicardis trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc với bệnh nhân mới ghép thận. Kinh nghiệm với Haicardis còn ít trên bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa, vì thế việc theo dõi nồng độ kali, creatinin và acid uric huyết thanh định kỳ được khuyến cáo. Chứng tăng nitơ huyết liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazide có thể xảy ra trên bệnh nhân suy chức năng thận.

Giảm thể tích nội mạch:

Hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt sau liều thuốc đầu tiên, có thể xảy ra trên bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc giảm natri do liệu pháp lợi tiểu quá mạnh, kiêng muối quá nghiêm ngặt, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Cần điều trị bệnh nhân có tình trạng trên trước khi sử dụng telmisartan.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone:

Đã có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin, đối kháng 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). Do đó không nên phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone thông qua việc sử dụng kết hợp những thuốc trên.

Nếu liệu pháp phong tỏa kép được xem là cần thiết, chỉ sử dụng dưới sự kiểm tra chặt chẽ về chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Thuốc ức chế enzyme chuyển angiotensin và đối kháng thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời ở những người bị bệnh thận do đái tháo đường.

Những tình trạng khác có sự kích thích hệ renin-angiotensin-aldosterone:

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), thì việc điều trị với các thuốc khác gây ảnh hưởng tới hệ reninangiotensin-aldosterone có liên quan đến hạ huyết áp cấp, tăng urê huyết, thiếu niệu hoặc hiếm khi gây suy thận cấp.

Tăng aldosteron nguyên phát:

Bệnh nhân có tăng aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp thông qua tác dụng ức chế hệ renin-angiotensin. Vì thế không khuyến cáo sử dụng Haicardis.

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

Cũng như đối với các thuốc gây giãn mạch khác, cần lưu ý đặc biệt đến bệnh nhân hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Các tác dụng chuyển hoá và nội tiết:

Liệu pháp thiazide có thể làm giảm dung nạp glucose, trong khi hạ đường huyết có thể xảy ra ở bệnh nhân tiểu đường khi điều trị bằng insulin hoặc điều trị đái tháo đường và điều trị bằng telmisartan. Do đó, cần theo dõi đường huyết ở những bệnh nhân này; có thể cần điều chỉnh liều của insulin hoặc thuốc trị đái tháo đường. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể trở thành biểu hiện trong quá trình điều trị bằng thiazide.

Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid có liên quan đến liệu pháp lợi tiểu thiazide, tuy nhiên rất ít hoặc hầu như chưa có tác dụng như vậy được báo cáo với liều 12,5 mg chứa trong Haicardis. Tăng acid uric máu có thể xảy ra hoặc bệnh gút có thể xuất hiện trên một vài bệnh nhân đang dùng liệu pháp thiazide.

Mất cân bằng điện giải:

Đối với bất kỳ bệnh nhân nào đang điều trị lợi tiểu, việc kiểm tra định kỳ các chất điện giải trong huyết thanh phải được thực hiện theo những khoảng thời gian thích hợp. Các thuốc thiazide, bao gồm cả hydrochlorothiazide, có thể gây mất cân bằng nước và điện giải (hạ kali máu, hạ natri máu và nhiễm kiềm do hạ clo máu). Những dấu hiệu cảnh báo mất cân bằng nước điện giải là khô miệng, khát, suy nhược, lơ đãng, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, yếu cơ, giảm huyết áp, thiếu niệu, tim nhịp nhanh và những rối loạn đường tiêu hóa như buồn nôn.

- Hạ kali máu:

Mặc dù hạ kali máu có thể xuất hiện khi dùng các thuốc lợi tiểu thiazide, việc điều trị đồng thời với telmisartan có thể làm giảm khả năng hạ kali máu do thuốc lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali máu sẽ cao nhất trên bệnh nhân xơ gan, trên 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 corticosteroid hoặc ACTH.

- Tăng kali máu:

Ngược lại, do cơ chế đối kháng của các thụ thể angiotensin II (AT1) bởi thành phần telmisartan của Haicardis, tình trạng tăng kali máu có thể xảy ra. Mặc dù sự tăng kali máu một cách đáng kể trên lâm sàng chưa được ghi nhận với Haicardis, các yếu tố nguy cơ dẫn đến tăng kali máu bao

gồm suy thận và/hoặc suy tim và đái tháo đường. Các thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc các muối có chứa kali nên được phối hợp dùng một cách thận trọng với Haicardis.

- Hạ natri máu và nhiễm toan hạ calci máu:

Không có bằng chứng cho thấy Haicardis sẽ làm giảm hoặc ngăn ngừa hạ natri máu do thuốc lợi tiểu. Sự thiếu hụt clo thường nhẹ và thường không cần điều trị.

- Tăng calci máu:

Các thiazide có thể làm giảm đào thải calci qua đường niệu và gây tăng nhẹ, tạm thời calci huyết thanh trong điều kiện không có rối loạn chuyển hoá calci nào khác. Tăng calci máu đáng kể có thể là bằng chứng của 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 máu:

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

Sự khác biệt về chủng tộc:

Như đã ghi nhận đối với thuốc ức chế enzym chuyển, telmisartan và những thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II có ít hiệu quả giảm huyết áp ở những người da đen so với những chủng người khác, có thể do trong cơ thể người cao huyết áp da đen có lượng renin thấp hơn.

Những chú ý khác:

Cũng như bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào khác, hạ huyết áp quá mức trên những bệnh nhân có 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.

Toàn thân:

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 nghiêm 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, bao gồm hydrochlorothiazide.

Các trường hợp phản ứng nhạy cảm ánh sáng đã được báo cáo với thuốc lợi tiểu thiazide. Nếu một phản ứng nhạy cảm ánh sáng xảy ra trong quá trình điều trị, nên ngừng điều trị. Nên bảo vệ khu vực da tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo, khi việc tái sử dụng thuốc lợi tiểu được coi là cần thiết.

Bệnh cận thị cấp tính và glaucoma góc đóng thứ phát:

Hydrochlorothiazide là một sulfonamid và có thể gây ra các biểu hiện mang đặc thù riêng 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 cho bệnh glaucoma góc đóng có thể gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hoặc penicillin.

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

Trong hai nghiên cứu dịch tễ học đã quan sát thấy, việc tăng liều HCTZ làm tăng nguy cơ ung thư da không tế bào hắc tố (NMSC) [ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)]. Tác dụng làm tăng tính nhạy cảm với ánh sáng của HCTZ có thể là một cơ chế gây ra tác dụng không mong muốn này.

Bệnh nhân sử dụng các sản phẩm có chứa HCTZ cần được thông báo về nguy cơ tiềm ẩn của NMSC và nên thường xuyên kiểm tra da của họ để xác định các tổn thương mới cũng như sự thay đổi các tổn thương hiện có và báo cáo bất kỳ tổn thương da đáng ngờ nào. Bệnh nhân nên sử dụng các biện pháp chống nắng thông thường bằng cách hạn chế thời gian phơi nắng và bảo vệ bản thân khỏi ánh nắng mặt trời và tia UV. Các tổn thương da đáng ngờ nên được kiểm tra kịp thời bao gồm kiểm tra sinh thiết. Việc sử dụng HCTZ cần phải được xem xét lại ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc NMSC đặc biệt cao (ví dụ: tiền sử cá nhân hoặc gia đình về ung thư da).

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

** Phụ nữ có thai:*

Telmisartan:

Việc sử dụng các chất đối kháng thụ thể angiotensin II không được khuyến cáo trong suốt ba tháng đầu thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng các chất đối kháng thụ thể angiotensin II trong suốt ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.

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

Bảng chứng dịch tễ học liên quan đến nguy cơ gây quái thai sau khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ sự gia tăng nhẹ nguy cơ. Mặc dù không có dữ liệu dịch tễ học kiểm soát về nguy cơ của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, nhưng những rủi ro tương tự có thể tồn tại 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.

Đã biết việc sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa và ba tháng cuối gây độc cho thai nhi ở người (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, huyết áp thấp, tăng kali máu). Đã xuất hiện ảnh hưởng từ ba tháng giữa của thai kỳ khi sử dụng các chất đối kháng thụ thể angiotensin II, khuyến cáo nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh của những bà mẹ điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II nên được theo dõi việc huyết áp thấp một cách chặt chẽ.

Hydrochlorothiazide:

Kinh nghiệm sử dụng hydrochlorothiazide trong giai đoạn thai kỳ còn hạn chế, đặc biệt trong ba tháng đầu. Hydrochlorothiazide qua được hàng rào nhau thai. Dựa vào cơ chế tác động dược lý của hydrochlorothiazide, việc sử dụng của 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.

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

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 đang cho con bú:*

Do không có thông tin liên quan đến việc sử dụng Haicardis trong thời kỳ cho con bú, vì vậy Haicardis không được khuyến cáo sử dụng và nên chuyển sang các liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn được chứng minh ở phụ nữ đang cho con bú, đặc biệt là trong khi nuôi con 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 ngăn cản sự tiết sữa. Không nên sử dụng Haicardis trong thời gian cho con bú. Nếu Haicardis được sử dụng trong thời gian cho con bú, liều nên được giữ ở mức thấp nhất có thể.

** Khả năng sinh sản:*

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không quan sát thấy ảnh hưởng nào của Haicardis trên khả năng sinh sản ở cả nam giới và nữ giới.

Ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Haicardis có thể có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Choáng váng hoặc buồn ngủ đôi khi có thể xảy ra khi dùng Haicardis.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Lithium:

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 (bao gồm cả telmisartan). Lithium và Haicardis chỉ nên dùng đồng thời dưới sự giám sát về y tế và cần theo dõi nồng độ lithium huyết thanh trong quá trình dùng đồng thời.

Các thuốc khác liên quan đến mất và hạ kali máu: (ví dụ các thuốc lợi tiểu gây bài tiết kali qua đường niệu, các thuốc nhuận tràng, corticosteroid, ACTH, amphotericin, carbenoxolon, penicillin G sodium, acid salicylic và các dẫn chất).

Nếu những thuốc này được kê đơn cùng với Haicardis, cần theo dõi nồng độ kali huyết tương. Những thuốc này có thể làm tăng tác dụng của hydrochlorothiazide trên kali huyết thanh.

Các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali hoặc gây tăng kali máu: (ví dụ như thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất bổ sung kali, các muối chứa kali hoặc các thuốc khác có tác dụng làm tăng kali huyết thanh (ví dụ natri heparin).

Nếu những thuốc này được kê đơn cùng với Haicardis, cần 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 này có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh và do đó, không được khuyến cáo.

Các 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 Haicardis 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 cả một số thuốc chống loạn nhịp).

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (ví dụ quinidin, hydroquinidin, disopyramid)
- Thuốc chống loạn nhịp loại III (ví dụ amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- Một số thuốc chống loạn thần (ví dụ thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol).
- Các loại khác (ví dụ: bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV).

Digitalis glycosid: hạ kali và magiê máu do thiazide tạo điều kiện thuận lợi cho xuất hiện loạn nhịp tim do digitalis.

Digoxin:

Dùng đồng thời với telmisatan làm tăng nồng độ đỉnh của digoxin trong huyết thanh (49%) và nồng độ thấp nhất (20%), do đó phải theo dõi nồng độ digoxin trong máu khi bắt đầu điều trị, điều chỉnh và ngừng telmisartan để tránh khả năng quá liều digoxin.

Thuốc hạ huyết áp khác:

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

Dữ liệu lâm sàng cho thấy rằng ức chế kép của hệ RAA thông qua việc kết hợp sử dụng của chất ức chế ACE, chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến việc xuất hiện thường xuyên hơn các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm suy thận cấp) khi được so sánh với việc sử dụng chất tác động lên hệ RAA một mình.

Các thuốc chống đái đường: (các thuốc uống và insulin)

Có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đái tháo đường.

Metformin:

Có nguy cơ gây nhiễm toan acid lactic khi dùng đồng thời với hydrochlorothiazide.

Các loại nhựa cholestyramin và colestipol:

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

Sử dụng đồng thời với các thuốc kháng viêm không steroid (NSAID):

NSAID (như acid acetylsalicylic ở liều cho tác dụng kháng viêm, các thuốc ức chế COX-2 và các thuốc kháng viêm không steroid không chọn lọc) có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của những chất đối kháng thụ thể angiotensin.

Ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (như những bệnh nhân mất nước hoặc người lớn tuổi với chức năng thận bị tổn thương), kê đơn đồng thời những chất đối kháng thụ thể angiotensin II và chất ức chế cyclo-oxygenase có thể làm tệ hơn tình trạng tổn thương của thận, bao gồm khả năng gây suy thận cấp (có thể phục hồi). Vì vậy, cần chú ý theo dõi khi kê đơn đồng thời 2 nhóm thuốc này, đặc biệt là người lớn tuổi. Bệnh nhân nên được bù dịch đầy đủ và cân nhắc đến việc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu kê đơn liều kết hợp và sau đó.

Trong một nghiên cứu, kê đơn đồng thời telmisartan và ramipril dẫn đến tăng gấp 2,5 lần AUC₀₋₂₄ và C_{max} của ramipril và ramiprilat. Chưa biết được liên quan lâm sàng của thay đổi này.

Các amin làm tăng huyết áp: (ví dụ noradrenalin)

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

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

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

Các thuốc điều trị gút: (ví dụ probenecid, sulfinpyrazon và 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. Có thể cần tăng liều probenecid hoặc sulfinpyrazon. 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 bổ sung calci thì nồng độ calci huyết thanh nên được theo dõi và liều calci cần được điều chỉnh 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 atropin, biperiden) có thể làm tăng sinh khả dụng của các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide do làm giảm nhu động đường tiêu hóa và tốc độ làm rỗng dạ dày.

Amantadine:

Các thiazide có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng không mong muốn gây bởi amantadine.

Các thuốc gây độc tế bào: (ví dụ cyclophosphamide, methotrexate)

Các thiazide có thể làm giảm bài tiết qua đường thận của các thuốc gây độc tế bào và có khả năng gây suy tuỷ của những thuốc này.

Dựa trên đặc tính dược lý, những thuốc sau có thể tăng cường tác động hạ huyết áp của những thuốc điều trị cao huyết áp bao gồm telmisartan, baclofen, amifostin.

Thêm vào đó, hạ huyết áp tư thế đứng nặng hơn do rượu, thuốc ngủ barbiturate, thuốc gây mê, thuốc điều trị trầm cảm.

Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Tần suất xuất hiện ADR: Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), Thường gặp ($1/10 > ADR \geq 1/100$), Ít gặp ($1/100 > ADR \geq 1/1000$), Hiếm gặp ($1/1000 > ADR \geq 1/10.000$), Rất hiếm gặp ($1/10.000 > ADR$), Không xác định (Từ các dữ liệu có sẵn không thể xác định)

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:

Hiếm gặp: Viêm phế quản, viêm họng, viêm xoang.

- Rối loạn hệ thống miễn dịch:

Hiếm gặp: Làm trầm trọng thêm hoặc tiến triển bệnh Lupus ban đỏ hệ thống¹.

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Ít gặp: Hạ kali máu.

Hiếm gặp: Tăng acid uric máu, hạ natri máu.

- Rối loạn tâm thần:

Ít gặp: Sự lo âu.

- Hiếm gặp:* Phiên muộn.
- Rối loạn hệ thần kinh:
Thường gặp: Chóng mặt.
Ít gặp: Ngất, dị cảm.
 - Hiếm gặp:* Mất ngủ, rối loạn giấc ngủ.
 - Rối loạn mắt:
Hiếm gặp: Rối loạn thị giác, mờ mắt.
 - Rối loạn mê đạo tai và tai:
Ít gặp: Chóng mặt.
 - Rối loạn tim:
Ít gặp: Nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp tim.
 - Rối loạn mạch:
Ít gặp: Hạ huyết áp, hạ huyết áp thể đứng
 - Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:
Ít gặp: Khó thở.
Hiếm gặp: Suy 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 mửa, viêm dạ dày.
 - Rối loạn gan mật:
Hiếm gặp: Chức năng gan bất thường / rối loạn gan ².
 - Rối loạn da và mô dưới da:
Hiếm gặp: Phù mạch (có gây tử vong), ban đỏ, ngứa, nổi mẩn, tăng sắc tố, nổi mề đay.
 - Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương:
Ít gặp: Đau lưng, co thắt cơ, đau cơ.
Hiếm gặp: Đau khớp, chuột rút, đau ở chân tay.
 - Rối loạn vú và hệ thống sinh sản:
Ít gặp: Rối loạn cương dương.
 - Rối loạn chung và tình trạng nơi dừng:
Ít gặp: Tắc ngực.
Hiếm gặp: Hội chứng giống như cúm, đau.
 - Xét nghiệm:
Ít gặp: Tăng acid uric máu.

Hiếm gặp: Tăng creatinin máu, tăng creatin phosphokinase máu, tăng men gan.

1) Dựa vào kinh nghiệm sau khi lưu hành.

2) Hầu hết các trường hợp bất thường chức năng gan/rối loạn chức năng gan được thấy từ kinh nghiệm sau khi lưu hành với telmisartan trên bệnh nhân người Nhật Bản, là đối tượng hay có các phản ứng bất lợi này.

* Thông tin bổ sung về các tác dụng không mong muốn về các thành phần riêng lẻ.

Telmisartan:

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:

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

Hiếm gặp: Nhiễm trùng huyết bao gồm cả tử vong.

- Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Ít gặp: Thiếu máu.

Hiếm gặp: Tăng bạch cầu ái toan, giảm tiểu cầu.

- Rối loạn hệ thống miễn dịch:

Hiếm gặp: Quá mẫn, phản ứng phản vệ

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Ít gặp: Tăng kali máu.

Hiếm gặp: Hạ đường huyết (ở bệnh nhân tiểu đường).

- Rối loạn tim mạch:

Ít gặp: Rối loạn nhịp tim.

- Rối loạn hệ thần kinh:

Hiếm gặp: Tình trạng mơ màng.

- Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Ít gặp: Ho.

Rất hiếm gặp: Bệnh phổi kẽ.

- Rối loạn tiêu hóa:

Hiếm gặp: Khó chịu dạ dày.

- Rối loạn da và mô dưới da:

Hiếm gặp: Chàm, phát ban da do thuốc, phát ban da nhiễm độc.

- Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương:

Hiếm gặp: Đau khớp, đau gân:

- Rối loạn thận và tiết niệu:

Ít gặp: Suy thận (bao gồm suy thận cấp).

- Rối loạn chung và tình trạng nơi dùng:

Ít gặp: Suy nhược.

- Xét nghiệm:

Hiếm gặp: Huyết sắc tố giảm.

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.

- Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:

Không xác định: Viêm tuyến nước bọt.

- U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp):

Không xác định: Ung thư da không tế bào hắc tố (ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy).

- Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Hiếm gặp: Giảm tiểu cầu (đôi khi có ban xuất huyết).

Không xác định: Thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, suy tủy xương, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, mất bạch cầu hạt.

- Rối loạn hệ thống miễn dịch:

Không xác định: Sốc phản vệ, quá mẫn.

- Rối loạn nội tiết:

Không xác định: Mất kiểm soát đường huyết.

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Thường gặp: Hạ đường huyết.

Hiếm gặp: Tăng calci máu.

Rất hiếm gặp: Nhiễm kiềm máu.

Không xác định: Chán ăn, ăn mất ngon, mất cân bằng điện giải, tăng cholesterol máu, tăng glucose máu, hạ kali máu.

- Rối loạn tâm thần:

Không xác định: Bồn chồn.

- Rối loạn hệ thần kinh:

Hiếm gặp: Đau đầu.

Không xác định: Mê sảng.

- Rối loạn mắt:

Không xác định: Chứng thấy sắc vàng (xanthopsia), cận thị cấp tính, glaucoma góc đóng cấp tính.

- Rối loạn mạch máu:

Không xác định: Viêm mạch hoại tử.

- Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: Buồn nôn.

Không xác định: Viêm tụy, khó chịu ở dạ dày.

- Rối loạn gan mật:

Không xác định: Vàng da do tế bào gan, vàng da ứ mật.

- Rối loạn da và mô dưới da:

Không xác định: Hội chứng giống lupus ban đỏ, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, viêm mạch bì, hoại tử độc biểu bì, hồng ban đa dạng.

- Rối loạn hệ cơ xương, mô liên kết và xương:

Không xác định: Yếu.

- Rối loạn thận và tiết niệu:

Không xác định: Viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận, tiểu niệu.

- Rối loạn chung và tình trạng nơi dùng:

Không xác định: Sốt.

- Xét nghiệm:

Không xác định: Tăng triglycerid.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại 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 được loại bỏ bằng thẩm phân chưa được xác định.

Triệu chứng:

Biểu hiện điển hình nhất về sự quá liều telmisartan là hạ huyết áp và mạch nhanh, chóng mặt, mạch chậm, tăng creatinin huyết, suy thận cấp cũng được báo cáo. Quá liều với hydrochlorothiazide có liên quan đến giảm điện giải (giảm kali máu, giảm clo máu) và mất nước do lợi tiểu quá mức. Những dấu hiệu và triệu chứng của quá liều thường gặp nhất là buồn nôn và ngủ gà. Tình trạng giảm kali máu có thể gây co thắt cơ và/hoặc làm nặng thêm tình trạng rối loạn nhịp tim liên quan đến việc sử dụng đồng thời với digitalis glycosides hoặc một số thuốc chống loạn nhịp.

Xử lý:

Telmisartan không được loại bỏ thông qua thẩm phân. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Điều trị chủ yếu phụ thuộc vào thời gian kể từ lúc uống thuốc và tính nghiêm trọng của triệu chứng. Các phương pháp được đề nghị bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt tính có thể có ích trong điều trị quá liều. Các chất điện giải và creatinin huyết thanh cần được theo dõi thường xuyên. Nếu huyết áp thấp xảy ra, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm, nhanh chóng bù thể tích và muối.

Đặc tính dược lực học:

Mã ATC: C09DA07

Nhóm dược lý: Kháng thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu thiazide.

Haicardis là một thuốc phối hợp bởi một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, telmisartan và một thuốc lợi tiểu thiazide, hydrochlorothiazide. Sự phối hợp những thành phần này có tác dụng chống tăng huyết áp cộng lực làm giảm huyết áp ở mức độ lớn hơn so với chỉ dùng mỗi thành phần đơn lẻ.

Haicardis dùng một lần/ngày giúp giảm huyết áp một cách hiệu quả và êm dịu trong giới hạn liều điều trị.

Cơ chế tác dụng:

Telmisartan là một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (nhóm AT₁) có hiệu quả khi dùng đường uống. Telmisartan chiếm chỗ angiotensin II tại vị trí gắn kết với thụ thể AT₁ vị trí chịu trách nhiệm cho các hoạt động được biết của angiotensin II. Telmisartan không thể hiện bất kỳ hoạt động đồng vận từng phần nào tại thụ thể AT₁. Telmisartan gắn kết chọn lọc trên thụ thể AT₁. Sự gắn kết này kéo dài. Telmisartan không cho thấy có ái tính với các thụ thể khác, kể cả AT₂ 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 aldosteron huyết tương được làm giảm do telmisartan. Telmisartan không ức chế renin huyết tương người hoặc chặn 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 không mong muốn qua trung gian bradykinin.

Trên cơ thể người, một liều 80 mg telmisartan có tác dụng gần như ức chế hoàn toàn tăng huyết áp do angiotensin II. Tác dụng ức chế này được kéo dài trong 24 giờ và vẫn còn hiệu quả cho đến 48 giờ.

Sau liều telmisartan đầu tiên, hoạt động chống tăng huyết áp dần dần thể hiện trong vòng 3 giờ.

Mức độ 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.

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 ở thận, trực tiếp làm tăng đào thải natri và clorid với những lượng tương đương nhau. Hoạt động lợi tiểu của hydrochlorothiazide làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt động rennin huyết tương, tăng tiết aldosteron dẫn đến hậu quả tăng bài tiết kali và bicarbonat trong nước tiểu, và làm giảm kali máu. Có thể suy ra từ việc chẹn hệ renin-angiotensinaldosteron, việc dùng đồng thời telmisartan có xu hướng làm giảm 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.

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. Điều này được khẳng định qua đường cong tỉ lệ nồng độ đáy/đỉnh 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.

Đặc tính dược động học

Dùng đồng thời hydrochlorothiazide và telmisartan không ảnh hưởng đối với dược động học của mỗi thuốc.

Hấp thu:

Telmisartan: Sau khi uống các nồng độ đỉnh của telmisartan đạt được sau 0,5-1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của telmisartan 40 mg là 42% và 160 mg là 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. Diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian giảm ít (AUC) thì không làm giảm hiệu quả điều trị. Telmisartan tích lũy không đáng kể trong huyết tương khi dùng thuốc lặp lại nhiều lần.

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

Phân bố:

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

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

Chuyển hóa:

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

Hydrochlorothiazide không bị chuyển hóa trong cơ thể người.

Thải trừ:

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

Tuyến tính/ không tuyến tính:

Dược động học của telmisartan dùng đường uống không tuyến tính theo các liều dùng từ 20-160 mg, tăng lên theo tỷ lệ nồng độ trong huyết tương (C_{max} và AUC) khi tăng liều.

Hydrochlorothiazide thể hiện được động học tuyến tính.

Người cao 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 ở nữ thường cao gấp 2-3 lần 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 tỷ lệ hạ huyết áp tư thế đứng ở nữ giới. Không cần thiết phải điều chỉnh liều dùng. Nồng độ hydrochlorothiazide huyết tương ở nữ giới có xu hướng cao hơn so với nam giới. Điều này được xem như không có ảnh hưởng trên lâm sàng.

Bệnh nhân suy thận:

Đào thải qua thận không góp phần vào quá trình đào thải telmisartan. Theo kinh nghiệm trên những bệnh nhân suy thận vừa và nhẹ (tốc độ thanh thải creatinin 30-60 mL/phút, trung bình khoảng 50 mL/phút) thì không cần phải điều chỉnh liều dùng. Telmisartan không được loại trừ khi thẩm phân. Trên bệnh nhân suy thận, tỷ lệ đào thải hydrochlorothiazide bị giảm. Trong một nghiên cứu điển hình trên bệnh nhân có tốc độ thanh thải creatinin 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.

Bệnh nhân 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.

Quy cách đóng gói: Hộp 4 vỉ x 7 viên, vỉ nhôm/nhôm.

Hộp 1, 2, 3 vỉ x 10 viên, vỉ nhôm/nhôm.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30⁰C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất: CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC TRUNG ƯƠNG MEDIPLANTEX

Địa chỉ : Số 358 đường Giải Phóng - Phương Liệt - Thanh Xuân - Hà Nội

Điện thoại: 0243 668 6111

Fax: 0243 864 1584

Sản xuất tại: Nhà máy Dược phẩm số 2, Trung Hậu - Tiền Phong- Mê Linh - Hà Nội

Hà Nội, Ngày. 20. tháng. 07. năm 2020



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC

Nguyễn Tiên Phong

