

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 27/3/2018

27/125 (8) 229/99

M10 C60 K15



Prescription drug

Box 3 blisters x 10 tablets

SICADUSE

Telmisartan 40 mg

Manufactured by:

WITHUS WITHUS PHARMACEUTICAL CO., LTD

103, Je2gongdan 2-gil, Miyang-myeon, Anseong-si, Gyeonggi-do - Republic of Korea.

Composition: Each tablet contains Telmisartan 40 mg
Indication, Administration, Contraindication and Other information:
Refer to the package leaflet enclosed
Storage conditions: Store in a tight container, protected from sunlight and moisture, below 30°C.
Specifications: USP 40
Shelf-life: 36 months from the manufacturing date.

SĐK/ Visa No.
LSX/ Batch No.
NSX/ Mfg. date
HSD/ Exp. date
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
READ THE PACKAGE LEAFLET CAREFULLY BEFORE USE

SICADUSE
Telmisartan 40 mg



Thuốc bán theo đơn

Hộp 3 vỉ x 10 viên

SICADUSE

Telmisartan 40 mg

Sản xuất bởi:

WITHUS WITHUS PHARMACEUTICAL CO., LTD

103, Je2gongdan 2-gil, Miyang-myeon, Anseong-si, Gyeonggi-do - Hàn Quốc.

Thành phần: Mỗi viên nén có chứa Telmisartan 40 mg
Chỉ định, Cách dùng, Chống chỉ định và Các thông tin khác:
Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo
Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng và ẩm, nhiệt độ dưới 30°C.
Tiêu chuẩn: USP 40
Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Xuất xứ: Hàn Quốc

ĐNNK:

ĐỂ XA TAY TRẺ EM
ĐỌC XÝ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG



R

SICADUSE

Telmisartan 40 mg

Khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

Thành phần – hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nén có chứa:

Dược chất:

Telmisartan 40 mg

Tá dược: Lactose hydrate, calcium carbonate, colloidal silicon dioxide, diethylene glycol monoethyl ether, potassium hydroxide, povidone K-30, soy polysaccharides, magnesium stearate.

Dạng bào chế: Viên nén

Viên nén màu trắng hình thuôn dài.

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

Dược lực học:

Nhóm tác dụng dược lý: thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II

Mã ATC: C09CA07

Cơ chế tác dụng:

Telmisartan là một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (nhóm AT₁) đặc hiệu và có hiệu quả khi dùng đường uống. Telmisartan chiếm chỗ angiotensin II tại vị trí gắn kết với thụ thể AT₁ là vị trí chịu trách nhiệm cho các hoạt động được biết của angiotensin II. Telmisartan không thể hiện hoạt tính đồng vận tăng 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 lực 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 do angiotensin II, là chất có nồng độ tăng cao khi dùng telmisartan. Nồng độ aldosteron huyết tương giảm đi do telmisartan. Telmisartan không ức chế renin huyết tương người hoặc chẹn các kênh ion. Telmisartan không ức chế men chuyển angiotensin (kininase II), men này cũng có tác dụng gián hóa bradykinin. Vì vậy không có khả năng làm tăng tác dụng phụ 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 duy trì trong 24 giờ và vẫn có thể thấy cho đến 48 giờ.

Điều trị tăng huyết áp

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 sau khi bắt đầu điều trị 4 đến 8 tuần 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 thể hiện qua đường cong tỷ lệ nồng độ đáy/dinh 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.

Ở 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. Sự đóng góp của tác dụng lợi tiểu gây đào thải nước và natri vào hiệu quả làm hạ huyết áp của thuốc vẫn cần phải chứng minh. Tác dụng hạ huyết áp của telmisartan là tương đương với các thuốc đại diện thuộc nhóm các thuốc chống tăng huyết áp khác (đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh telmisartan với amlodipin, atenolol, enalapril, hydro-clorothiazid, và lisinopril).

Nếu dùng điều trị bằng telmisartan đột ngột, 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 nghiên cứu lâm sàng so sánh trực tiếp hai liệu pháp điều trị tăng huyết áp, tần suất xảy ra tác dụng gây ho khan là thấp hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân điều trị bằng telmisartan so với bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men chuyển.

Phòng ngừa bệnh lý 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, thiếu máu não cục bộ thoáng qua, bệnh mạch máu ngoại biên, hoặc đái tháo đường tuýp 2 có tổn thương cơ quan đích (như bệnh võng mạc, phì đại thất trái, albumin niệu vi thể hoặc đại thể), là những bệnh nhân có nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch.

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

Telmisartan có hiệu quả tương tự với ramipril trong việc làm giảm tiêu chí chính bao gồm 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. 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). Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân của nhóm dùng telmisartan và ramipril lần lượt là 11,6% và 11,8%.

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

Mặt khác, nghiên cứu TRANSCEND phân bố ngẫu nhiên bệnh nhân không dung nạp với thuốc ức chế men chuyển với những tiêu chí bao gồm tương tự như nghiên cứu ONTARGET thành hai nhóm dùng telmisartan 80 mg (n = 2954) hoặc giả dược (n = 2972), trong tình trạng được chăm sóc chuẩn hóa. Thời gian theo dõi trung bình là 4 năm 8 tháng. Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với tỷ lệ tổ hợp chỉ tiêu chính (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) [15,7 % ở nhóm dùng telmisartan và 17,0 % ở nhóm dùng giả dược với tỷ lệ nguy cơ là 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Có bằng chứng về lợi ích của telmisartan so với giả dược trong nhiều tiêu chí phụ được cụ thể trước, bao gồm tử vong do bệnh lý tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, và đột quỵ không gây tử vong [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Không có bằng chứng về lợi ích đối với tỷ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch (tỷ lệ nguy cơ là 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Ho khan và phù mạch ít được ghi nhận hơn ở bệnh nhân dùng telmisartan so với nhóm dùng ramipril, ngược lại, trường hợp hạ huyết áp lại thường gặp hơn đối với telmisartan.

Kết hợp telmisartan với ramipril không hiệu quả hơn dùng telmisartan hoặc ramipril đơn trị liệu. Tỷ lệ tử vong do bệnh lý tim mạch và do mọi nguyên nhân có giá trị cao hơn khi dùng kết hợp. Thêm vào đó, có một tỷ lệ cao hơn đáng kể xảy ra hiện tượng tăng kali huyết, suy thận, hạ huyết áp và ngất khi dùng kết hợp. Do vậy không khuyến cáo sử dụng kết hợp telmisartan và ramipril ở nhóm bệnh nhân này.

Trong thử nghiệm có tên PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) trên bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên, tỷ lệ mắc bệnh nhiễm khuẩn tăng khi sử dụng telmisartan so với giả dược, 0,70 % so với 0,49 % [RR 1,43 (95 % khoảng tin cậy 1,00 – 2,06)]; tỷ lệ nhiễm khuẩn gây tử vong tăng ở bệnh nhân dùng telmisartan (0,33%) so với nhóm dùng giả dược (0,16%) [RR 2,07 (95 % khoảng tin cậy 1,14 – 3,76)]. Tần suất xảy ra nhiễm khuẩn tăng có thể hoặc là do phát hiện tình cờ hoặc có liên quan đến một cơ chế hiện tại chưa được xác định.

Trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của telmisartan dùng cho trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi chưa được chứng minh.

Có hai thử nghiệm lớn, ngẫu nhiên và có đối chứng (ONTARGET và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) đánh giá việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu được tiến hành trên bệnh nhân có tiền sử bệnh lý tim mạch hoặc bệnh lý mạch máu não, hoặc đái tháo đường tuýp 2 có tổn thương cơ quan đích. Chi tiết xin xem

D7



phần “Phòng ngừa bệnh lý tim mạch” như trên. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận do đái tháo đường. Hai nghiên cứu này không cho thấy lợi ích có ý nghĩa đối với tiên lượng trên thận và/hoặc tim mạch và tỷ lệ tử vong, trong khi nguy cơ tăng kali huyết, tổn thương thận cấp và/hoặc hạ huyết áp tăng so với đơn trị liệu. Do đặc tính dược lực học của hai nhóm thuốc này tương tự nhau, kết quả nghiên cứu cũng phù hợp cho các thuốc ức chế men chuyển và các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II khác. Do vậy, không nên sử dụng kết hợp thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II với thuốc ức chế men chuyển ở bệnh nhân có bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) là một nghiên cứu được thiết kế để đánh giá lợi ích khi thêm aliskiren vào phác đồ chuẩn của một thuốc ức chế men chuyển hoặc một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II cho bệnh nhân mắc đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận mạn tính, bệnh lý tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu kết thúc sớm vì có sự tăng nguy cơ dẫn đến phản ứng có hại của thuốc. Tử vong do bệnh lý tim mạch và đột quỵ gặp phải thường xuyên hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả dược và những phản ứng có hại, phản ứng có hại nghiêm trọng được quan tâm (tăng kali huyết, hạ huyết áp và rối loạn thận) xuất hiện thường xuyên hơn ở nhóm dùng aliskiren so với nhóm dùng giả dược.

Hiệu quả hạ huyết áp của hai mức liều telmisartan đã được đánh giá trên 76 bệnh nhân tăng huyết áp, phần lớn là trẻ em thừa cân tuổi từ 6 đến <18 (trọng lượng ≥ 20 kg và ≤ 120 kg, trung bình 74,6 kg), sau khi dùng telmisartan 1 mg/kg (n = 29 được điều trị) hoặc 2 mg/kg (n = 31 được điều trị) trong 4 tuần điều trị. Tình trạng tăng huyết áp thứ phát không được nghiên cứu. Một phần bệnh nhân trong nghiên cứu được áp dụng liều dùng cao hơn liều khuyến cáo để điều trị tăng huyết áp ở người lớn, đạt đến liều tương đương 160 mg/ngày và mức liều này đã được kiểm chứng trên người lớn. Sau khi hiệu chỉnh những ảnh hưởng của nhóm tuổi, giá trị huyết áp tâm thu trung bình từ giá trị ban đầu (mục tiêu chính) có những thay đổi lần lượt là -14,5 (1,7) mmHg ở nhóm dùng telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg ở nhóm dùng telmisartan 1 mg/kg, và -6,0 (2,4) ở nhóm dùng giả dược. Sự thay đổi huyết áp tâm trương sau hiệu chỉnh so với ban đầu tương ứng như sau: -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg and -3,5 (2,1) mmHg. Sự thay đổi có phụ thuộc liều. Dữ liệu an toàn từ nghiên cứu này ở bệnh nhi tuổi từ 6 đến <18 nhìn chung là tương tự như ghi nhận ở người lớn. Độ an toàn của điều trị kéo dài với telmisartan cho trẻ em và thanh thiếu niên chưa được đánh giá.

Hiện tượng tăng bạch cầu ái toan được báo cáo ở đối tượng này chưa từng gặp phải ở người lớn. Ý nghĩa và mối liên quan lâm sàng chưa được xác định.

Dữ liệu lâm sàng trên chưa đủ để đi đến kết luận về độ an toàn và hiệu quả của telmisartan dùng cho trẻ em bị tăng huyết áp.

Dược động học:

Hấp thu

Telmisartan được hấp thu nhanh, mặc dù lượng hấp thu có thể 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 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.

Tính tuyến tính/không tuyến tính

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

Phân bố

Telmisartan hầu hết gắn kết 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 500 L.

Chuyển hóa

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

Thải trừ

Telmisartan có đặc tính được động học giảm theo lũy thừa 2 với nửa đời thải trừ cuối cùng trên 20 giờ. Nồng độ cực đại trong huyết tương (C_{max}) và ở mức độ nhỏ hơn, diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) tăng không tỷ lệ với liều điều trị. Không có bằng chứng liên quan về sự tích lũy của telmisartan trên lâm sàng. Sau khi uống (và tiêm tĩnh mạch), telmisartan thải trừ gần như hoàn toàn qua phân, phần lớn ở dạng không biến đổi. Tổng lượng tiết qua nước tiểu dưới 1% liều. 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:

Trẻ em

Được động học ở hai mức liều telmisartan được đánh giá như là tiêu chí phụ ở bệnh nhi tăng huyết áp (n = 57) tuổi từ 6 đến <18 sau khi dùng telmisartan 1 mg/kg hoặc 2 mg/kg trong 4 tuần điều trị. Tiêu chí được 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 được 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

Nồng độ telmisartan trong huyết tương, thể hiện bằng C_{max} và AUC, lần lượt gấp khoảng 3 và 2 lần ở nữ giới so với nam giới.

Người cao tuổi

Được động học của telmisartan không khác biệt giữa bệnh nhân trẻ tuổi (<65) và cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa, suy thận nặng, nồng độ telmisartan trong huyết tương tăng gấp đôi. Tuy nhiên, nồng độ trong huyết tương thấp hơn ở bệnh nhân suy thận lọc máu. Telmisartan gắn kết cao với protein huyết tương ở bệnh nhân suy thận và không được loại trừ qua lọc máu. Nửa đời thải trừ không thay đổi ở bệnh nhân suy thận.



+ Bảo quản thuốc trong vỉ kín do tính chất dễ hút ẩm của hoạt chất có trong thuốc. Nên uống ngay sau khi lấy viên thuốc ra khỏi vỉ.

+ Khi quên uống một liều thuốc, không cần lo lắng. Uống thuốc ngay khi nhớ ra và tiếp tục sử dụng thuốc như chỉ định. Nếu bệnh nhân không sử dụng thuốc trong một ngày, ngày tiếp theo, sử dụng thuốc với liều bình thường được chỉ định. Không gấp đôi liều để bù vào liều thuốc đã quên.

Chống chỉ định:

- Quá mẫn với telmisartan hoặc với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.
- Bệnh lý tắc nghẽn đường mật.
- Suy gan nặng.
- Chống chỉ định sử dụng telmisartan với các thuốc có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ ml/phút/1.73 m}^2$).

Thận trọng:

+ Thận trọng khi dùng thuốc:

Thời kỳ mang thai

Không nên bắt đầu điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong thời kỳ mang thai. Bệnh nhân 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 thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II được cho là thật sự cần thiết. Khi bệnh nhân được chẩn đoán là mang thai, ngay lập tức dừng điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và nếu cần thiết nên bắt đầu với một trị liệu thay thế.

Suy gan

Do telmisartan được thải trừ chủ yếu qua mật, không dùng telmisartan cho những bệnh nhân mắc bệnh lý tắc nghẽn đường mật hoặc suy gan nặng. Sự thanh thải bị suy giảm ở những bệnh nhân này. Cần sử dụng 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 mạnh và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch dẫn thận duy nhất còn chức năng được điều trị với những thuốc có ảnh hưởng trên hệ renin-angiotensin-aldosteron.

Suy thận và ghép thận

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

Mất thể tích nội mạch

Hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt sau liều dùng đầu tiên, có thể xảy ra 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. Những tình trạng như vậy, đặc biệt trong giảm thể tích nội mạch và/hoặc giảm natri, cần được điều chỉnh trước khi dùng telmisartan.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron



Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng kết hợp với một thuốc ức chế men chuyển, một thuốc chặn thụ thể angiotensin II hay một thuốc ức chế renin trực tiếp aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (kể cả suy thận cấp). Không khuyến cáo việc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone như phối hợp một thuốc ức chế men chuyển, một thuốc chặn thụ thể angiotensin II hay một thuốc ức chế renin trực tiếp aliskiren. Khi liệu pháp phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone được cho là cần thiết, chỉ sử dụng dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên được theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Không nên sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bệnh thận do đái tháo đường.

Những bệnh lý khác có kích thích hệ thống renin-angiotensin-aldosterone

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

Tăng aldosterone nguyên phát

Bệnh nhân tăng aldosterone nguyên phát thông thường sẽ không đáp ứng với các thuốc điều trị tăng huyết áp tác động thông qua sự ức chế hệ thống renin-angiotensin. Do vậy không nên sử dụng telmisartan ở những bệnh nhân này.

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

Như các thuốc giãn mạch khác, cần đặc biệt chú ý những bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá hay có cơ tim phì đại tắc nghẽn.

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

Hạ đường huyết có thể xảy ra trong khi điều trị bằng telmisartan. Do vậy ở những bệnh nhân này, cần theo dõi đường huyết thích hợp; có thể phải điều chỉnh liều insulin hoặc các thuốc uống điều trị đái tháo đường khi có chỉ định.

Tăng kali huyết

Điều trị cùng với các thuốc ảnh hưởng đến hệ thống renin-angiotensin-aldosterone có thể gây tăng kali huyết. Tăng kali huyết có thể gây tử vong ở người cao tuổi, bệnh nhân suy thận, bệnh nhân đái tháo đường, bệnh nhân sử dụng đồng thời các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali, và/hoặc bệnh nhân có một số tình trạng bệnh lý gian phát. Trước khi kết hợp với các thuốc tác động đến hệ thống renin - angiotensin - aldosterone, nên đánh giá lợi ích/nguy cơ.

Các yếu tố nguy cơ chủ yếu có thể gây tăng kali huyết cần được xem xét như sau:

- Đái tháo đường, suy thận, tuổi tác (> 70 tuổi),
- Kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone và/hoặc thuốc bổ sung kali. Các thuốc hoặc nhóm thuốc điều trị có thể gây tăng kali huyết là các muối thay thế chứa kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs, bao gồm cả các chất ức chế chọn lọc COX-2), heparin, thuốc ức chế miễn dịch (cyclosporin hoặc tacrolimus), và trimethoprim.



▪ Một số tình trạng bệnh lý gian phát, đặc biệt là mất nước, suy tim mất bù cấp, toan chuyển hóa, chức năng thận xấu dần đi, tình trạng thận đột ngột xấu đi (do mắc bệnh nhiễm khuẩn), ly giải tế bào (do thiếu máu cục bộ cấp, tiêu cơ vân, chấn thương kéo dài).
Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ kali huyết thanh ở bệnh nhân có nguy cơ.

Chung tộc

Telmisartan và các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II dường như cho tác dụng hạ huyết áp kém ở người da đen, có thể do tỷ lệ renin thấp ở nhóm người da đen mắc bệnh tăng huyết áp.

Các thận trọng khác

Như mọi thuốc chống tăng huyết áp, sự giảm huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có bệnh tim hoặc tim mạch do thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hay đột quỵ.

Tá dược

Sân phẩm này có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

+ Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ mang thai

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

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã cho thấy độc tính sinh sản.

Các bằng chứng dịch tễ học về 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, khả năng gia tăng nhẹ nguy cơ là không thể loại trừ. Trong khi chưa có dữ liệu dịch tễ học có đối chứng về nguy cơ do thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, tồn tại các nguy cơ tương tự do các thuốc cùng nhóm. Bệnh nhân 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 thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II được cho là thật sự cần thiết. Khi bệnh nhân được chẩn đoán là mang thai, ngay lập tức dừng điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và nếu cần thiết nên bắt đầu với một trị liệu thay thế.

Sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ 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, hạ huyết áp, tăng kali huyết).

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

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II cần được theo dõi chặt chẽ do nguy cơ hạ huyết áp.

Thời kỳ cho con bú

Không có thông tin về việc sử dụng thuốc ở người mẹ cho con bú. Do vậy, khuyến cáo không nên dùng telmisartan cho đối tượng bệnh nhân này mà bắt đầu với một trị liệu thay thế tốt hơn với độ an toàn được chứng minh, đặc biệt khi nuôi trẻ sơ sinh hoặc trẻ thiếu tháng bằng sữa.



+ Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe và các trường hợp khác):

Một số tác dụng phụ khi dùng thuốc có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc (như chóng mặt, buồn ngủ), do vậy cần thận trọng khi dùng thuốc cho các đối tượng này.

Tương tác của thuốc:

Digoxin

Khi dùng kết hợp telmisartan với digoxin, giá trị trung vị ghi nhận được của nồng độ đỉnh (49%) và nồng độ đáy (20%) của digoxin trong huyết tương tăng. Do vậy, phải theo dõi nồng độ digoxin khi bắt đầu, điều chỉnh và dùng điều trị bằng telmisartan để duy trì nồng độ digoxin trong khoảng trị liệu. Như mọi thuốc ảnh hưởng hệ renin-angiotensin-aldosteron, telmisartan có thể gây tăng kali huyết. Nguy cơ có thể tăng lên khi dùng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác có thể gây tăng kali huyết như các muối thay thế chứa kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, thuốc chống viêm không steroid (NSAID, bao gồm cả các chất ức chế chọn lọc COX-2), heparin, thuốc ức chế miễn dịch (cyclosporin hoặc tacrolimus), và trimethoprim.

Biến cố tăng kali huyết phụ thuộc nhiều yếu tố nguy cơ liên quan. Nguy cơ tăng khi phối hợp các thuốc kể trên trong điều trị. Nguy cơ đặc biệt cao khi dùng kết hợp với thuốc lợi tiểu giữ kali và các muối thay thế chứa kali. Phối hợp với thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc kháng viêm không steroid, chẳng hạn, mang nguy cơ thấp hơn, miễn là tuân theo sát những thận trọng khi sử dụng thuốc.

Các trường hợp không khuyến cáo sử dụng kết hợp

Thuốc lợi tiểu giữ kali hoặc thuốc bổ sung kali

Các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, như telmisartan, làm giảm kali huyết do lợi tiểu. Thuốc lợi tiểu giữ kali, như spironolacton, eplerenon, triamteren, hoặc amilorid, thuốc bổ sung kali hoặc các muối thay thế chứa kali có thể làm tăng mạnh nồng độ kali huyết thanh. Nếu có chỉ định đồng thời do tiền sử có hạ kali huyết, cần thận trọng sử dụng và thường xuyên theo dõi chặt chẽ nồng độ kali huyết thanh.

Lithium

Đã có báo cáo các trường hợp tăng nồng độ lithium và độc tính có hồi phục trong khi sử dụng kết hợp lithium với thuốc ức chế men chuyển, và với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, kể cả telmisartan. Nếu phối hợp được chứng minh là cần thiết, khuyến cáo theo dõi kỹ nồng độ lithium huyết thanh.

Các trường hợp cần thận trọng khi dùng kết hợp

Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs)

NSAIDs (bao gồm acetylsalicylic acid ở mức liều chống viêm, thuốc ức chế COX-2 và NSAIDs không chọn lọc) có thể làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II. Ở một số bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận (như ở bệnh nhân mất nước hoặc người cao tuổi có chức năng thận suy giảm), phối hợp của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II với thuốc ức chế cyclo-oxygenase có thể làm tình trạng chức năng thận xấu hơn, kể cả nguy cơ suy thận cấp có thể xảy ra, nhưng thường có hồi phục. Do vậy, cần thận trọng khi



phối hợp sử dụng, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân phải được bù nước đầy đủ và cần xem xét theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị thuốc phối hợp và định kỳ về sau. Trong một nghiên cứu, phối hợp telmisartan và ramipril làm tăng gấp 2,5 lần AUC_{0-24} và C_{max} của ramipril và ramiprilat. Mỗi liên quan về mặt lâm sàng của phát hiện này chưa được chứng minh.

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

Bệnh nhân từng được điều trị với thuốc lợi tiểu như furosemid (thuốc lợi tiểu quai) và hydrochlorothiazid (thuốc lợi tiểu nhóm thiazid) ở mức liều cao có thể bị giảm thể tích nội mạch và có nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với telmisartan.

Các trường hợp cần xem xét khi dùng kết hợp

Các thuốc chống tăng huyết áp khác

Tác dụng hạ huyết áp của telmisartan có thể tăng khi kết hợp các thuốc chống tăng huyết áp khác. Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron bằng phối hợp với thuốc ức chế men chuyển, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hay aliskiren làm tăng tần suất tác dụng có hại của thuốc như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với khi sử dụng một thuốc duy nhất tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosteron.

Dựa trên đặc tính dược lực học, có thể suy đoán rằng những thuốc sau có thể làm tăng cường tác dụng hạ huyết áp của tất cả các thuốc chống tăng huyết áp, kể cả telmisartan: Baclofen, amifostin. Hơn nữa, hạ huyết áp tư thế có thể trầm trọng hơn do khi sử dụng kèm rượu, thuốc barbiturat, thuốc gây nghiện nhóm opioid hoặc thuốc chống trầm cảm.

Corticosteroid (dùng đường toàn thân) làm giảm tác dụng chống tăng huyết áp.

Tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng của thuốc bao gồm phản ứng phản vệ và phù mạch ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$) và suy thận cấp.

Tần suất chung của các tác dụng không mong muốn do telmisartan được báo cáo thường tương đương với giả dược (41,4% so với 43,9%) trong các thử nghiệm có đối chứng ở bệnh nhân được điều trị tăng huyết áp. Các tác dụng không mong muốn không liên quan đến liều và không có tương quan với giới tính, tuổi tác hoặc chủng tộc của bệnh nhân. Dữ liệu an toàn khi sử dụng telmisartan ở bệnh nhân để phòng ngừa bệnh lý tim mạch, giảm tỷ lệ mắc bệnh lý tim mạch phù hợp với kết quả thu được ở bệnh nhân tăng huyết áp.

Các tác dụng không mong muốn liệt kê dưới đây đã được báo cáo dựa trên các nghiên cứu lâm sàng và dữ liệu sau khi lưu hành thuốc. Danh sách này cũng bao gồm các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng dẫn đến việc dừng điều trị với thuốc được báo cáo trong 3 nghiên cứu lâm sàng dài hạn bao gồm 21642 bệnh nhân được sử dụng telmisartan để giảm tỷ lệ mắc bệnh lý tim mạch trong 6 năm.

Tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn được phân loại theo quy ước sau: Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($> 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).



Bệnh nhiễm khuẩn

Ít gặp: Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa gồm viêm bàng quang, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên gồm có viêm họng và viêm xoang

Hiếm gặp: Nhiễm khuẩn huyết¹, có thể gây 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 miễn dịch

Hiếm gặp: Phản ứng phản vệ, quá mẫn

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: Tăng kali huyết

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

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: Mất ngủ, trầm cảm

Hiếm gặp: Lo âu

Rối loạn thần kinh

Ít gặp: Ngất

Hiếm gặp: Buồn ngủ

Rối loạn thị giác

Hiếm gặp: Rối loạn thị giác

Rối loạn tai và mũi họng

Ít gặp: Chóng mặt

Rối loạn nhịp tim

Ít gặp: Chậm nhịp tim

Hiếm gặp: Nhịp tim nhanh

Rối loạn hệ mạch

Ít gặp: Hạ huyết áp², hạ huyết áp tư thế

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Ít gặp: Khó thở, ho

Rất hiếm gặp: Bệnh phổi kẽ¹

Rối loạn tiêu hóa

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

Hiếm gặp: Khô miệng, kích thích dạ dày, rối loạn vị giác

Rối loạn gan mật

Hiếm gặp: Chức năng gan bất thường, rối loạn gan¹



Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp: Ngứa, mề đay nhiều, phát ban

Hiếm gặp: Phù mạch (có thể gây tử vong), chàm, ban đỏ, mày đay, hồng ban nhiễm sắc, phát ban da do nhiễm độc

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

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

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

Rối loạn thân và tiết niệu

Ít gặp: Suy giảm chức năng thận, kể cả suy thận cấp

Rối loạn tổng quát và phản ứng tại chỗ

Ít gặp: Đau ngực, suy nhược cơ thể

Hiếm gặp: Bệnh giả cúm

Xét nghiệm:

Ít gặp: Tăng creatinin máu

Hiếm gặp: Giảm hemoglobin, tăng acid uric máu, tăng enzym gan, tăng creatin phosphokinase máu

Chú ý: 1, 2, 3, 4: Xem chi tiết ở các mô tả sau đây:

Nhiễm trùng huyết

Trong thử nghiệm PROFISS, có sự gia tăng số trường hợp nhiễm khuẩn huyết khi sử dụng telmisartan so với giả dược.

Hạ huyết áp

Hạ huyết áp được báo cáo là thường gặp ở bệnh nhân có huyết áp đã được kiểm soát và được điều trị bằng telmisartan để giảm tỷ lệ mắc bệnh lý tim mạch.

Chức năng gan bất thường/rối loạn gan

Hầu hết các trường hợp này xảy ra ở những bệnh nhân người Nhật.

Bệnh phổi kẽ

Các trường hợp bệnh phổi kẽ đã được ghi nhận từ việc sử dụng telmisartan. Tuy nhiên, mối quan hệ nhân - quả vẫn chưa được thiết lập.

Quá liều và cách xử trí:

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

Triệu chứng:

Biểu hiện nổi bật nhất của quá liều telmisartan là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh. Chậm nhịp tim, chóng mặt, tăng creatinin huyết thanh và suy thận cấp cũng có thể xảy ra.

Xử trí:

Telmisartan không bị loại bỏ khỏi cơ thể bằng chạy thận nhân tạo. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và điều trị nâng đỡ. Xử trí tùy thuộc thời gian sau khi uống và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Các biện pháp có thể áp dụng bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Có thể sử dụng than hoạt tính trong xử trí quá liều. Cần theo dõi thường xuyên nồng độ



độ chất điện giải và creatinin huyết thanh. Nếu xảy ra tình trạng hạ huyết áp, bệnh nhân nên được đặt nằm ngửa, nhanh chóng tiến hành bù nước và điện giải.

Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng và ẩm, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: USP 40.

Nhà sản xuất: WITHUS PHARMACEUTICAL CO., LTD.

103, Je2gongdan 2-gil, Miyang-myeon, Anseong-si, Gyeonggi-do – Hàn Quốc.

SDK:

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc:



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh

