

Rx STAMLO-T

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Đề xa tầm tay trẻ em.**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

STAMLO-T 40/5

Mỗi viên nén 2 lớp không bao chứa:

Telmisartan 40mg,

Amlodipine Besilate tương đương với 5 mg Amlodipine

STAMLO-T 80/5

Mỗi viên nén 2 lớp không bao chứa:

Telmisartan 80mg,

Amlodipine Besilate tương đương với 5 mg Amlodipine

Thành phần tá dược: Oxit sắt đỏ, Natri Hydroxide, Meglumine, Povidone (PVPK-30), Polysorbate 80, Mannitol, Mannitol (Pearlitol SD 200), Nước tinh khiết và Magnesium stearate.

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nén.

Mô tả dạng bào chế: Viên nén hai lớp không bao hình thuẫn với một lớp màu trắng đến trắng đục trên một mặt và một lớp màu hồng đến hồng nhạt có vân trên mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn ở người lớn:

Điều trị bổ sung

Viên nén kết hợp cố định liều Telmisartan + Amlodipine (viết tắt là "Telmisartan + Amlodipine FDC") được chỉ định ở người lớn có huyết áp không kiểm soát được hoàn toàn bằng amlodipine.

Điều trị thay thế

Bệnh nhân người lớn đang dùng telmisartan và amlodipine dạng viên riêng lẻ có thể dùng thay thế bằng viên Telmisartan + Amlodipine FDC chứa cùng hàm lượng, thành phần các thuốc.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Liều dùng Telmisartan + Amlodipine FDC được khuyến cáo là một viên mỗi ngày.

Liều tối đa được khuyến cáo là Telmisartan + Amlodipine FDC 80 mg/10 mg, một viên mỗi ngày. Telmisartan + Amlodipine FDC được chỉ định để điều trị lâu dài.

Không nên dùng amlodipine với bưởi hoặc nước bưởi vì sinh khả dụng có thể tăng lên ở một số bệnh nhân dẫn đến tăng tác dụng hạ huyết áp.

Điều trị bổ sung

Telmisartan + Amlodipine FDC 80 mg/10 mg có thể được dùng ở những bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát được hoàn toàn bằng Telmisartan + Amlodipine FDC 40 mg/10

mg hoặc Telmisartan + Amlodipine FDC 80 mg/5 mg.

Telmisartan + Amlodipine FDC 80 mg/5 mg có thể được dùng ở những bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát được hoàn toàn bằng Telmisartan + Amlodipine FDC 40 mg/5 mg.

Telmisartan + Amlodipine FDC 40 mg/10 mg có thể được dùng ở những bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát được hoàn toàn bằng amlodipine 10 mg đơn trị liệu.

Telmisartan + Amlodipine FDC 40 mg/5 mg có thể được dùng ở những bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát được hoàn toàn bằng amlodipine 5 mg đơn trị liệu.

Cần định lượng liều riêng rẽ đối với từng thành phần (tức là amlodipine và telmisartan) trước khi thay đổi liều kết hợp cố định. Khi phù hợp về mặt lâm sàng, có thể xem xét thay đổi trực tiếp từ liều pháp đơn trị sang liều pháp kết hợp cố định.

Bệnh nhân đã dùng amlodipine 10 mg nhưng gặp nhiều phản ứng phụ như phù nề, có thể chuyển sang dùng Telmisartan + Amlodipine FDC 40 mg/5 mg mỗi ngày một lần, vừa giảm được liều amlodipine mà không làm giảm tác dụng hạ huyết áp như dự kiến.

Điều trị thay thế

Bệnh nhân đang dùng telmisartan và amlodipine dạng viên riêng lẻ có thể dùng thay thế bằng viên Telmisartan + Amlodipine FDC chứa kết hợp cùng hàm lượng, thành phần trong một viên một lần mỗi ngày, ví dụ như để gia tăng sự thuận tiện hoặc tuân trị.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi. Rất ít thông tin có sẵn ở những bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều lượng đối với những bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình. Có hạn chế kinh nghiệm ở những bệnh nhân bị suy thận nặng hoặc thâm tách máu. Cần thận trọng khi sử dụng Telmisartan + Amlodipine FDC ở những bệnh nhân đó vì amlodipine và telmisartan không thâm tách được.

Bệnh nhân suy gan

Nên sử dụng thận trọng Telmisartan + Amlodipine FDC ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Liều lượng của telmisartan không nên vượt quá 40 mg mỗi ngày một lần. Telmisartan + Amlodipine FDC là chống chỉ định ở những bệnh nhân bị suy gan nặng.

Nhóm bệnh nhân nhi

Tính an toàn và hiệu quả của Telmisartan + Amlodipine FDC ở trẻ em dưới 18 tuổi vẫn chưa được xác định. Không có dữ liệu.

CÁCH DÙNG

Telmisartan + Amlodipine FDC có thể dùng cùng với thức ăn hoặc không cùng với thức ăn. Nên dùng Telmisartan + Amlodipine FDC với một số chất lỏng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với các thành phần có hoạt tính, với các dẫn chất dihydropyridin hoặc với bất kỳ thành phần nào trong tá dược.
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.
- Rối loạn tắc nghẽn mắt và suy gan nặng.
- Sốc (bao gồm cả sốc tim).
- Tắc nghẽn dòng chảy ra của tâm thất trái (ví dụ: hẹp động mạch chủ cấp cao).
- Chứng suy tim động không ổn định về huyết động sau nhồi máu cơ tim cấp.
- Chống chỉ định sử dụng đồng thời telmisartan/amlodipine với các sản phẩm có chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Thai kỳ
 Không nên bắt đầu điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II trong suốt thai kỳ. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng các chất đối kháng thụ thể angiotensin II được cân nhắc là thật cần thiết, bệnh nhân có dự định mang thai nên chuyển sang các liệu pháp chống tăng huyết áp thay thế mà đã có dữ liệu an toàn được chứng minh sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán là có thai, ngay lập tức dừng điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II, và nếu phù hợp, nên bắt đầu với một liệu pháp thay thế.

Suy gan
 Telmisartan được thải trừ chủ yếu qua mật. Có thể dự kiến độ thanh thải giảm ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường mật hoặc suy gan. Hơn nữa, giống như các chất đối kháng canxi, thời gian bán thải của amlodipine kéo dài ở những bệnh nhân suy gan và liệu khuyến cáo cho đối tượng bệnh nhân này chưa được thiết lập. Do vậy, Telmisartan/amlodipine nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Tăng huyết áp do động mạch thận
 Có khả năng làm tăng nguy cơ hạ huyết áp mức độ nặng và suy chức năng thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận đến thận duy nhất đang còn chức năng được điều trị bằng các thuốc gây ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS).

Suy thận và ghép thận
 Khuyến cáo nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinine huyết thanh khi dùng telmisartan / amlodipine ở bệnh nhân suy thận. Chưa có kinh nghiệm về việc dùng telmisartan / amlodipine ở những bệnh nhân mới ghép thận. Telmisartan và amlodipine không thẩm tách được.

Giảm thể tích nội mạch
 Huyết áp thấp triệu chứng, đặc biệt sau liều đầu tiên, có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc giảm natri, ví dụ do điều trị lợi tiểu quá mạnh, kiêng muối quá nghiêm ngặt, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Nên điều trị những tình trạng như vậy trước khi cho dùng telmisartan/amlodipine. Nếu hạ huyết áp xảy ra với telmisartan/amlodipine, nên đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa và, nếu cần, tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch muối sinh lý bình thường. Có thể tiếp tục điều trị khi huyết áp đã được ổn định.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)
 Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc chặn 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). Không khuyến cáo sử dụng phong bế kép hệ RAAS thông qua việc kết hợp các thuốc ức chế ACE, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren. Nếu liệu pháp phong bế kép được xem là hoàn toàn cần thiết, điều này chỉ nên áp dụng dưới sự giám sát của chuyên gia và phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, chất điện giải và huyết áp. Không nên dùng đồng thời các thuốc ức chế ACE và thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Các bệnh khác có kích thích hệ renin-angiotensin-aldosterone
 Ở những bệnh nhân có trương lực mạch và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận kèm theo, bao gồm hẹp động mạch thận), việc điều trị bằng thuốc có ảnh hưởng đến hệ thống này liên quan đến hạ huyết áp cấp tính, tăng trương lực, tiêu ít hoặc hiếm khi suy thận cấp.

Chứng tăng aldosterone nguyên phát
 Những bệnh nhân bị chứng tăng aldosterone nguyên phát nói chung sẽ không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp hoạt động bằng sự ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, không nên sử dụng telmisartan.

Hẹp động mạch chủ và van tim, tắc nghẽn phi đại cơ tim
 Giống như các thuốc giãn mạch khác, cần chú ý đặc biệt ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá, hoặc chứng cơ sung huyết phi đại.

Đau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim cấp tính
 Không có dữ liệu hỗ trợ cho việc sử dụng telmisartan / amlodipine trong đau thắt ngực không ổn định và trong suốt hoặc trong vòng một tháng sau khi bị nhồi máu cơ tim.

Suy tim
 Trong một nghiên cứu có đối chứng giả được lâu dài (PRAISE-2) của amlodipine ở những bệnh nhân suy tim NYHA III và IV thiếu máu cục bộ, amlodipine có liên quan đến các báo cáo về phù phổi tăng lên mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về tần suất đau tim trở nên trầm trọng so với giả dược.

Bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng insulin hoặc thuốc hạ huyết áp
 Ở những bệnh nhân này có thể xảy ra hạ đường huyết khi điều trị bằng telmisartan. Do đó, ở những bệnh nhân này nên cân nhắc đến việc theo dõi phù hợp glucose máu; cần phải điều chỉnh liều lượng insulin hoặc thuốc chống đái tháo đường khi được chỉ định.

Tăng kali huyết
 Việc sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone có thể gây ra chứng tăng kali huyết. Tăng kali huyết có thể gây tử vong ở người cao tuổi, ở bệnh nhân suy thận, ở bệnh nhân đái tháo đường, ở bệnh nhân điều trị đồng thời với các thuốc khác có thể làm tăng mức kali, và / hoặc ở bệnh nhân có các biến cố gian phát. Trước khi xem xét việc sử dụng đồng thời các thuốc ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosterone, nên đánh giá tỷ lệ giữa nguy cơ và lợi ích.

Các yếu tố nguy cơ chính dẫn đến tăng kali huyết được xem xét là:

- Bệnh 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 chất bổ sung kali. Các sản phẩm được liệu hoặc các lớp trị liệu của các sản phẩm thuốc có thể gây tăng kali máu là các chất thay thế muối chứa kali, thuốc lợi tiểu kali, thuốc ức chế ACE, thuốc ức chế thụ thể angiotensin II, các thuốc chống viêm không steroid (NSAID, bao gồm thuốc ức chế COX-2 chọn lọc), heparin, thuốc ức chế miễn dịch (cyclosporin hoặc tacrolimus), và trimethoprim.
- Các biến cố gian phát, đặc biệt là mất nước, mất bù tim cấp, nhiễm toan chuyển hoá, làm suy yếu chức năng thận, tình trạng nặng lên đột ngột của bệnh thận (ví dụ như các bệnh truyền nhiễm), chiết tách tế bào (ví dụ: thiếu máu cục bộ cấp, phá huỷ cơ thể, chấn thương lan rộng).

Nên theo dõi chặt chẽ kali huyết ở những bệnh nhân này.
 Khác
 Cũng như bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào, giảm huyết áp quá mức ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim hoặc bệnh tim mạch do thiếu máu có thể gây nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các thuốc được liệt kê dưới đây có thể tương tác với Telmisartan/amlodipine. Các thuốc khác có thể tương tác với Telmisartan/amlodipine nhưng không được liệt kê ở đây.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Không quan sát thấy các tương tác giữa hai thành phần của dạng kết hợp cố định liều trong các thử nghiệm lâm sàng.

Các tương tác phổ biến của dạng kết hợp

Chưa thực hiện các nghiên cứu về tương tác thuốc này.

Lưu ý khi sử dụng đồng thời

Các thuốc chống tăng huyết áp khác

Hiệu quả giảm huyết áp của telmisartan / amlodipine có thể được tăng lên do việc sử dụng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp khác.

Các thuốc có khả năng làm giảm huyết áp

Dựa vào các đặc tính dược lý học, người ta cho rằng một số các thuốc sau đây có khả năng làm tăng hiệu quả hạ áp của tất cả các thuốc chống tăng huyết áp kể cả thuốc này, ví dụ: baclofen, amifostine, thuốc thần kinh hoặc thuốc chống trầm cảm. Thêm vào đó, huyết áp thấp thể đứng có thể trầm trọng thêm do dùng rượu.

Corticosteroids (đường toàn thân)

Làm giảm hiệu quả chống tăng huyết áp.

Các tương tác liên quan đến telmisartan

Không nên sử dụng đồng thời

Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali hoặc chất bổ sung kali

Các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II như telmisartan, thuốc lợi tiểu gây cảm ứng giảm kali. Thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali như spironolactone, eplerenone, triamterene hoặc amiloride, chất bổ sung kali, hoặc muối có chứa kali có thể làm tăng kali huyết thanh. Nếu được chỉ định sử dụng đồng thời vì có hạ kali máu, nên thận trọng và thường xuyên theo dõi lượng kali huyết thanh.

Lithium

Đã có báo cáo về sự gia tăng có thể đảo ngược của nồng độ lithium huyết thanh và độc tính trong khi dùng đồng thời lithium với các chất ức chế men chuyển angiotensin và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, bao gồm telmisartan. Nếu việc kết hợp chứng minh là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithium huyết thanh.

Các thuốc hạ áp khác hoạt động trên hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

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

Thận trọng khi sử dụng đồng thời

Các thuốc chống viêm không steroid

NSAIDs (axit acetylsalicylic ở chế độ liều kháng viêm, thuốc ức chế COX-2 và các NSAID không chọn lọc) có thể làm giảm tác dụng chống co thắt của thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Ở một số bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm (ví dụ bệnh nhân mất nước hoặc bệnh nhân cao tuổi bị suy giảm chức năng thận), việc sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II và các thuốc ức chế cyclo-oxygenase có thể làm suy giảm chức năng thận, có thể bao gồm suy thận cấp thường có thể phục hồi. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng phối hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân cần uống nước đủ và cần cân nhắc đến việc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị kết hợp và định kỳ sau đó.

Ramipril

Trong một nghiên cứu dùng đồng thời telmisartan và ramipril dẫn tới tăng 2,5 lần AUC₀₋₂₄ và C_{max} của ramipril và ramiprilat. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này chưa được biết.

Lưu ý khi sử dụng đồng thời

Digoxin

Đã quan sát thấy hiện tượng tăng nồng độ trung bình trong huyết tương (49%) và nồng độ đáy trung vị (20%) của digoxin khi dùng đồng thời với digoxin.

Khi bắt đầu, điều chỉnh và ngưng sử dụng telmisartan, theo dõi mức digoxin để duy trì mức digoxin trong phạm vi điều trị.

Tương tác liên quan đến amlodipine

Thận trọng khi sử dụng đồng thời

Các thuốc ức chế CYP3A4

Với việc sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4 erythromycin ở bệnh nhân trẻ tuổi và diltiazem ở bệnh nhân cao tuổi tương ứng, nồng độ amlodipine trong huyết tương tăng lần lượt là 22% và 50%. Tuy nhiên, sự liên quan đến lâm sàng của phát hiện này là không chắc chắn. Không thể loại trừ các chất ức chế mạnh của CYP3A4 (ketoconazole, itraconazole, ritonavir) có thể làm tăng nồng độ amlodipine trong huyết thanh ở mức độ cao hơn diltiazem. Nên sử dụng amlodipine cẩn thận cùng với các chất ức chế CYP3A4. Tuy nhiên, không có tác dụng bất lợi nào do tương tác này được báo cáo.

Các thuốc cảm ứng CYP3A4

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của thuốc cảm ứng CYP3A4 đối với amlodipine. Việc sử dụng đồng thời các thuốc cảm ứng CYP3A4 (ví dụ: rifampicin, *Hypericum perforatum*) có thể dẫn đến nồng độ amlodipine trong huyết tương thấp hơn.

Buổi và nước buổi

Dùng đồng thời 240 ml nước ép bưởi với liều uống duy nhất 10 mg amlodipine ở 20 tình nguyện viên khỏe mạnh không có ảnh hưởng đáng kể đến tính chất dược động học của amlodipine. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời amlodipine với bưởi hoặc nước bưởi ở bệnh nhân vì khả năng sinh khả dụng của amlodipine có thể tăng lên và có thể dẫn đến tăng huyết áp.

Lưu ý khi sử dụng đồng thời

Tacrolimus

Có nguy cơ tăng mức độ tacrolimus trong máu khi dùng đồng thời với amlodipine nhưng cơ chế dược động học của sự tương tác này không được hiểu đầy đủ. Để tránh độc tính của tacrolimus, dùng amlodipine ở bệnh nhân dùng tacrolimus cần theo dõi nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều lượng tacrolimus khi phù hợp.

Cyclosporine

Không có nghiên cứu tương tác thuốc nào được thực hiện với cyclosporine và amlodipine ở những người tình nguyện khỏe mạnh hoặc các nhóm đối tượng khác ngoại trừ những bệnh nhân cấy ghép thận, ở đó có sự gia tăng nồng độ đáy của cyclosporine biến thiên (trung bình 0% - 40%). Cần cân nhắc để theo dõi mức cyclosporine ở bệnh nhân cấy ghép thận khi dùng amlodipine, và nên giảm liều cyclosporine khi cần thiết.

Simvastatin

Điều trị phối hợp nhiều liều amlodipine với simvastatin 80 mg làm tăng mức độ phơi nhiễm với simvastatin đến 77% so với simvastatin đơn trị. Do đó, liều simvastatin ở bệnh nhân dùng amlodipine nên được giới hạn đến 20 mg mỗi ngày.

Các thuốc khác

Amlodipine đã được sử dụng an toàn với digoxin, warfarin, atorvastatin, sildenafil, các thuốc kháng axit (aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, simeticone), cimetidine, thuốc kháng sinh và các thuốc hạ đường huyết dạng uống. Khi dùng amlodipine và sildenafil kết hợp, mỗi tác nhân độc lập có tác dụng giảm huyết áp riêng.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai
Có ít dữ liệu về việc sử dụng telmisartan / amlodipine ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu độc tính sinh sản ở động vật với telmisartan / amlodipine chưa được thực hiện.
Telmisartan
Không được khuyến cáo sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong ba tháng đầu của thai kỳ. Việc sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II là chống chỉ định trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ.
Các nghiên cứu với telmisartan trên động vật đã cho thấy độc tính trên khả năng sinh sản.
Các bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với thuốc ức chế ACE trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận; tuy nhiên không thể loại trừ một sự gia tăng nhỏ về rủi ro. Mặc dù không có dữ liệu về dịch tễ có kiểm soát về nguy cơ đối với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II nhưng có thể có những rủi ro tương tự đối với loại thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục sử dụng các chất đối kháng thụ thể angiotensin II được cân nhắc là thật cần thiết, bệnh nhân có dự định mang thai nên chuyển sang các liệu pháp chống tăng huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn được xác lập để sử dụng trong thai kỳ. Khi được chẩn đoán là có thai, ngay lập tức ngừng điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II và nếu phù hợp, nên bắt đầu với liệu pháp thay thế.
Dùng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong ba tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ gây ra độc tính trên bào thai ở người (suy giảm chức năng thận, chứng ít dịch ối, chậm phát triển cốt hoá hộp sọ) và độc tính trên trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu).
Nếu có dùng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II từ ba tháng giữa của thai kỳ, khuyến cáo nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.
Trẻ sơ sinh có mẹ điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II nên được theo dõi chặt chẽ để phát hiện tình trạng huyết áp thấp.

Amlodipine
Dữ liệu từ một số ít phụ nữ mang thai dùng thuốc không cho thấy amlodipine hoặc các thuốc đối kháng thụ thể canxi khác có ảnh hưởng gây hại tới sức khỏe của thai nhi. Tuy nhiên, có thể có nguy cơ chuyển dạ kéo dài.

Cho con bú
Vì không có thông tin về việc sử dụng telmisartan và / hoặc amlodipine trong thời gian cho con bú, nên không khuyến cáo sử dụng telmisartan / amlodipine và các liệu pháp điều trị thay thế có dữ liệu an toàn đã được xác lập tốt hơn khi cho con bú sẽ phù hợp hơn, đặc biệt là khi cho con bú sữa mẹ hoặc trẻ sinh non.

Khả năng sinh sản
Không có sẵn dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với dạng thuốc phối hợp cố định liều hoặc với từng thành phần riêng biệt.
Chưa tiến hành các nghiên cứu về độc tính trên khả năng sinh sản với dạng kết hợp telmisartan và amlodipine.
Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không quan sát thấy ảnh hưởng nào của telmisartan trên khả năng sinh sản ở cả giống đực và giống cái. Tương tự như vậy, không có ảnh hưởng nào trên khả năng sinh sản ở cả hai giống đực và cái được báo cáo với amlodipine.
Những thay đổi sinh hóa được phục hồi ở đầu tinh trùng có thể làm giảm sự thụ tinh đã được quan sát thấy đối với các chất ức chế kênh canxi trong các nghiên cứu tiền lâm sàng và *in vitro*. Không có liên quan đến lâm sàng nào được thiết lập.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC
Thuốc này có ảnh hưởng trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nên khuyến cáo bệnh nhân rằng họ có thể gặp phản ứng bất lợi như ngất, ngủ gà, choáng váng hoặc chóng mặt trong quá trình điều trị. Do đó, cần thận trọng khi lái xe hoặc sử dụng máy móc. Nếu bệnh nhân gặp các phản ứng phụ này, nên tránh các tác động nguy hiểm như lái xe hoặc sử dụng máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN
Tóm tắt hồ sơ an toàn
Phản ứng bất lợi thường gặp nhất bao gồm chóng mặt và phù ngoại vi. Ngất nặng hiếm khi xảy ra (ít hơn 1 trường hợp trên 1.000 bệnh nhân).
Tính an toàn và khả năng dung nạp của Telmisartan / amlodipine đã được đánh giá trong 5 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với hơn 3500 bệnh nhân, trên 2500 người đã dùng telmisartan kết hợp với amlodipine.

Bảng liệt kê các tác dụng không mong muốn
Phản ứng bất lợi đã được xếp nhóm theo tần suất theo quy ước sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).
Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Hệ cơ quan	Telmisartan + Amlodipine FDC	Telmisartan	Amlodipine
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng			
Ít gặp		nhiễm khuẩn đường hô hấp trên bao gồm viêm họng và viêm xoang, nhiễm khuẩn đường tiêu hóa bao gồm viêm bàng quang	
Hiếm gặp	viêm bàng quang	nhiễm khuẩn dẫn đến tử vong ¹	
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			
Ít gặp		thiếu máu	
Hiếm gặp		giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan	
Rất hiếm gặp			giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch			
Hiếm gặp		quá mẫn, phản ứng phản vệ	
Rất hiếm gặp			quá mẫn cảm
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			
Ít gặp		tăng kali huyết	
Hiếm gặp		hạ đường huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường)	
Rất hiếm gặp			tăng đường huyết
Rối loạn tâm thần			
Ít gặp			thay đổi tâm trạng
Hiếm gặp	trầm cảm, lo lắng, mất ngủ		lú lẫn

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp	chóng mặt		
Ít gặp	buồn ngủ, đau nửa đầu, đau đầu, mất thị lực		
Hiếm gặp	ngất, bệnh lý thần kinh ngoại biên, hạ huyết áp, loạn vị giác, run		
Rất hiếm gặp			hội chứng ngoại bó thấp

Rối loạn mắt

Ít gặp			hồng thị giác
Hiếm gặp		rối loạn thị giác	

Rối loạn tai và tai trong

Ít gặp	chóng mặt		ù tai
--------	-----------	--	-------

Rối loạn tim

Ít gặp	nhịp tim chậm, đánh trống ngực		
Hiếm gặp		nhịp tim nhanh	
Rất hiếm gặp			nhồi máu cơ tim, loạn nhịp, nhịp tim nhanh, rung tâm nhĩ

Rối loạn mạch

Ít gặp	hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng, đỏ bừng		
Rất hiếm gặp			viêm mạch

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Ít gặp	ho	khó thở	khó thở, viêm mũi
Rất hiếm gặp	bệnh viêm phổi kẽ		

Rối loạn đường tiêu hóa

Ít gặp	đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn	đầy hơi	thay đổi thói quen của ruột
Hiếm gặp	nôn mửa, phồng hơi (lợi), chướng khí tiêu, khô miệng	dạ dày khó chịu	
Rất hiếm gặp			viêm tụy, viêm dạ dày

Rối loạn hệ gan-mật

Hiếm gặp		chức năng gan bất thường, rối loạn gan ²	
Rất hiếm gặp			viêm gan, vàng da, tăng men gan (chủ yếu do ứ mật)

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp	ngứa	tăng tiết mồ hôi	rụng tóc, ban xuất huyết, da bị đổi màu, tăng tiết mồ hôi
Hiếm gặp	châm, hồng ban, phát ban	phù mạch (có thể tử vong), phát ban, nhiễm độc da, mề đay	
Rất hiếm gặp			phù mạch, ban đỏ đa dạng, nổi mề đay, viêm da tróc da, hội chứng Stevens-Johnson, nhạy cảm với ánh sáng

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết

Ít gặp	đau khớp, cơ cơ (chui rít ở chân), đau cơ		
Hiếm gặp	đau lưng, đau ở chi (đau chân)	đau gân (viêm gân triệu chứng)	

Rối loạn thận và tiết niệu

Ít gặp		suy thận, bao gồm suy thận cấp	rối loạn tiểu tiện, tiểu rát
Hiếm gặp	tiểu đêm		

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Ít gặp	rối loạn cương dương		to vú ở nam giới
--------	----------------------	--	------------------

Rối loạn toàn thân

Thường gặp	phù ngoại biên		
Ít gặp	suy nhược, đau ngực, mệt mỏi, phù		đau ngực
Hiếm gặp	khó chịu	bệnh giống như cúm	

Xét nghiệm

Ít gặp	tăng men gan	tăng creatinine huyết thanh	tăng cân, giảm cân
Hiếm gặp	tăng acid uric máu	tăng creatinine phosphokinase trong máu, giảm hemoglobin	

1: sự kiện có thể là một cơ hội tìm kiếm hoặc liên quan đến một cơ chế hiện chưa được biết

2: hầu hết các trường hợp chức năng gan bất thường/ rối loạn gan sau khi dùng telmisartan xảy ra ở bệnh nhân Nhật Bản. Các bệnh nhân Nhật có nhiều khả năng gặp các phản ứng bất lợi này.

3: các trường hợp bệnh phổi kẽ (chủ yếu là viêm phổi kẽ và viêm phổi eosin) đã được báo cáo từ kinh nghiệm sau khi lưu hành với telmisartan."

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

QUẢ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng
 Các dấu hiệu và triệu chứng của hiện tượng quá liều được có thể liên quan đến các tác dụng dược lý gia tăng. Các biểu hiện đặc trưng nhất của hiện tượng quá liều telmisartan là huyết áp thấp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm, chóng mặt, tăng creatinine huyết thanh và suy thận cấp cũng đã được báo cáo.
 Quá liều amlodipine có thể dẫn tới giãn quá mức mạch ngoại vi và có khả năng nhịp tim nhanh phản xạ. Huyết áp thấp toàn thân rõ rệt và có thể kéo dài đến mức sốc kèm theo từ vong có thể xảy ra.

Cách xử lý
 Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Việc xử lý phụ thuộc vào thời gian kể từ khi uống thuốc và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Các biện pháp đề xuất bao gồm kích thích nôn và / hoặc rửa dạ dày. Than hoạt tính có thể hữu ích trong điều trị quá liều đối với cả telmisartan và amlodipine.
 Nên theo dõi thường xuyên chất điện giải trong huyết thanh và creatinine. Nếu hạ huyết áp xảy ra, nên đặt bệnh nhân ở vị trí nằm ngửa, nâng chân lên, truyền nước muối nhanh. Phải tiến hành điều trị hỗ trợ. Có thể có lợi khi sử dụng canxi gluconat đường tĩnh mạch để khắc phục ảnh hưởng của chất chặn kênh calci. Telmisartan và amlodipine không thẩm tách được.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC
CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: các chất đối kháng angiotensin II
 Mã ATC: C09DB04

Cơ chế tác dụng
 Telmisartan/amlodipine chứa kết hợp hai hoạt chất chống tăng huyết áp với cơ chế bổ sung để kiểm soát huyết áp ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn: một chất đối kháng thụ thể angiotensin II, telmisartan, và một chất chặn kênh calci dihydropyridinic, amlodipine.
 Sự kết hợp của các hoạt chất này có hiệu quả chống tăng huyết áp cộng hợp, làm giảm huyết áp ở mức độ mạnh hơn các hoạt chất đơn trị.
 Telmisartan/amlodipine dùng một lần mỗi ngày làm giảm huyết áp hiệu quả và thích hợp trong suốt 24 giờ khi dùng ở liều điều trị.

Telmisartan
 Telmisartan là một thuốc hiệu quả đường uống và đối kháng đặc hiệu thụ thể angiotensin II (loại AT1). Telmisartan chiếm chỗ vị trí angiotensin II với ái lực rất cao tại vị trí gắn kết với thụ thể AT1 là vị trí chịu trách nhiệm cho các tác dụng dược biết của angiotensin II. Telmisartan không biểu hiện bất kỳ hoạt động đồng vận nào tại thụ thể AT1. Telmisartan gắn kết có chọn lọc với thụ thể AT1. Sự gắn kết này là kéo dài. Telmisartan không biểu hiện ái lực với các thụ thể khác, kể cả AT2 và các thụ thể AT khác ít được biết hơn. Vai trò chức năng của các thụ thể này chưa được biết, cũng như tác dụng khi chúng bị kích thích quá mức do angiotensin II, là chất có nồng độ tăng lên do telmisartan. Nồng độ aldosterone huyết tương bị giảm do telmisartan. Telmisartan không ức chế renin huyết tương ở người hoặc chặn kênh ion. Telmisartan không ức chế men chuyển angiotensin (kinase II), là enzyme có tác dụng giáng hoá bradykinin. Do đó, thuốc ít có khả năng gây tác dụng ngoại ý qua trung gian bradykinin.
 Ở người, một liều 80 mg telmisartan có tác dụng gần như ức chế hoàn toàn sự tăng huyết áp do angiotensin II. Tác dụng ức chế này được duy trì suốt 24 giờ và đến 48 giờ vẫn còn ghi nhận được.
 Sau liều telmisartan đầu tiên, tác dụng chống tăng huyết áp dần dần rõ rệt trong vòng 3 giờ. Mức giảm huyết áp tối đa thường đạt được sau 4 đến 8 tuần sau khi bắt đầu điều trị và duy trì trong điều trị dài hạn.
 Tác dụng chống tăng huyết áp kéo dài liên tục trong 24 giờ sau khi dùng thuốc và cả 4 giờ trước khi dùng liều tiếp theo ghi nhận được bằng máy đo huyết áp khi đi lại. Điều này được khẳng định bởi tỷ lệ cao điểm nhất quán trên 80% sau khi dùng liều 40 và 80 mg telmisartan trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược. Có một xu hướng rõ ràng đối với mối quan hệ liều và thời gian để phục hồi huyết áp tâm thu về mức cơ bản. Về mặt này, dữ liệu liên quan đến huyết áp tâm trương không nhất quán.
 Ở những bệnh nhân tăng huyết áp, telmisartan làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương mà không ảnh hưởng đến nhịp tim. Sự góp phần tác dụng lợi tiểu và kích thích bài tiết natri trong nước tiểu của thuốc đến hiệu quả hạ huyết áp của nó vẫn chưa được xác định. Hiệu quả hạ áp của telmisartan có thể so sánh được với các chất đại diện cho các nhóm thuốc hạ huyết áp khác (được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh telmisartan với amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide và lisinopril).
 Sau khi ngừng điều trị telmisartan đột ngột, huyết áp dần dần trở về các giá trị như trước khi điều trị trong một vài ngày mà không có bằng chứng về việc tăng huyết áp trở lại.
 Tỷ lệ ho khan giảm đáng kể ở bệnh nhân điều trị bằng telmisartan so với những thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong các thử nghiệm lâm sàng khi so sánh trực tiếp hai phương pháp điều trị chống tăng huyết áp.

Amlodipine
 Amlodipine là một chất ức chế dòng ion canxi đi vào tế bào, thuộc nhóm dihydropyridin (chặn kênh chậm hoặc đối kháng ion canxi) và ức chế dòng ion canxi xuyên màng vào cơ tim và cơ trơn mạch máu. Cơ chế của tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipine là do hiệu quả giãn trực tiếp trên cơ trơn mạch máu, dẫn đến làm giảm kháng lực ngoại vi và giảm huyết áp. Dữ liệu thử nghiệm cho thấy amlodipine liên kết với cả hai vị trí gắn kết dihydropyridin và không dihydropyridin. Amlodipine tương đối chọn lọc lên mạch, với tác dụng mạnh hơn trên các tế bào cơ trơn mạch máu so với tế bào cơ tim.
 Ở những bệnh nhân tăng huyết áp, liều dùng một lần mỗi ngày làm giảm đáng kể huyết áp trên lâm sàng ở cả tư thế nằm ngửa và đứng trong suốt 24 giờ. Do khởi phát tác dụng chậm, huyết áp thấp cấp tính không phải là vấn đề khi sử dụng amlodipine.
 Ở những bệnh nhân tăng huyết áp có chức năng thận bình thường, các mức liều điều trị của amlodipine làm giảm kháng lực mạch máu thận và tăng độ lọc cầu thận và tăng lưu lượng tưới máu thận hiệu quả mà không thay đổi phân suất lọc cầu thận hoặc protein niệu.
 Amlodipine không có liên quan đến bất kỳ tác dụng ngoại ý nào về chuyển hoá hoặc thay đổi lipid huyết tương và phù hợp cho việc sử dụng ở bệnh nhân hen, đái tháo đường và gút.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của kết hợp cố định liều

Tỷ lệ và mức độ hấp thu của Telmisartan/amlodipine là tương đương với sinh khả dụng của telmisartan và amlodipine khi dùng dưới dạng các viên riêng rẽ.

Hấp thu

Telmisartan được hấp thu nhanh mặc dù số lượng hấp thu thay đổi. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của telmisartan khoảng 50%. Khi telmisartan được dùng cùng với thức ăn, mức giảm diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC_{0-24}) của telmisartan thay đổi khoảng 6% (liều 40 mg) tới xấp xỉ khoảng 19% (liều 160 mg). 3 giờ sau khi dùng thuốc, nồng độ trong huyết tương là tương tự khi telmisartan dùng lúc đói hoặc cùng với thức ăn.

Sau khi uống những liều amlodipine đơn trị liệu, nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipine đạt được trong vòng 6-12 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối được xác định nằm trong khoảng 64% và 80%. Sinh khả dụng của amlodipine không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

Phân bố

Telmisartan liên kết phần lớn 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 (V_{dss}) xấp xỉ 500 L.

Thể tích phân bố của amlodipine khoảng 21 L/kg. Các nghiên cứu *in vitro* với amlodipine cho thấy khoảng 97,5% lượng thuốc trong tuần hoàn là liên kết với protein huyết tương ở những bệnh nhân tăng huyết áp.

Chuyển hoá sinh học

Telmisartan được chuyển hóa theo con đường liên kết với glucuronid với các phân tử mẹ. Các liên kết này không cho thấy tác dụng dược lý.

Amlodipine được chuyển hoá nhiều (khoảng 90%) qua gan thành các chất chuyển hóa không có hoạt tính.

Thải trừ

Telmisartan có đặc tính dược động học phân huỷ theo hàm số mũ kép với thời gian bán thải hơn 20 giờ. Nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) và ở phạm vi hẹp hơn, diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương – thời gian (AUC) tăng không tương xứng với liều. Không có bằng chứng về hiện tượng tích lũy telmisartan có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở nữ giới cao hơn so với nam giới, không có ảnh hưởng liên quan đến hiệu quả.

Sau khi dùng đường uống (và tiêm tĩnh mạch), telmisartan hầu như phần lớn bài tiết qua phân, chủ yếu dưới dạng không đổi. Bài tiết tích lũy qua nước tiểu là <1% của liều. Độ thanh thải toàn phần huyết tương (Cl_{tot}) là cao (khoảng 1000 mL/phút) so với tốc độ máu qua gan (khoảng 1500 mL/phút).

Amlodipine được thải trừ từ huyết tương ở hai pha, với thời gian bán thải cuối khoảng từ 30 giờ đến 50 giờ phù hợp với liều dùng hàng ngày một lần. Nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được sau khi dùng thuốc tiếp tục trong 7-8 ngày. 10% amlodipine ban đầu và 60% amlodipine dưới dạng chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu.

Tính tuyến tính/ phi tuyến tính

Sự giảm nhẹ AUC của telmisartan không làm giảm hiệu quả điều trị. Không có mối quan hệ tuyến tính giữa liều và nồng độ trong huyết tương. C_{max} và khoảng AUC thấp hơn tăng lên một cách không cân đối với liều trên 40 mg.

Amlodipine thể hiện dược động học tuyến tính.

Dược động học ở những đối tượng đặc biệt

Bệnh nhi (dưới 18 tuổi)

Không có các dữ liệu dược động học ở nhóm bệnh nhân này.

Ảnh hưởng giới tính

Đã quan sát thấy khác biệt về mặt giới tính về nồng độ huyết tương của telmisartan, với C_{max} và AUC cao xấp xỉ gấp 3 và 2 lần tương ứng ở nữ giới so với nam giới mà không có ảnh hưởng liên quan đến hiệu quả.

Bệnh nhân cao tuổi

Dược động học của telmisartan không khác biệt ở bệnh nhân trẻ và người cao tuổi.

Thời gian để đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipine tương tự ở những người già và người trẻ. Ở những bệnh nhân cao tuổi, sự thanh thải amlodipine có xu hướng giảm với kết quả tăng AUC và thời gian bán thải.

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình và nặng, đã quan sát thấy nồng độ telmisartan trong huyết tương tăng gấp đôi. Tuy nhiên, nồng độ trong huyết tương thấp hơn được quan sát thấy ở những bệnh nhân suy thận được lọc thận. Telmisartan liên kết cao với protein huyết tương ở những bệnh nhân suy thận và không thể loại bỏ bằng lọc thận. Thời gian bán thải không thay đổi ở bệnh nhân suy thận. Dược động học của amlodipine không bị ảnh hưởng đáng kể ở bệnh nhân suy thận.

Bệnh nhân suy gan

Các nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân suy gan cho thấy sinh khả dụng tuyệt đối của telmisartan tăng gần 100%. Thời gian bán thải của telmisartan không thay đổi ở bệnh nhân suy gan. Độ thanh thải của amlodipine giảm ở bệnh nhân suy gan dẫn đến tăng AUC khoảng 40-60%.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 7 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Formulation Unit - 6

Vill. Khol, Nalagarh Road Baddi,

Distt. Solan, HP 173205, Ấn Độ.