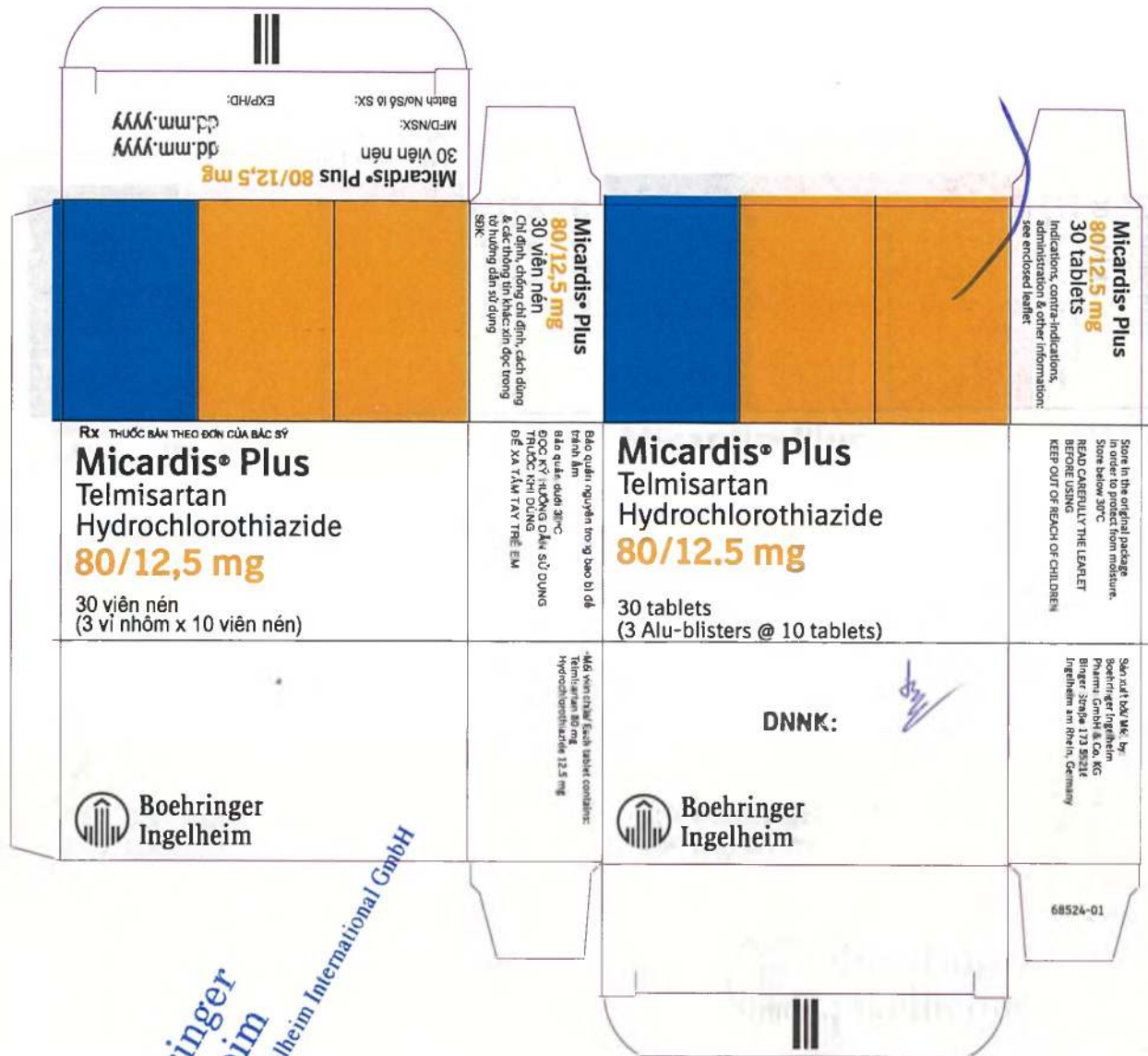


BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 01/10/2013



Boehringer
Ingelheim
Pharma International GmbH

Issue Date of TD:	11.03.2008
Box Type:	04 / Folding Box
PPM SKU:	PG10245
PPM SKU Version:	001
PPM SKU Description:	Micardis Plus 80+12.5 mg / 20 Tabs
Layout of PPM:	446 / Indonesia
Dimension:	90 x 30 x 145 mm
Scale:	1 : 1
Issue Date of Artwork:	08.05.2008
Colours:	Pan Black c Pan 3005 c Pan 137 c Pan 485 c
No. of films/colours:	4
Material Nr Pack, site:	68524-01
Packaging Site:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
No. of code:	12
Sales/Samples/Clinic:	Sales

Director of Applicant

[Signature]

Lu Bihong

04 July 2013

Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim
Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim
Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim
Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim
Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim	Micardis* Plus Telmisartan/ Hydrochlorothiazide 80/12.5 mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany Boehringer Ingelheim

69925-01

Issue Date of TD:	29.04.2008
PPM Type:	M1 / Blister Material
PPM SILE:	P010088
PPM SILE Version:	001
PPM SILE Description:	Micardis* Plus 80/12.5 mg
Lipocodex PPM:	446 / Indonesia
Blister Dimensions:	140 x 85 mm
Dimension:	288 x 261 mm
Scale:	1 : 1
Issue Date of Approval:	18.07.2006
Colours:	Pan Black c
No. of films/coatings:	1
Material No. / Pack. Size:	69925-01
Packaging Site:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
No. of code:	-
Sales/Samples/Clinic:	Sales

20 Nov 2012

Director of Application
in Bihong



**Boehringer
Ingelheim**
Boehringer Ingelheim International GmbH

MICARDIS® PLUS



THUỐC BÁN THEO ĐƠN BÁC SỸ

Thành phần

1 viên nén chứa:

Telmisartan 40 hoặc 80 mg và hydrochlorothiazide 12.5 mg

Tá dược: povidone, meglumine, sodium hydroxide, sorbitol, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, oxit sắt đỏ, sodium starch glycolate, lactose monohydrate, maize starch

hoặc

1 viên nén chứa:

Telmisartan 80 mg và hydrochlorothiazide 25 mg

Tá dược: povidone, meglumine, sodium hydroxide, sorbitol, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, oxit sắt vàng, sodium starch glycolate, lactose monohydrate, maize starch

Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp vô căn

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

Liều lượng và cách sử dụng

Người lớn

MICARDIS PLUS nên được dùng một lần/ngày. Liều của telmisartan có thể được điều chỉnh tăng lên trước khi chuyển sang dùng MICARDIS PLUS. Việc chuyển đổi trực tiếp từ đơn trị liệu sang dạng phối hợp thuốc liều cố định có thể được xem xét.

- MICARDIS PLUS 40/12,5 mg có thể dùng trên bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp khi dùng MICARDIS 40 mg hoặc hydrochlorothiazide.
- MICARDIS PLUS 80/12,5 mg có thể dùng trên bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp khi dùng MICARDIS 80 mg hoặc MICARDIS PLUS 40/12,5 mg.
- MICARDIS PLUS 80/25 mg có thể dùng trên bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp khi dùng MICARDIS PLUS 80/12,5 mg hoặc bệnh nhân đã được ổn định huyết áp trước đó với telmisartan và hydrochlorothiazide dùng riêng lẻ.

Hiệu quả tối đa chống tăng huyết áp thường đạt được sau 4 - 8 tuần điều trị bằng MICARDIS PLUS.

Khi cần có thể phối hợp MICARDIS PLUS với một thuốc chống tăng huyết áp khác.

Trên những bệnh nhân tăng huyết áp nặng, điều trị bằng telmisartan đơn lẻ với liều tới 160 mg và điều trị phối hợp với hydrochlorothiazide 12,5 - 25 mg/ngày đều có hiệu quả và dung nạp tốt.

MICARDIS PLUS có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Suy thận

Do có thành phần hydrochlorothiazide, MICARDIS PLUS không nên dùng cho bệnh nhân suy chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30 mL/phút). Những thuốc lợi tiểu quai được ưa dùng hơn các thuốc nhóm thiazide trên những bệnh nhân này. Kinh nghiệm sử dụng còn chưa nhiều trên bệnh nhân suy thận vừa và nhẹ nhưng cũng không cho thấy có tác dụng phụ nào trên thận và không cần phải điều chỉnh liều. Nên theo dõi định kỳ chức năng thận.

Suy gan

Trên bệnh nhân suy gan vừa và nhẹ, liều lượng không nên vượt quá MICARDIS PLUS 40/12,5 mg/ngày. MICARDIS PLUS 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 MICARDIS PLUS chưa được xác định trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Chống chỉ định

Quá mẫn với thành phần có hoạt tính hoặc bất cứ thành phần nào trong tá dược hoặc với các dẫn xuất sulphonamide khác (hydrochlorothiazide là một chất dẫn xuất của sulphonamide).

- Phụ nữ có thai
- Thời kỳ cho con bú
- 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 huyết, tăng canxi huyết không đáp ứng với điều trị

Chống chỉ định sử dụng trong trường hợp bệnh nhân có bệnh lý di truyền hiếm gặp mà có thể không tương thích với một thành phần tá dược của thuốc (tham khảo thêm ở mục “Cảnh báo đặc biệt và thận trọng”).

Cảnh báo đặc biệt và thận trọng

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 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.

Suy gan:

Không dùng MICARDIS PLUS 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.

MICARDIS PLUS 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 MICARDIS PLUS trên bệnh nhân suy gan.

Tăng huyết áp do đông 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 quá 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 MICARDIS PLUS trên bệnh nhân suy thận nặng (tốc độ thanh thải creatinine < 30 mL/phút) (xem phần chống chỉ định).

Chưa có kinh nghiệm về việc dùng MICARDIS PLUS trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc với bệnh nhân mới ghép thận.

Kinh nghiệm với MICARDIS PLUS còn ít trên bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa, vì thế việc theo dõi nồng độ kali, creatinin và axit uric huyết thanh định kỳ được khuyến cáo. Chứng tăng nitr huyết liên quan đến thuốc lợi tiểu thiazide có thể xảy ra trên bệnh nhân suy chức năng thận.

Mất thể tích nội mạch:

Hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt sau liều thuốc đầu tiên, có thể xảy ra trên bệnh nhân bị mất thể tích và/hoặc mất natri do liệu pháp lợi tiểu quá mạnh, kiêng muối quá nghiêm ngặt, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Những tình trạng như vậy nên được khắc phục trước khi cho dùng MICARDIS PLUS.

Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone:

Như là một hệ quả của việc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone, đã có báo cáo về việc thay đổi chức năng thận (kể cả suy thận cấp) ở những bệnh nhân nhạy cảm, đặc biệt nếu dùng kết hợp với các thuốc có ảnh hưởng tới hệ này. Vì thế, nên giới hạn sự phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ phối hợp thêm một thuốc ức chế men chuyển với một thuốc ức chế thụ thể angiotensin II) trong một số trường hợp được xác định cụ thể cùng với việc theo dõi sát chức năng thận.

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 renin-angiotensin-aldosterone có liên quan đến hạ huyết áp cấp, tăng urê huyết, thiếu niệu hoặc hiếm khi gây suy thận cấp.

Tăng aldosterone nguyên phát:

Bệnh nhân có tăng aldosterone 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 MICARDIS PLUS.

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. Trên bệnh nhân đái tháo đường có thể cần điều chỉnh liều insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết đường uống. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể trở thành thực thể 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 MICARDIS PLUS.

Tăng urê huyết có thể xảy ra hoặc bệnh gút có thể xuất hiện trên một vài bệnh nhân đang dùng liệu pháp thiazide.

Cân bằng điện giải:

Đối với bất kỳ bệnh nhân nào dùng liệu pháp thiazide, 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 huyết, hạ natri huyết và nhiễm kiềm do hạ clo huyết). Những dấu hiệu cảnh báo mất cân bằng nước điện giải là khô miệng, khát, yếu, ngủ lịm, buồn ngủ, không yên, đau cơ hoặc vọp bẻ, yếu cơ, giảm huyết áp, thiếu niệu, tim nhịp nhanh và những rối loạn đường tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn mửa.

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

Không có bằng chứng là MICARDIS PLUS sẽ làm giảm hoặc ngăn ngừa hạ natri huyết do thuốc lợi tiểu. Sự thiếu hụt clo (Cl⁻) thường nhẹ và thường không cần điều trị.

Các thiazide có thể làm giảm đào thải canxi qua đường niệu và gây tăng nhẹ, tạm thời canxi huyết thanh trong điều kiện không có rối loạn chuyển hoá canxi nào khác. Tăng canxi huyết đáng kể có thể là bằng chứng của chứng cường tuyến cận giáp ẩn. Các thiazide nên được ngừng sử dụng trước khi tiến hành các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

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

Sorbitol:

Liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo của MICARDIS PLUS có chứa 169 mg sorbitol đối với hàm lượng 40/12,5 mg và 338 mg sorbitol đối với hàm lượng 80/12,5 mg và 80/25 mg.

Không nên dùng thuốc này ở những bệnh nhân có bệnh lý di truyền hiếm gặp bất dung nạp fructose.

Đái tháo đường

Ở những bệnh nhân đái tháo đường có thêm một nguy cơ tim mạch, ví dụ bệnh nhân bị đái tháo đường kèm với bệnh động mạch vành (CAD), nguy cơ nhồi máu cơ tim dẫn đến tử vong và tử vong do bệnh tim mạch ngoài dự kiến có thể tăng lên khi điều trị với các thuốc làm giảm huyết áp như nhóm ARB và các thuốc ức chế ACE. Ở những bệnh nhân đái tháo đường, bệnh động mạch vành (CAD) có thể không có biểu hiện và do vậy bệnh không được chẩn đoán. Bệnh nhân đái tháo đường nên được đánh giá và chẩn đoán thích hợp, ví dụ nghiệm pháp gắng sức để phát hiện và điều trị bệnh động mạch vành một cách thích đáng trước khi điều trị với MICARDIS PLUS.

Lactose:

Liều hàng ngày tối đa được khuyến cáo của MICARDIS PLUS có chứa 112 mg lactose monohydrate trong hàm lượng 40/12,5 mg và 80/12,5 mg, và 99 mg lactose monohydrate trong hàm lượng 80/25 mg.

Không nên dùng thuốc này ở những bệnh nhân có bệnh lý di truyền hiếm gặp bất dung nạp galactose ví dụ như bệnh galactosa máu.

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 trầm 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.

Bệnh Cận thị cấp tính và glaucoma góc đóng thứ phát

Hydrochlorothiazide là một sulfonamide và có thể gây một biểu hiện đặc ứng 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 sulfonamide hoặc penicillin.

Tương tác thuốc

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 kể cả telmisartan. Hơn nữa, tốc độ thanh thải qua thận của lithium bị giảm do các thiazide do đó nguy cơ ngộ độc lithium có thể tăng khi dùng MICARDIS PLUS. Lithium và MICARDIS PLUS 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.

Tác dụng gây mất kali của hydrochlorothiazide được làm giảm do tác dụng giữ kali của telmisartan. Tuy nhiên, tác dụng này của hydrochlorothiazide đối với kali huyết thanh có thể trở nên tiềm tàng do các thuốc khác liên quan đến mất và hạ kali huyết (ví dụ các thuốc lợi tiểu gây bài tiết kali qua đường niệu, các thuốc nhuận tràng, corticosteroid, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G sodium, axit salicylic và các dẫn chất).

Nếu những thuốc này được kê đơn cùng với MICARDIS PLUS, cần theo dõi nồng độ kali huyết tương.

Ngược lại, dựa trên kinh nghiệm dùng các loại thuốc khác có tác dụng ức chế hệ renin-angiotensin, việc dùng đồng thời các 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 heparin sodium) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh.

Nếu những thuốc này được kê đơn cùng với MICARDIS PLUS, cần theo dõi nồng độ kali huyết tương.

Việc theo dõi định kỳ kali huyết thanh được khuyến cáo khi MICARDIS PLUS 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 "torsades de pointes".

Sử dụng đồng thời với các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) kể cả ASA ở liều cho tác dụng kháng viêm, các thuốc ức chế COX-2 và các thuốc kháng viêm không steroid không chọn lọc có khả năng gây suy thận cấp trên những bệnh nhân bị mất nước. Các thuốc tác dụng trên hệ renin-angiotensin như telmisartan có thể có tác dụng hiệp đồng. Những bệnh nhân dùng đồng thời cả thuốc kháng viêm không steroid và MICARDIS PLUS phải được bù nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận từ khi bắt đầu điều trị kết hợp.

Việc sử dụng phối hợp với kháng viêm không steroid có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, tác dụng thải natri qua nước tiểu và tác dụng chống tăng huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazides ở một vài bệnh nhân.

Telmisartan có thể làm tăng tác dụng của những thuốc chống tăng huyết áp khác. Các tương tác khác không có ý nghĩa lâm sàng đáng kể.

Không có tương tác đáng kể trên lâm sàng khi sử dụng đồng thời telmisartan với digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, glibenclamide, ibuprofen, paracetamol, simvastatin và amlodipine. Đối với digoxin, thấy nồng độ trung vị digoxin trong huyết tương có tăng 20% (có một trường hợp duy nhất tăng 39%), việc theo dõi digoxin huyết tương nên được xem xét.

Trong một nghiên cứu dùng kết hợp telmisartan và ramipril dẫn tới tăng 2,5 lần AUC_{0-24} và C_{max} của ramipril và ramiprilat. Chưa biết được liên quan lâm sàng của quan sát này.

Khi được dùng đồng thời, những thuốc sau đây có thể tương tác với các thuốc lợi tiểu thiazide:

Rượu, các barbiturate hoặc các thuốc gây nghiện (narcotic): khả năng gây hạ huyết áp thể đứng có thể xảy ra.

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 axit lactic khi dùng đồng thời với hydrochlorothiazide.

Các loại nhựa cholestyramine và colestipol: sự hấp thu hydrochlorothiazide có thể bị giảm khi có mặt các loại nhựa trao đổi anion.

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

Các amine làm tăng huyết áp (ví dụ noradrenaline): tác dụng của các amine làm tăng huyết áp có thể bị giảm.

Các thuốc giãn cơ xương không khử cực (ví dụ tubocurarine): tác dụng của các thuốc này có thể được tăng cường bởi hydrochlorothiazide.

Thuốc điều trị gút: việc điều chỉnh liều các thuốc hạ axit uric có thể cần thiết vì hydrochlorothiazide có thể làm tăng nồng độ axit uric huyết thanh. Dùng đồng thời với thiazide có thể làm tăng nguy cơ các phản ứng dị ứng với allopurinol.

Các muối canxi: các thuốc lợi tiểu thiazide có thể làm tăng nồng độ canxi huyết thanh do bị giảm đào thải. Nếu phải bổ sung canxi thì nồng độ canxi huyết thanh nên được theo dõi và liều canxi cần được điều chỉnh cho phù hợp.

Các tương tác khác: Các thiazide có thể làm tăng tác dụng tăng đường huyết của các thuốc chẹn beta và diazoxide. Các thuốc kháng cholinergic (ví dụ atropine, biperiden) có thể làm tăng sinh khả dụng của các thuốc lợi tiểu nhóm thiazide do làm giảm vận động đường tiêu hóa và tốc độ làm rỗng dạ dày. Các thiazide có thể làm tăng nguy cơ các tác dụng phụ gây bởi amantadine. Các thiazide có thể làm giảm bài tiết qua đường thận của các thuốc gây độc tế bào (ví dụ cyclophosphamide, methotrexate) và có khả năng gây suy tuỷ của những thuốc này.

Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú

Telmisartan:

Không sử dụng các chất ức chế thụ thể angiotensin II trong suốt ba tháng đầu thai kỳ và không khởi đầu điều trị trong giai đoạn thai kỳ. Khi chẩn đoán là mang thai, ngừng tức thì việc điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, và nếu thích hợp, nên bắt đầu sử dụng trị liệu thay thế.

Chống chỉ định sử dụng các chất ức chế thụ thể angiotensin II trong suốt ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng sử dụng telmisartan không chỉ ra các ảnh hưởng gây quái thai, nhưng cho thấy các ảnh hưởng gây độc thai nghén.

Đã biết sử dụng các thuốc ức chế 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 huyết).

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 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 lợi ích trên diễn tiến 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.

Chống chỉ định dùng MICARDIS PLUS trong thời kỳ cho con bú. Ở người, chưa rõ liệu thuốc có bài tiết ra sữa mẹ hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy telmisartan được bài tiết trong sữa.

Ở người, các thiazide xuất hiện trong sữa và có thể ngăn cản sự tiết sữa.

Khả năng sinh sản:

Chưa thực hiện các nghiên cứu về khả năng sinh sản trên người.

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

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu nào về tác dụng của thuốc đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc nên lưu ý rằng cảm giác choáng váng hoặc buồn ngủ đôi khi có thể xảy ra khi đang điều trị chống tăng huyết áp.

Tác dụng phụ

Tần xuất tác dụng ngoại ý được báo cáo với MICARDIS PLUS cũng tương đương các tác dụng phụ được báo cáo với telmisartan đơn lẻ trong các thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên trên 1471 bệnh nhân dùng telmisartan cộng với hydrochlorothiazide (835) hoặc telmisartan đơn lẻ (636). Không có mối quan hệ về liều với các tác dụng ngoại ý và không có mối tương quan với giới tính, tuổi hoặc chủng tộc của các bệnh nhân.

Các tác dụng phụ được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với telmisartan phối hợp hydrochlorothiazide được nêu ra dưới đây theo hệ thống các cơ quan.

Không quan sát thấy các phản ứng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng với telmisartan phối hợp hydrochlorothiazide nhưng có thể xảy ra trong quá trình điều trị bằng MICARDIS PLUS dựa trên kinh nghiệm khi điều trị telmisartan hoặc hydrochlorothiazide đơn lẻ đã được bao gồm và được cụ thể theo từng mục riêng dưới đây:

Xét nghiệm:

Tăng creatinin, tăng men gan, tăng creatine phosphokinase máu và tăng axit uric

Rối loạn tim:

Loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh

Rối loạn hệ thống thần kinh:

Ngất/xiu, chóng mặt, dị cảm, rối loạn giấc ngủ, mất ngủ

Rối loạn mắt:

Thị lực bất thường, nhìn mờ thoáng qua

Rối loạn mê đạo tai và tai:

Chóng mặt

Rối loạn đường hô hấp, lồng ngực, trung thất:

Bệnh lý hô hấp cấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi), khó thở

Rối loạn đường tiêu hóa:

Tiêu chảy, khô miệng, đầy hơi, đau bụng, táo bón, rối loạn tiêu hóa, nôn, viêm dạ dày

Rối loạn gan-đường mật:

Bất thường chức năng gan /rối loạn gan*

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

Rối loạn da và mô dưới da:

Phù mạch(có gây tử vong), ban đỏ, ngứa, phát ban, tăng tiết mồ hôi, mào đay

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

Đau lưng, co thắt cơ, đau cơ, đau khớp, đau chân, chuột rút ở chân

Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng:

Giảm kali máu, giảm natri máu, tăng uric máu

Sự nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:

Viêm phế quản, viêm họng, viêm xoang

Rối loạn hệ miễn dịch: tình trạng trầm trọng hoặc tiến triển bệnh ban đỏ lupus hệ thống*

* dựa vào kinh nghiệm hậu mãi

Rối loạn mạch:

Hạ huyết áp (kể cả tụt huyết áp tư thế)

Rối loạn chung và tình trạng nơi dùng:

Đau ngực, hội chứng giống cúm, đau

Rối loạn vú và hệ thống sinh sản:

Bất lực

Rối loạn tâm thần:

Lo lắng, trầm cảm



Telmisartan:

Có thêm các tác dụng phụ qua báo cáo từ các nghiên cứu lâm sàng với telmisartan đơn trị liệu trong chỉ định tăng huyết áp hoặc những bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên có nguy cơ cao mắc các bệnh tim mạch như sau:

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng:

Nhiễm trùng kể cả gây tử vong, nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiêu (kể cả viêm bàng quang)

Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết:

Thiếu máu, giảm tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan

Rối loạn hệ miễn dịch:

Phản ứng phản vệ, quá mẫn

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Tăng kali máu, giảm đường huyết (ở bệnh nhân đái tháo đường).

Rối loạn tim:

Chậm nhịp tim

Rối loạn đường tiêu hóa:

Khó chịu dạ dày

Rối loạn da và mô dưới da:

Chàm, phát ban da do thuốc, phát ban da nhiễm độc

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương:

Bệnh khớp, đau gân (hội chứng giống viêm gân)

Rối loạn thận và đường niệu:

Suy thận bao gồm cả suy thận cấp (xem Cảnh báo và Thận trọng)

Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng:

Suy nhược

Xét nghiệm:

Giảm haemoglobin

Hydrochlorothiazide:

Có thêm các tác dụng phụ được báo cáo với hydrochlorothiazide đơn trị liệu như sau:

Nhiễm trùng và ký sinh trùng:

Viêm tuyến nước bọt

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Thiếu máu bất sản, thiếu máu tán huyết, suy tủy xương, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính/bệnh giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch:

Phản ứng phản vệ, dị ứng

Rối loạn nội tiết:

Mất kiểm soát đường huyết



Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Gây ra hoặc làm kịch phát tình trạng giảm thể tích, mất cân bằng điện giải, chán ăn, ăn mất ngon, tăng đường huyết, tăng cholesterol máu

Rối loạn tâm thần:

Không yên

Rối loạn hệ thống thần kinh:

Đau đầu nhẹ

Rối loạn mắt:

Chứng trông lóa vàng (xanthopsia)

Rối loạn mạch:

Viêm mạch hoại tử (necrotizing angiitis)

Rối loạn đường tiêu hóa:

Viêm tụy, khó chịu dạ dày

Rối loạn gan-mật:

Vàng da (vàng da do tế bào gan hay do ứ mật)

Rối loạn da và mô dưới da:

Hoại tử độc biểu bì, phản ứng da giống hồng ban lupus, viêm mạch bì, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, tái phát hồng ban lupus trên da

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương:

yếu

Rối loạn thận và đường tiểu:

Viêm thận mô kẽ, rối loạn chức năng thận, glucoza niệu

Rối loạn chung và tình trạng nơi dùng:

Sốt

Xét nghiệm:

Tăng triglycerides

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Quá liều

Thông tin sẵn có còn hạn chế về quá liều MICARDIS PLUS ở người. Biểu hiện nổi bật nhất của quá liều telmisartan là huyết áp thấp và nhịp tim nhanh, chậm nhịp tim cũng có thể xảy ra.

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.

Không có thông tin cụ thể về điều trị tình trạng quá liều MICARDIS PLUS. Bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ tùy thuộc vào thời gian kể từ lúc hấp thu thuốc và độ nặng của triệu chứng. 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. Telmisartan không được loại bỏ thông qua chạy thận nhân tạo. Mức độ hydrochlorothiazide được loại bỏ bằng chạy thận nhân tạo chưa được xác định.

Các đặc tính dược lực học

MICARDIS PLUS 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.

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

Telmisartan:

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 là 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 aldosterone 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 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.

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.

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 được.

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, telmisartan có tác dụng làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương mà không ảnh hưởng đến nhịp mạch. Hiệu quả chống tăng huyết áp của telmisartan đã được so sánh với các thuốc chống tăng huyết áp khác như là amlodipine, atenolone, enalapril, hydrochlorothiazide, losartan, và lisinopril, ramipril và valsartan.

Nếu ngừng điều trị bằng telmisartan, huyết áp sẽ dần dần trở lại giá trị ban đầu trước khi điều trị trong vòng vài ngày mà không có hiện tượng tăng huyết áp dội ngược.

Qua các nghiên cứu lâm sàng trực tiếp so sánh hai thuốc điều trị tăng huyết áp thấy tỷ lệ ho khan ít hơn nhiều trên bệnh nhân dùng telmisartan so với bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

Hydrochlorothiazide:

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 tại các tiểu quản thận, trực tiếp làm tăng đào thải natri và clorid 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 aldosterone dẫn đến hậu quả tăng bài tiết kali và bicarbonate trong nước tiểu, và làm giảm kali huyết thanh. Có thể suy ra từ việc chẹn hệ renin-angiotensin-aldosterone, 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.

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy điều trị lâu dài với hydrochlorothiazide làm giảm nguy cơ tử vong và mắc bệnh tim mạch.

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. Dược động học của telmisartan dùng đường uống không tuyến tính theo các liều dùng từ 20-160 mg, với tăng lên theo tỉ lệ nồng độ trong huyết tương (C_{max} và AUC) khi tăng liều. Telmisartan tích lũy không đáng kể trong huyết tương khi dùng thuốc lặp lại nhiều lần.

Hydrochlorothiazide: Sau khi uống MICARDIS PLUS các 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 64% với protein trong huyết tương và thể tích phân bố là $0,8 \pm 0,3$ L/kg.

Chuyển dạng sinh học và đào thải:

Telmisartan: 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.

Telmisartan được chuyển hoá bởi sự liên hợp hình thành acylglucuronide không có hoạt tính dược lý. Glucuronide của hợp chất gốc là sản phẩm chuyển hoá duy nhất được xác định ở người.

Sau một liều telmisartan gắn ^{14}C , glucuronide chiếm khoảng 11% hoạt tính phóng xạ đo được trong huyết tương. Các cytochrome P450 isoenzyme không tham gia vào quá trình chuyển hoá telmisartan. Tốc độ đào thải telmisartan trong huyết tương toàn phần sau khi uống thuốc là >1500 mL/phút. Thời gian bán thải tận cùng của telmisartan là > 20 giờ.

Hydrochlorothiazide: Hydrochlorothiazide không bị chuyển hóa trong cơ thể người và 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.

Bệnh nhân cao tuổi:

Được động học của telmisartan không khác nhau giữa người cao tuổi và những người dưới 65 tuổi.

Giới tính:

Các nồng độ trong huyết tương của telmisartan thường cao gấp 2-3 lần ở nữ 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 tỉ lệ hạ huyết áp tư thế đứng ở nữ giới. Không cần thiết phải điều chỉnh liều dùng. Có xu hướng nồng độ hydrochlorothiazide huyết tương ở nữ giới cao hơn so với nam giới. Điều này được xem như không có liên quan 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 creatinine 30-60 mL/phút, trung bình khoảng 50 mL/phút) thì không cần phải điều chỉnh liều dùng. Telmisartan không được loại trừ khi chạy thận nhân tạo. 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 creatinine 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 hủy 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 hủy không thay đổi trên bệnh nhân suy gan.

Điều kiện bảo quản

Bảo quản nguyên trong bao bì để tránh ẩm. Bảo quản dưới 30°C.

Trình bày

Viên nén 40/12,5 mg; 80/12,5 mg và 80/25 mg.

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Sản xuất tại

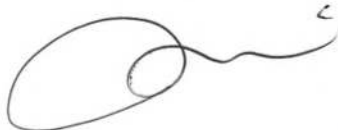
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Đức.



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ**

Director of Applicant



Ms Lu Bihong

4 Jul 2013



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim International GmbH

