

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 20 / 03 / 2019

EXP	 <b>RX Actelsar HCT 40 mg/ 12,5 mg tablets</b> Telmisartan 40 mg / Hydrochlorothiazide 12,5 mg Actavis Ltd. (Malta)	 <b>RX Actelsar HCT 40 mg/ 12,5 mg tablets</b> Telmisartan 40 mg / Hydrochlorothiazide 12,5 mg Actavis Ltd. (Malta)	Lot AAAH3638
	 <b>RX Actelsar HCT 40 mg/ 12,5 mg tablets</b> Telmisartan 40 mg / Hydrochlorothiazide 12,5 mg Actavis Ltd. (Malta)	 <b>RX Actelsar HCT 40 mg/ 12,5 mg tablets</b> Telmisartan 40 mg / Hydrochlorothiazide 12,5 mg Actavis Ltd. (Malta)	
	 <b>RX Actelsar HCT 40 mg/ 12,5 mg tablets</b> Telmisartan 40 mg / Hydrochlorothiazide 12,5 mg Actavis Ltd. (Malta)	 <b>RX Actelsar HCT 40 mg/ 12,5 mg tablets</b> Telmisartan 40 mg / Hydrochlorothiazide 12,5 mg Actavis Ltd. (Malta)	
	 <b>RX Actelsar HCT 40 mg/ 12,5 mg tablets</b> Telmisartan 40 mg / Hydrochlorothiazide 12,5 mg Actavis Ltd. (Malta)	 <b>RX Actelsar HCT 40 mg/ 12,5 mg tablets</b> Telmisartan 40 mg / Hydrochlorothiazide 12,5 mg Actavis Ltd. (Malta)	



Telmisartan/Hydrochlorothiazide 40/12.5 x14, Blister Foil, Vietnam



t 0044 1271 311400  
f 0044 1271 311449  
@ artworkstudio@actavis.co.uk

approved for print/date

item no: AAAH3638  
print proof no: 1  
origination date: 21/10/2014  
originated by: V.B.M.  
revision date:  
revised by:  
supplier: Malta Zejtun

dimensions: 95x133  
pharmacode:  
min pt size: 6 pt

**Technical Approval**

date sent: 21/10/2014  
technically app. date: 22/10/2014

colours/plates

- 1. black
- 5.
- 6.
- Non Printing Colours
- 1. Profile

*WAS*







**Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.**

Viên nén  
**ACTELSAR HCT 40mg/12.5mg**  
Telmisartan/hydrochlorothiazid 40mg/12,5mg

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**

**Đề xa tầm tay trẻ em.**

**Thông báo với bác sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

**Dùng đường uống.**

## 1. THÀNH PHẦN

### 1.1. Thành phần dược chất

Mỗi viên nén chứa 40mg telmisartan và 12,5 mg hydrochlorothiazid.

### 1.2. Thành phần tá dược

Magnesium stearate (E470b), potassium hydroxide, meglumine, povidone, sodium starch glycolate (type A), microcrystalline cellulose, mannitol (E421).

## 2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén.

Viên nén Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg có màu trắng hoặc gần như trắng, kích thước 6.55 x 13.6 mm, hình oval hai mặt lõm, có ký hiệu "TH" trên một mặt.

## 3. Thông tin lâm sàng

### 3.1 Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.

Actelsar HCT liều kết hợp cố định (40 mg telmisartan/12,5 mg hydrochlorothiazid) được chỉ định điều trị tăng huyết áp ở người lớn khi không thể kiểm soát huyết áp bằng telmisartan đơn trị liệu.

### 3.2 Liều dùng và cách dùng

Liều dùng: Actelsar HCT được sử dụng ở bệnh nhân tăng huyết áp không thể kiểm soát bằng telmisartan đơn trị liệu. Nên điều chỉnh liều mỗi thành phần thuốc trước khi chuyển qua dạng kết hợp. Khi tình trạng lâm sàng thích hợp, nên cân nhắc chuyển trực tiếp từ đơn trị liệu qua dạng kết hợp.

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg được sử dụng một lần mỗi ngày ở bệnh nhân tăng huyết áp không thể kiểm soát bằng telmisartan đơn trị liệu.

Những đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận: Nên đổi định kỳ chức năng thận.

Bệnh nhân suy gan: Ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình, liều dùng Actelsar HCT không được vượt quá 40 mg/12.5 mg mỗi ngày. Actelsar HCT không được chỉ định ở bệnh nhân suy gan nặng. Thiazid nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân suy chức năng gan.

Người già: Không cần điều chỉnh liều

Trẻ em: Chưa có dữ liệu về sự an toàn và hiệu quả của Actelsar HCT với trẻ em và người dưới 18 tuổi.

Cách dùng: Actelsar HCT uống mỗi ngày một lần với nước, có thể cùng với thức ăn hoặc không. Thận trọng khi cầm và sử dụng Actelsar HCT, thuốc nên bảo quản trong bao bì kín do tính hút ẩm của viên thuốc. Nên sử dụng ngay khi lấy thuốc ra khỏi vỉ.

### 3.3 Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.
- Quá mẫn với các chất có nguồn gốc từ sulfamide khác (do hydrochlorothiazid là một sản



- phẩm có nguồn gốc từ sulfamide).
- 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.
- Các rối loạn ứ mật và tắc nghẽn đường mật.
- Suy gan nặng.
- Suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút).
- Hạ kali huyết dai dẳng, tăng calci huyết.

Sử dụng đồng thời telmisartan và Aliskiren bị chống chỉ định ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR <60 ml/phút/1.73 m<sup>2</sup>).

### **3.4 Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng**

Mang thai: Không nên sử dụng thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II trong khi mang thai, chỉ nên dùng thuốc nếu lợi ích vượt trội nguy cơ. Bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên đổi sang biện pháp điều trị hạ huyết áp khác mà độ an toàn khi sử dụng trong thai kỳ đã được chứng minh. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngưng thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II ngay lập tức, và nếu được, nên khởi đầu liệu pháp thay thế.

Suy gan: Actelsar HCT không nên sử dụng cho bệnh nhân bị ứ mật, rối loạn tắc nghẽn đường mật hoặc suy gan nặng do telmisartan được thải trừ chủ yếu qua mật. Những bệnh nhân này có thể giảm độ thanh thải qua gan của telmisartan.

Ngoài ra, Actelsar HCT nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị suy chức năng gan hoặc bệnh gan tiến triển, do những thay đổi trong cân bằng nước và điện giải có thể thúc đẩy hôn mê gan. Không có kinh nghiệm lâm sàng với Actelsar HCT ở bệnh nhân suy gan.

#### Tăng huyết áp do hẹp động mạch thận

Tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận với một thận chức năng duy nhất được điều trị bằng các thuốc tác động đến hệ renin-angiotensin-aldosteron.

#### Suy thận và ghép thận

Không nên sử dụng Actelsar HCT ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin <30 ml/phút). Không có kinh nghiệm về việc sử dụng telmisartan/hydrochlorothiazid ở bệnh nhân mới ghép thận. Kinh nghiệm với telmisartan/hydrochlorothiazid còn hạn chế ở những bệnh nhân suy thận mức độ nhẹ đến trung bình, do đó, nên giám sát định kỳ nồng độ kali, creatinin và acid uric huyết thanh. Tăng urê huyết do thuốc lợi tiểu thiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy chức năng thận.

#### Giảm thể tích nội mạch

Hạ huyết áp có triệu chứng, đặc biệt là sau liều đầu tiên, có thể xảy ra ở những bệnh nhân giảm thể tích và/hoặc giảm natri do điều trị thuốc lợi tiểu mạnh, chế độ ăn uống kiêng muối, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Những tình trạng này cần điều chỉnh trước khi dùng Actelsar HCT.

#### Ức chế kép của hệ renin-angiotensin-aldosteron

Sử dụng đồng thời với các thuốc ức chế men chuyển ACE, chẹn thụ thể angiotensin II hoặc Aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết, suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các thuốc này. Nếu sự phối hợp này là cần thiết, cần có sự theo dõi thường xuyên chức năng thận, điện giải và huyết áp. Các thuốc ức chế men chuyển ACE và chẹn thụ thể angiotensin II không nên sử dụng đồng thời cho bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

#### Các tình trạng khác với sự kích thích của hệ renin-angiotensin-aldosteron

Ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu giảm và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (ví dụ bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận, bao gồm hẹp động mạch thận), điều trị với các thuốc có ảnh hưởng đến hệ này gây hạ huyết áp cấp tính, tăng nitơ huyết, thiếu niệu, hoặc hiếm khi suy thận cấp tính.

#### Cường aldosteron nguyên phát

Bệnh nhân cường aldosteron nguyên phát nói chung sẽ không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp tác động thông qua ức chế hệ renin-angiotensin. Vì vậy, không nên sử dụng Actelsar HCT.



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

Như với các thuốc giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng khi chỉ định ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Ảnh hưởng chuyển hóa và nội tiết

Điều trị thiazid có thể làm giảm dung nạp glucose, trong khi hạ đường huyết có thể xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường điều trị insulin hoặc thuốc chống đái tháo đường và telmisartan. Vì vậy, nên theo dõi đường huyết ở bệnh nhân này; có thể chỉnh liều insulin hoặc thuốc chống đái tháo đường. Đái tháo đường tiềm ẩn có thể biểu hiện rõ trong khi điều trị thiazid.

Tăng nồng độ cholesterol và triglycerid do thuốc lợi tiểu thiazid. Tuy nhiên, ở liều 12,5 mg chứa trong Actelsar HCT, ảnh hưởng tối thiểu hoặc không ảnh hưởng.

Rối loạn điện giải

Đối với bất kỳ bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, nên đo điện giải huyết thanh định kỳ trong khoảng thời gian thích hợp.

Các thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid, có thể gây mất cân bằng nước hoặc chất điện giải (bao gồm hạ kali huyết, hạ natri huyết và nhiễm kiềm giảm chloride huyết). Dấu hiệu cảnh báo của rối loạn nước hoặc điện giải là khô miệng, khát nước, mệt mỏi, thờ ơ, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mệt mỏi cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh, rối loạn tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn.

Hạ kali huyết: Mặc dù hạ kali huyết có thể xảy ra khi sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid, điều trị đồng thời với telmisartan có thể làm giảm tình trạng hạ kali huyết do thuốc lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali huyết lớn hơn ở bệnh nhân xơ gan, bệnh dùng thuốc lợi tiểu nhanh, bệnh nhân ăn uống không đầy đủ các chất điện giải và những bệnh nhân được điều trị đồng thời corticosteroid hoặc hormon Adrenocorticotropic (ACTH).

Tăng kali huyết: Ngược lại, do sự đối kháng thụ thể angiotensin II (AT1) bởi thành phần telmisartan của Actelsar HCT, tăng kali huyết có thể xảy ra. Mặc dù tăng kali huyết có ý nghĩa lâm sàng không được ghi nhận với Actelsar HCT, các yếu tố nguy cơ của tăng kali huyết bao gồm suy thận và/hoặc suy tim và đái tháo đường. Thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối chứa kali nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với Actelsar HCT.

Hạ natri huyết và nhiễm kiềm giảm chloride: Không có bằng chứng cho thấy Actelsar HCT sẽ làm giảm hoặc ngăn chặn thuốc lợi tiểu gây ra hạ natri huyết. Giảm chloride thường nhẹ và thường không cần điều trị.

Tăng canxi huyết: Thiazid có thể làm giảm bài tiết canxi trong nước tiểu và làm tăng canxi huyết thanh nhẹ và liên tục trong trường hợp không có các rối loạn chuyển hóa canxi được biết. Tăng canxi máu rõ có thể là bằng chứng của cường cận giáp tiềm ẩn. Nên ngưng thiazid trước khi tiến hành các xét nghiệm về chức năng tuyến cận giáp.

Giảm Magie huyết: Thiazid đã được chứng minh làm tăng bài tiết magie qua nước tiểu, có thể dẫn đến giảm magie huyết.

Khác biệt về chủng tộc: Như với tất cả các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II khác, telmisartan hạ áp kém hiệu quả ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không phải da đen, có thể do tình trạng renin thấp có tỷ lệ cao hơn trong dân số da đen tăng huyết áp.

Thận trọng khác: Như với bất kỳ thuốc hạ huyết áp, giảm quá mức huyết áp ở 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: Phản ứng quá mẫn với hydrochlorothiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen phế quản, nhưng thường gặp hơn ở bệnh nhân có tiền sử này. Tình trạng xấu thêm hoặc kích hoạt lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo với việc sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid, bao gồm hydrochlorothiazid.

Các trường hợp phản ứng nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo với thuốc lợi tiểu thiazid. Nếu xảy ra phản ứng nhạy cảm với ánh sáng trong khi điều trị, nên ngưng thuốc. Nếu cần sử dụng lại thuốc lợi tiểu, cần bảo vệ khỏi khu vực tiếp xúc với ánh nắng mặt trời hoặc tia UVA nhân tạo.

Cận thị và Glaucoma góc hẹp cấp tính: Hydrochlorothiazid, một sulfonamid, có thể gây ra một phản ứng riêng, dẫn đến cận thị thoáng qua cấp tính và glaucoma góc hẹp cấp tính. Triệu chứng

NVA



bao gồm khởi phát giảm thị lực cấp hoặc đau mắt và thường xảy ra điển hình trong vòng vài giờ đến vài tuần bắt đầu dùng thuốc. Glaucom góc hẹp cấp tính không điều trị có thể dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Việc điều trị chủ yếu là ngưng hydrochlorothiazid càng nhanh càng tốt. Phương pháp điều trị y tế hoặc phẫu thuật ngay cần xem xét nếu vẫn không kiểm soát được nhãn áp. Yếu tố nguy cơ glaucoma góc hẹp cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng sulfonamid hoặc penicillin.

### 3.5 Tương tác thuốc và các dạng tương tác

Lithium: Tăng có hồi phục nồng độ lithium huyết thanh và độc tính đã được báo cáo trong quá trình dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển. Các trường hợp hiếm cũng đã được báo cáo với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (bao gồm cả telmisartan/hydrochlorothiazid). Sử dụng đồng thời lithium và Actelsar HCT là không khuyến cáo. Nếu sự kết hợp này là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithium huyết thanh.

Các thuốc làm mất kali và hạ kali huyết (ví dụ thuốc lợi tiểu mất kali, thuốc nhuận tràng, corticosteroid, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G natri, axit salicylic và các dẫn xuất khác): Nếu các thuốc này được sử dụng kết hợp với hydrochlorothiazid-telmisartan, nên giám sát nồng độ kali huyết. Những thuốc này có thể làm tăng hiệu lực của hydrochlorothiazid trên kali huyết thanh.

Các thuốc làm tăng nồng độ kali hoặc gây tăng kali huyết (ví dụ như các chất ức chế ACE, thuốc lợi tiểu giữ kali, chất bổ sung kali, chất thay thế muối có chứa kali, cyclosporin hoặc các thuốc khác như heparin sodium). Nếu các thuốc này được sử dụng kết hợp với hydrochlorothiazid-telmisartan, nên giám sát nồng độ kali huyết. Dựa trên kinh nghiệm sử dụng các thuốc khác làm ức chế hệ renin-angiotensin, sử dụng đồng thời các thuốc trên có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh và, do đó, không khuyến khích.

#### Các thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết thanh

Nên theo dõi định kỳ kali huyết thanh và ECG khi sử dụng Actelsar HCT với các thuốc bị ảnh hưởng bởi rối loạn kali huyết (như digitalis glycosides, thuốc chống loạn nhịp) và xoắn đỉnh do thuốc (trong đó bao gồm một số thuốc chống loạn nhịp), hạ kali huyết là một yếu tố gây xoắn đỉnh.

- Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia (như quinidin, hydroquinidin, disopyramid).
- Thuốc chống loạn nhịp nhóm III (như amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilid).
- Một số thuốc chống loạn thần (như thioridazin, chlorpromazin, Methotrimeprazin, trifluoperazin, cyamemazin, Sulpirid, sultoprid, Amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- Các thuốc khác (như bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloracin, terfenadin, Vincamin IV)

#### Digitalis glycosides

Hạ kali huyết và hạ magie huyết do thiazid làm khởi phát loạn nhịp do digitalis.

#### Digoxin

Khi sử dụng đồng thời telmisartan với digoxin, làm tăng trung bình nồng độ đỉnh (49%) và nồng độ đáy (20%) của digoxin trong huyết tương. Khi bắt đầu, điều chỉnh, và ngừng telmisartan, theo dõi nồng độ digoxin để duy trì các nồng độ trong phạm vi điều trị.

#### Thuốc hạ áp khác

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

Các dữ kiện lâm sàng cho thấy khi sử dụng kết hợp với các thuốc ức chế men chuyển ACE, chặn thụ thể Angiotensin II hoặc Aliskiren làm tăng nguy cơ tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali huyết và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) hơn so với sử dụng RAAS đơn độc.

#### Thuốc điều trị đái tháo đường (thuốc đường uống và insulin)

Có thể phải điều chỉnh liều của các thuốc trị đái tháo đường.

#### Metformin

Metformin nên được sử dụng thận trọng: nguy cơ nhiễm acid lactic do suy thận chức năng liên quan đến hydrochlorothiazid.

*NAS*



### Cholestyramin và colestipol reins

Sự hấp thu hydrochlorothiazid bị suy yếu khi có các resin trao đổi anion.

### Thuốc kháng viêm không steroids

NSAIDs (tức là acid acetylsalicylic ở liều kháng viêm, thuốc ức chế COX-2 và NSAIDs không chọn lọc) có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, bài tiết natri niệu và hạ huyết áp của thuốc lợi tiểu thiazid và các tác dụng hạ huyết áp của các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II.

Ở một số bệnh nhân có tổn thương chức năng thận (như bệnh nhân bị mất nước hoặc bệnh nhân lớn tuổi có tổn thương chức năng thận) sử dụng đồng thời đối kháng thụ thể angiotensin II và các thuốc ức chế cyclo-oxygenas có thể làm giảm chức năng thận nặng hơn, bao gồm suy thận cấp, tình trạng này thường hồi phục. Do đó, nên kết hợp thận trọng, đặc biệt là ở người già. Bệnh nhân nên được bù nước đầy đủ và theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Trong một nghiên cứu sử dụng đồng thời telmisartan và ramipril làm tăng 2,5 lần  $AUC_{0-24}$  và  $C_{max}$  của ramipril và ramiprilat. Sự liên quan lâm sàng của ghi nhận này là chưa rõ.

Amin tăng huyết áp (như noradrenalin): Hiệu quả của các amin tăng huyết áp có thể giảm.

Thuốc giãn cơ xương không khử cực (ví dụ tubocurarin): Hiệu quả của thuốc giãn cơ xương không khử cực có thể tăng bởi hydrochlorothiazid.

Thuốc sử dụng trong điều trị bệnh gút (ví dụ như probenecid, sulfinpyrazon và allopurinol): Có thể phải điều chỉnh liều của các thuốc thải trừ acid uric do hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ acid uric huyết tương. Có thể cần tăng liều của probenecid hoặc sulfinpyrazon. Sử dụng đồng thời với thiazid có thể làm tăng tỷ lệ phản ứng quá mẫn của allopurinol.

Các muối canxi: Thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ calci do làm giảm thải trừ. Nếu cung cấp calci hoặc các thuốc có chứa calci (ví dụ: liệu pháp vitamin D) phải được kê đơn, theo dõi nồng độ calci trong huyết thanh và điều chỉnh liều calci phù hợp.

Beta-blockers và diazoxid: Tác dụng gây tăng đường huyết của beta-blockers và diazoxid có thể tăng bởi thiazid.

Thuốc kháng cholinergic (như atropin, biperiden) có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu nhóm thiazid bằng cách giảm tốc độ làm rỗng dạ dày và nhu động ruột.

Amantadine: Thiazid có thể làm tăng nguy cơ tác dụng phụ của amantadin.

Thuốc độc tế bào (ví dụ như cyclophosphamid, methotrexat): Thiazid có thể làm giảm sự bài qua tiết thận của các thuốc gây độc tế bào và làm tăng tác dụng ức chế tùy của chúng.

Dựa vào đặc tính dược lý, các thuốc sau đây có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của tất cả các thuốc hạ huyết áp bao gồm telmisartan: Baclofen, amifostin.

Hơn nữa, hạ huyết áp tư thế đứng có thể bị nặng hơn do rượu, thuốc an thần, thuốc ngủ hoặc thuốc chống trầm cảm.

### **3.6 Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú**

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

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

Bảng chứng dịch tễ về nguy cơ gây quái thai sau khi sử dụng các thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu không được xác định. Tuy nhiên, không loại trừ việc tăng nguy cơ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ đối chứng về nguy cơ của với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, nguy cơ tương tự có thể tồn tại ở nhóm thuốc này. Trừ khi việc tiếp tục điều trị được xem là thiết yếu, những người dự định có thai nên đổi sang một liệu pháp hạ áp khác mà tính an toàn của nó trong thai kỳ đã được xác lập. Khi được chẩn đoán thai, nên ngưng điều trị với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ngay lập tức, và nếu phù hợp, nên bắt đầu với một liệu pháp khác.

Điều trị với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ được biết gây ra nhiễm độc bào thai (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa xương sọ), nhiễm độc sơ sinh (suy thận, tụt huyết áp, tăng kali huyết). Nếu tiếp xúc với thuốc đối kháng thụ

*NAS*



thể angiotensin II trong tam cá nguyệt thứ II của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ. Các trẻ có mẹ sử dụng thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II nên được theo dõi sát tụt huyết áp.

Thiếu kinh nghiệm trong việc sử dụng hydrochlorothiazid trong thai kỳ, đặc biệt là trong 3 tháng đầu. Các nghiên cứu trên động vật là không đủ. Hydrochlorothiazid qua được nhau thai. Dựa trên cơ chế tác động dược lý của hydrochlorothiazid, việc sử dụng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ có thể làm tổn thương tình trạng tưới máu nhau thai và có thể gây ra các ảnh hưởng trên thai và trẻ sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu. Không nên sử dụng hydrochlorothiazid trong phù thai kỳ, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật do nguy cơ giảm thể tích huyết tương và giảm tưới máu nhau thai, mà không có lợi trên tiến trình của bệnh này. Không nên sử dụng hydrochlorothiazid ở bệnh tăng huyết áp nguyên phát ở phụ nữ mang thai trừ những trường hợp hiếm mà không thể sử dụng các liệu pháp khác.

#### Phụ nữ cho con bú

Vì không có thông tin về việc sử dụng telmisartan trong thời gian cho con bú, Actelsar HCT không được khuyến cáo và ưu tiên những lựa chọn điều trị an toàn hơn cho việc sử dụng trong thời gian cho con bú đã được xác lập, đặc biệt trong khi chăm sóc trẻ sơ sinh và trẻ sinh thiếu tháng.

Hydrochlorothiazid được bài tiết vào sữa mẹ với lượng nhỏ. Thiazid ở liều cao gây lợi tiểu mạnh có thể ức chế việc sản xuất sữa. Việc sử dụng hydrochlorothiazid trong thời kỳ cho con bú không được khuyến cáo. Nếu hydrochlorothiazid được sử dụng trong quá trình cho con bú, nên duy trì ở liều càng thấp càng tốt.

#### Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không ghi nhận telmisartan và hydrochlorothiazid có ảnh hưởng trên khả năng sinh sản ở nam và nữ.

### **3.7 Tác dụng trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc**

Khi lái xe hay vận hành máy móc, có khả năng xảy ra tình trạng chóng mặt hoặc buồn ngủ khi điều trị thuốc hạ huyết áp như Actelsar HCT.

### **3.8 Tác dụng phụ**

Phản ứng thường gặp nhất là chóng mặt. Phù mạch mức độ nghiêm trọng hiếm xảy ra  $1 / 10000 \leq \text{ADR} < 1 / 1000$ ). Phản ứng bất lợi được sắp xếp theo tần suất xảy ra:

Rất thường gặp ( $\text{ADR} \geq 1 / 10$ );

Thường gặp ( $1 / 100 \leq \text{ADR} < 1 / 10$ );

Ít gặp ( $1 / 1000 \leq \text{ADR} < 1 / 100$ );

Hiếm gặp ( $1 / 10000 \leq \text{ADR} < 1 / 1000$ );

Rất hiếm gặp ( $\text{ADR} < 1 / 10000$ );

Chưa rõ (không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự độ nghiêm trọng giảm dần.

#### Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

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

#### Rối loạn hệ thống miễn dịch:

Hiếm gặp: Đợt nặng thêm hoặc khởi phát lupus ban đỏ hệ thống<sup>1</sup>

#### Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Ít gặp: Giảm kali máu

Hiếm gặp: Tăng acid uric máu, hạ natri máu

#### Rối loạn tâm thần

Ít gặp: Lo lắng

Hiếm gặp: trầm cảm

#### Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: Chóng mặt



- Ít gặp: Ngát, dị cảm  
Hiếm gặp: Mất ngủ, rối loạn giấc ngủ  
Rối loạn mắt  
Hiếm gặp: Rối loạn thị lực, giảm thị lực  
Rối loạn tai và mê đạo  
Ít gặp: Chóng mặt  
Rối loạn tim  
Ít gặp: Nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp tim  
Rối loạn mạch  
Ít gặp: Hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế  
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất  
Ít gặp: Khó thở  
Hiếm gặp: Suy hô hấp (bao gồm cả viêm phổi và phù phổi)  
Rối loạn tiêu hóa  
Ít gặp: Tiêu chảy, khô miệng, đầy hơi  
Hiếm gặp: Đau bụng, táo bón, khó tiêu, nôn mửa, viêm dạ dày  
Rối loạn gan mật  
Hiếm gặp: Bất thường chức năng gan/rối loạn về gan<sup>2</sup>  
Da và các rối loạn mô dưới da  
Hiếm gặp: Phù mạch (cũng gây tử vong), ban đỏ, ngứa, phát ban, tạng tiết mồ hôi, nổi mề đay  
Rối loạn cơ xương và mô liên kết  
Ít gặp: Đau lưng, co thắt cơ, đau cơ  
Hiếm gặp: Đau khớp, chuột rút cơ, đau ở chân tay  
Rối loạn hệ sinh sản và rối loạn vú  
Ít gặp: Rối loạn chức năng cương dương  
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi sử dụng  
Ít gặp: Đau ngực  
Hiếm gặp: Bệnh giả cúm, đau  
Nghiên cứu  
Ít gặp: Tăng acid uric máu  
Hiếm gặp: Tăng creatinine huyết, tăng creatine phosphokinase huyết, tăng men gan  
<sup>1</sup> Dựa trên kinh nghiệm sau khi sử dụng ngoài thị trường  
<sup>2</sup> Để biết thêm thông tin xem thêm phân mô tả phản ứng bất lợi của thuốc.

### **Thông tin thêm về các thành phần thuốc**

Phản ứng bất lợi có thể có được báo cáo trước đó với mỗi thành phần thuốc của Actelsar HCT, ngay cả khi không được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng của sản phẩm này.

#### Telmisartan

Phản ứng bất lợi xảy ra với tần suất tương tự ở bệnh nhân dùng giả dược và telmisartan. Tần suất chung của phản ứng bất lợi được báo cáo với telmisartan (41,4%) là tương đương với giả dược (43,9%) trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược. Các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới đây đã được tích lũy từ tất cả các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân tăng huyết áp hoặc bệnh nhân 50 tuổi trở lên có nguy cơ cao về các biến cố tim mạch được điều trị với telmisartan.

#### Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

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

Hiếm gặp: Nhiễm trùng huyết kể cả gây gây tử vong

#### Rối loạn về 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: Quá mẫn, phản ứng phản vệ

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 tim

Ít gặp: Nhịp tim chậm

Rối loạn hệ thần kinh

Hiếm: Ngủ gà

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Ít gặp: Ho

Rất hiếm gặp: Bệnh phổi mô kẽ

Rối loạn tiêu hóa

Hiếm: Khó chịu ở dạ dày

Rối loạn da và mô dưới da

Hiếm: Chàm, phát ban do thuốc, phát ban độc biểu bì

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Hiếm gặp: Đau khớp, đau gân

Rối loạn thận và tiết niệu

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

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc

Ít gặp: Suy nhược

Nghên cứu

Hiếm gặp: Giảm Hemoglobin

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng giảm thể tích máu dẫn đến sự mất cân bằng điện giải.

Phản ứng bất lợi của tần suất Chưa rõ được báo cáo với việc sử dụng hydrochlorothiazid đơn độc bao gồm: Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Chưa rõ: Viêm tuyến nước bọt

Rối loạn về máu và hệ bạch huyết

Chưa rõ: Thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết, suy tủy, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch

Chưa rõ: Phản ứng phản vệ, quá mẫn

Rối loạn nội tiết

Chưa rõ: Đái tháo đường không kiểm soát

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Chưa rõ: Chán ăn, giảm thèm ăn, rối loạn điện giải, tăng cholesterol huyết, tăng đường huyết, giảm thể tích máu

Rối loạn tâm thần

Chưa rõ: Bồn chồn

Rối loạn hệ thần kinh

Chưa rõ: Choáng váng

Rối loạn mắt

Chưa rõ: Chứng thấy sắc vàng, cận thị cấp tính, glaucoma góc hẹp cấp tính

Rối loạn mạch máu

Chưa rõ: Viêm mạch hoại tử

Rối loạn tiêu hóa

Chưa rõ: Viêm tụy, khó chịu dạ dày

Rối loạn gan mật

Chưa rõ: Vàng da, vàng da ứ mật

*Handwritten signature*



Rối loạn da và mô dưới da

Chưa rõ: Hội chứng giống lupus, phản ứng nhạy cảm ánh sáng, viêm mạch máu da, hoại tử độc biểu bì

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Chưa rõ: Suy nhược

Rối loạn thân và tiết niệu

Chưa rõ: Viêm thận kẽ, rối loạn chức năng thận, đường niệu

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc

Chưa rõ: Sốt

Nghiên cứu

Chưa rõ: Tăng triglyceride

**Mô tả các phản ứng bất lợi**

Rối loạn chức năng gan/gan bất thường

Hầu hết các rối loạn này được phát hiện khi đưa sản phẩm ra thị trường xảy ra với telmisartan trên bệnh nhân Nhật Bản. Bệnh nhân Nhật Bản có nhiều khả năng gặp những phản ứng bất lợi này hơn.

Nhiễm trùng huyết

Trong thử nghiệm PROFESS, tỉ lệ nhiễm trùng huyết ở nhóm sử dụng telmisartan cao hơn nhóm sử dụng giả dược.

Bệnh phổi mô kẽ

Các trường hợp mắc bệnh phổi mô kẽ được báo cáo sau khi thuốc được đưa ra thị trường và có liên quan với lượng telmisartan sử dụng. Tuy nhiên mối quan hệ này vẫn chưa được thiết lập.

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Việc báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ là quan trọng sau khi thuốc được đưa ra thị trường. Điều này giám sát được mức độ nguy cơ/ lợi ích của thuốc. Báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

**3.9 Quá liều**

Có ít thông tin về quá liều telmisartan ở người. Chưa xác lập mức độ mà hydrochlorothiazid được loại bỏ bằng cách chạy thận nhân tạo.

Triệu chứng

Các biểu hiện thường gặp nhất khi quá liều telmisartan là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm, chóng mặt, nôn mửa, tăng creatinin huyết thanh, và suy thận cấp cũng đã được báo cáo. Quá liều hydrochlorothiazid có liên quan đến giảm điện giải (hạ kali huyết, hạ chloride huyết) và giảm thể tích máu do lợi tiểu quá mức. Các dấu hiệu và triệu chứng của quá liều thường gặp nhất là buồn nôn và buồn ngủ. Hạ kali huyết có thể dẫn đến co thắt cơ và/hoặc rối loạn nhịp tim rõ liên quan đến việc sử dụng đồng thời các glycoside digitalis hoặc một số thuốc chống loạn nhịp.

Điều trị

Telmisartan không được loại bỏ bằng cách chạy thận nhân tạo. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, và điều trị triệu chứng và điều trị nâng đỡ. Việc xử lý quá liều phụ thuộc vào thời gian sử dụng thuốc và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Có thể dùng biện pháp đề xuất bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt tính có thể có ích trong điều trị quá liều. Nên theo dõi thường xuyên điện giải và creatinine trong huyết tương. Nếu hạ huyết áp, nên đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, bù muối và dịch nhanh chóng.

**4. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ**

**4.1 Đặc tính dược lực học**

*Phân nhóm điều trị: Thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II, mã ATC: C09DA07*

Actelsar HCT là một sự kết hợp của một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II, telmisartan, và thuốc lợi tiểu thiazid, hydrochlorothiazid. Sự kết hợp của những thành phần này có tác dụng hạ huyết áp hiệp đồng, làm giảm huyết áp tốt hơn mỗi thành phần. Actelsar HCT sử dụng một lần mỗi ngày có tác dụng hạ huyết áp hiệu quả và êm dịu trong phạm vi liều điều trị.

*NAS*



Telmisartan là một đối kháng thụ thể Angiotensin II typ 1 (AT1) đường uống hiệu quả và chuyên biệt. Telmisartan thay thế angiotensin II với ái lực rất cao từ các vị trí liên kết của nó ở phân nhóm thụ thể AT1, thụ thể này chịu trách nhiệm cho những hoạt động đã biết của angiotensin II. Telmisartan không thể hiện bất cứ hoạt động chủ vận tại các thụ thể AT1. Telmisartan gắn chọn lọc và lâu dài với các thụ thể AT1. Telmisartan không có ái lực với thụ thể khác, bao gồm cả AT2 và các thụ thể AT ít đặc trưng khác. Vai trò chức năng của các thụ thể này là chưa rõ, cũng không ảnh hưởng của kích thích quá mức của chúng bởi angiotensin II, nồng độ tăng do telmisartan. Nồng độ aldosteron huyết tương giảm do telmisartan. Telmisartan không ức chế renin huyết tương hoặc ức chế kênh ion ở người. Telmisartan không ức chế men chuyển angiotensin (kininase II), các enzym làm giảm bradykinin. Vì vậy, nó có thể không làm tăng tác dụng phụ có liên quan đến bradykinin.

Liều telmisartan 80 mg sử dụng ở tình nguyện viên khỏe mạnh ức chế gần như hoàn toàn tình trạng tăng huyết áp do angiotensin II. Hiệu quả ức chế được duy trì trong vòng suốt 24 giờ và vẫn còn duy trì đến 48 giờ.

Sau liều đầu của telmisartan, tác dụng hạ áp dần dần trở nên rõ ràng trong vòng 3 giờ. Hiệu quả hạ áp tối đa thường đạt được 4-8 tuần sau khi bắt đầu điều trị và duy trì trong điều trị lâu dài. Hiệu quả hạ áp kéo dài liên tục trong 24 giờ sau khi dùng thuốc và bao gồm 4 giờ cuối cùng trước liều kế tiếp được thể hiện bởi đo huyết áp lưu động. Điều này được xác nhận bởi việc đo tại thời điểm hiệu quả tối đa và ngay trước khi dùng liều kế tiếp (thông qua tỷ lệ đỉnh đồng nhất trên 80% sau liều 40 và 80 mg telmisartan trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng giả dược).

Ở bệnh nhân tăng huyết áp, telmisartan làm giảm cả huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương mà không ảnh hưởng đến nhịp tim. Hiệu quả hạ áp của telmisartan tương đương với các nhóm thuốc hạ áp khác (đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh telmisartan với amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazid, và lisinopril).

Sau khi ngưng telmisartan đột ngột, huyết áp dần dần trở lại giá trị trước khi điều trị trong vài ngày mà không làm tăng huyết áp dội ngược.

Tỷ lệ ho khan thấp hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị với telmisartan so với những người sử dụng thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh trực tiếp hai liệu pháp điều trị hạ huyết áp.

Là thuốc lợi tiểu thiazid. Cơ chế hạ huyết áp chưa được biết rõ. Thiazid có tác dụng trên quá trình tái hấp thu điện giải ở ống thận, làm tăng đào thải natri và clo. Tác dụng lợi tiểu của hydrochlorothiazid làm giảm thể tích huyết tương, tăng tiết aldosteron, hậu quả làm gia tăng sự mất kali và bicarbonat, từ đó làm giảm kali huyết thanh. Có thể do sự ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone, khi sử dụng đồng thời với telmisartan có xu hướng đảo ngược tình trạng mất kali do thuốc lợi tiểu này. Với hydrochlorothiazid, thời gian lợi tiểu sau 2 giờ, và tác dụng đỉnh sau khoảng 4 giờ, trong khi tác dụng kéo dài khoảng 6-12 giờ.

#### Phòng ngừa bệnh tim mạch

Nghiên cứu ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) so sánh tác dụng của telmisartan, ramipril và việc kết hợp telmisartan với ramipril với các kết quả về tim mạch trên 25620 bệnh nhân trên 55 tuổi có tiền sử bệnh mạch vành, đột quy, cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA), bệnh động mạch ngoài biên, hoặc đái tháo đường type II kèm theo các biến chứng nội tạng (như bệnh võng mạc, phì đại thất trái, macro- hoặc microalbuminuria) là các đối tượng có nguy cơ biến cố tim mạch.

Các bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên và ba nhóm điều trị: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10

mg (n = 8576), hoặc phối hợp telmisartan 80 mg với ramipril 10 mg (n = 8502). Thời gian theo dõi trung bình là 4,5 năm.

Telmisartan có hiệu quả tương tự ramipril trong việc làm giảm trường hợp tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quy không gây tử vong hoặc nhập viện vì suy tim sung huyết. Tỷ lệ chỉ tiêu lâm sàng chính (primary endpoint) tương tự nhau ở hai nhóm telmisartan (16,7%) và ramipril (16,5%). Tỷ lệ nguy hại (HR) telmisartan so với ramipril là 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (không kém hơn) = 0,0019 với độ lệch chuẩn 1,13). Tỷ lệ tử vong do tất cả nguyên



nhân là 11,6% và 11,8% ở bệnh nhân được điều trị bằng telmisartan và ramipril.

Telmisartan có hiệu quả tương tự ramipril tại chỉ tiêu lâm sàng phụ trong việc làm giảm trường hợp tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong [0,99 (97,5% CI 0,90 - 1,08); p (không kém hơn) = 0,0004], chỉ tiêu lâm sàng chính trong nghiên cứu HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) đã nghiên cứu tác dụng của ramipril so với giả dược.

Chỉ tiêu lâm sàng chính trong thử nghiệm lâm sàng là chỉ tiêu cho các đối tượng được lựa chọn ngẫu nhiên và cho các thử nghiệm lâm sàng được hỗ trợ, chỉ tiêu lâm sàng phụ là các chỉ tiêu được phân tích sau đó, là các thử nghiệm lâm sàng không được hỗ trợ hoặc không lựa chọn ngẫu nhiên.

Thử nghiệm TRANSCEND ngẫu nhiên các bệnh nhân không dung nạp ACE-I có các chỉ tiêu tương tự như ONTARGET với telmisartan 80 mg (n = 2954) hoặc giả dược (n = 2972), cả hai đều có tiêu chuẩn chăm sóc. Thời gian theo dõi trung bình là 4 năm 8 tháng. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ chỉ tiêu lâm sàng chính (tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong hoặc nhập viện vì suy tim sung huyết) [15,7% ở nhóm telmisartan và 17,0% ở nhóm giả dược với tỷ lệ nguy hại là 0,92 (95% CI 0,81 - 1,05; p = 0,22)]. Có bằng chứng về lợi ích của telmisartan hơn so với giả dược ở chỉ tiêu lâm sàng phụ trong việc làm giảm trường hợp tử vong do tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quỵ không gây tử vong [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00; p = 0,048)]. Không có bằng chứng cho lợi ích về tỷ lệ tử vong do tim mạch (tỷ lệ nguy hại HR 1,03; 95% CI 0,85 - 1,24).

Ho và phù mạch ít được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng telmisartan hơn so với nhóm sử dụng ramipril tuy nhiên hạ huyết áp lại được báo cáo thường xuyên hơn.

Sự kết hợp telmisartan và ramipril không làm tăng lợi ích hơn so với sử dụng đơn thuần telmisartan và ramipril. Sự kết hợp này làm tăng tỉ lệ tử vong do tim mạch và do tất cả các nguyên nhân. Hơn nữa, có một tỷ lệ cao hơn đáng kể về tăng kali máu, suy thận, hạ huyết áp và ngất trong nhóm sử dụng thuốc kết hợp. Do đó không khuyến cáo sử dụng kết hợp telmisartan và ramipril.

Trong nghiên cứu PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes), ở bệnh nhân trên 50 tuổi, vừa mới bị đột quỵ, tăng tỷ lệ nhiễm trùng huyết ở bệnh nhân sử dụng telmisartan hơn so với giả dược, 0,70% so với 0,49% [RR 1,43 (khoảng tin cậy 95% 1,00 - 2,06)], tỷ lệ nhiễm trùng huyết tử vong tăng lên ở nhóm bệnh nhân sử dụng telmisartan (0,33%) so với giả dược (0,16%) [RR 2,07 (khoảng tin cậy 95% 1,14 - 3,76)]. Tăng tỉ lệ tử vong do nhiễm trùng huyết ở nhóm sử dụng telmisartan cần được nghiên cứu thêm hoặc liên quan tới một cơ chế chưa được biết rõ.

Hai thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng lớn ONTARGET và VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) được tiến hành để đánh giá việc kết hợp thuốc ức chế men chuyển ACE với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

ONTARGET là một nghiên cứu được tiến hành ở những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc mạch máu não, hoặc đái tháo đường type 2 kèm theo bằng chứng về tổn thương nội tạng. VA NEPHRON-D là một nghiên cứu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận do tiểu đường. Những nghiên cứu này cho thấy không có lợi ích về chỉ tiêu lâm sàng với thận và / hoặc tim mạch và tử vong, trong khi đó tỷ lệ kali máu, suy thận, hạ huyết áp và ngất tăng hơn so với nhóm đơn trị liệu. Không nên dùng đồng thời các thuốc ức chế men chuyển ACE với các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II cho bệnh nhân bị bệnh thận do tiểu đường.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) được nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc sử dụng aliskiren cùng với một liệu pháp điều trị chuẩn của thuốc ức chế men chuyển ACE và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường type II và bệnh thận mạn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này đã som chấm dứt do tăng nguy cơ các chỉ số lâm sàng bất lợi. Tử vong do bệnh tim mạch và đột quỵ đều tăng ở nhóm sử dụng aliskiren so với giả dược. Các tác dụng phụ như tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận đều tăng ở nhóm sử dụng aliskiren so với giả dược.

Các nghiên cứu dịch tễ học cũng cho thấy việc điều trị với hydrochlorothiazid kéo dài làm giảm



nguy cơ tử vong do bệnh tim mạch.

Hiệu quả việc kết hợp Telmisartan/HCTZ đến tử vong do bệnh tim mạch là chưa xác định.

#### 4.2. Đặc tính dược động học

Dùng đồng thời hydrochlorothiazid và telmisartan có vẻ không ảnh hưởng đến dược động học của mỗi thành phần thuốc ở người khỏe mạnh.

##### Hấp thu:

Telmisartan: Sau khi uống, nồng độ đỉnh của telmisartan được đạt được trong 0,5-1,5 giờ sau khi dùng thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối của telmisartan 40 mg và 160 mg là 42% và 58%, tương ứng. Thức ăn làm giảm nhẹ sinh khả dụng của telmisartan với việc giảm diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian trong huyết tương (AUC) khoảng 6% với viên nén 40 mg và khoảng 19% sau một liều 160 mg. 3 giờ sau khi dùng thuốc, nồng độ trong huyết tương là tương đương nhau bất kể telmisartan được uống lúc đói hoặc trong bữa ăn. Việc giảm nhẹ AUC không làm giảm hiệu quả điều trị. Dược động học của telmisartan đường uống là không tuyến tính ở liều 20-160 mg với tỷ lệ tăng của nồng độ trong huyết tương ( $C_{max}$  và AUC) lớn hơn tỷ lệ tăng liều. Việc giảm nhẹ AUC không ảnh hưởng nhiều tới hiệu quả điều trị. Telmisartan không tích lũy đáng kể trong huyết tương khi dùng lặp đi lặp lại.

Hydrochlorothiazid: Sau khi uống telmisartan/hydrochlorothiazid, nồng độ đỉnh của hydrochlorothiazid đạt được trong khoảng 1,0-3,0 giờ. Dựa trên bài tiết tích lũy qua thận của hydrochlorothiazid, sinh khả dụng tuyệt đối là khoảng 60%. Hydrochlorothiazid tuân theo dược động học tuyến tính.

Phân bố: Telmisartan gắn kết cao với protein huyết tương (> 99,5%) chủ yếu là albumin và alpha 1-acid glycoprotein. Thể tích phân bố của telmisartan khoảng 500 lít cho thấy tăng gắn kết với mô. Hydrochlorothiazid gắn kết với protein trong huyết tương 68% và thể tích phân bố là 0,83-1,14 l/kg.

Chuyển hóa: Telmisartan được chuyển hóa bằng cách kết hợp để tạo thành một acylglucuronide không có hoạt tính dược lý. Glucuronide của hợp chất là chất chuyển hóa duy nhất đã được xác định ở người. Sau một liều duy nhất telmisartan  $^{14}C$  đánh dấu, glucuronide đại diện cho khoảng 11% phóng xạ đo được trong huyết tương. Các men cytochrome P450 không tham gia vào chuyển hóa của telmisartan. Hydrochlorothiazid không được chuyển hóa ở người.

Thải trừ: Telmisartan: Sau hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc uống telmisartan  $^{14}C$  đánh dấu, hầu hết liều dùng (> 97%) được thải trừ qua phân qua bài tiết ở mật. Chỉ có một lượng nhỏ được tìm thấy trong nước tiểu. Tổng thanh thải huyết tương của telmisartan sau khi uống là > 1.500 ml/phút. Thời gian bán thải là > 20 giờ.

Hydrochlorothiazid được thải trừ gần như hoàn toàn dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Khoảng 60% liều dùng được thải trừ trong vòng 48 giờ. Thanh thải thận khoảng 250-300 ml/phút. Thời gian bán thải của hydrochlorothiazid là 10-15 giờ.

##### Những đối tượng đặc biệt

Người già: Dược động học của telmisartan không khác biệt giữa người già và người trẻ hơn 65 tuổi.

Giới tính: Nồng độ telmisartan trong huyết tương ở phụ nữ thường cao hơn ở nam giới 2-3 lần. Tuy nhiên, trong các thử nghiệm lâm sàng, không ghi nhận gia tăng đáng kể về đáp ứng huyết áp hoặc tỷ lệ tụt huyết áp tư thế ở phụ nữ. Không cần chỉnh liều. Có xu hướng tăng nồng độ hydrochlorothiazid trong huyết tương ở phụ nữ nhiều hơn ở nam giới. Điều này không liên quan đến lâm sàng.

Suy thận: Thải trừ qua thận không góp phần vào độ thanh thải của telmisartan. Dựa trên kinh nghiệm khá ít ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin 30-60 ml/phút, trung bình khoảng 50 ml/phút) không cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Telmisartan không được thải trừ bằng cách chạy thận nhân tạo. Ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, tỷ lệ thải trừ hydrochlorothiazid giảm. Trong một nghiên cứu điển hình ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trung bình 90 ml/phút thời gian bán thải của hydrochlorothiazid tăng. Ở những bệnh nhân chức năng thận không còn, thời gian bán thải là khoảng 34 giờ.



Suy gan: Các nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân suy gan cho thấy sinh khả dụng tuyệt đối tăng lên gần 100%. Thời gian bán thải không đổi ở bệnh nhân suy gan.

## 5. THÔNG TIN THUỐC

### 5.1 Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

### 5.2 Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất

### 5.3 Bảo quản

Không quá 30°C trong bao bì gốc.

### 5.4 Đóng gói

Hộp 2 vỉ x 14 viên nén

6. TIÊU CHUẨN: Nhà sản xuất

## 7. NHÀ SẢN XUẤT

**ACTAVIS LTD.**

*BLB016 Bulebel Industrial Estate,*

*Zejtun ZTN 3000,*

*Malta.*

Sửa đổi ngày 26.06.2018



TU. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG

*Phạm Thị Vân Hạnh*