

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

VIÊN NÉN

Rx **PRUNITIL**

“Để thuốc xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc”

“Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sỹ”

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Telmisartan	Bốn mươi miligam	40,0mg
Hydrochlorothiazid	Mười hai phẩy năm miligam	12,5 mg
Tá dược	vừa đủ	1 viên nén
Natri hydroxyd, Microcrystalline cellulose 101, Croscarmellose sodium, Kollidon CL, Mannitol, Poloxamer 188, màu sunset yellow, Magnesi stearate, Colloidal silicone dioxide		

2. DẠNG BÀO CHẾ:

- Viên nén.
- Mô tả sản phẩm: Viên nén hình thuôn dài, một lớp màu trắng, một lớp màu cam, hai mặt trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH:

- Chỉ định trên bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp nếu chỉ dùng Telmisartan đơn lẻ.
- Điều trị tăng huyết áp vô căn.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

*** Liều dùng:**

Nên dùng thuốc này ở những bệnh nhân huyết áp chưa được kiểm soát hoàn toàn chỉ bằng telmisartan đơn lẻ. Nên điều chỉnh liều của từng thành phần riêng lẻ trước khi chuyển đổi sang dạng phối hợp thuốc liều cố định. Khi thích hợp về mặt lâm sàng, việc chuyển đổi trực tiếp từ đơn trị liệu sang dạng phối hợp thuốc liều cố định có thể được xem xét.

Liều thông thường: 1 viên/ngày ở những bệnh nhân chưa kiểm soát được huyết áp khi dùng telmisartan đơn lẻ.

Suy thận: Do có thành phần hydrochlorothiazid, không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận nặng (độ thanh thải creatinin < 30mL/phút). Kinh nghiệm sử dụng trên bệnh nhân suy thận vừa và nhẹ còn hạn chế. Nên theo dõi định kỳ chức năng thận.

Suy gan: Trên bệnh nhân suy gan vừa và nhẹ, liều lượng không nên vượt quá 1 viên/ngày. Không dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan nặng. Các thuốc nhóm thiazid nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Người cao tuổi: Không cần điều chỉnh liều.

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

*** Cách dùng:**

- Dùng đường uống, có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.
- Viên thuốc được bảo quản trong vỉ nhôm chống ẩm, chỉ được lấy viên thuốc ra khỏi vỉ lúc uống.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.



VIÊN NÉN

Rx PRUNITIL

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn cảm với thành phần hoạt tính thuốc hoặc bất cứ thành phần nào trong tá dược, hoặc với các thuốc dẫn xuất Sulphonamid (Hydrochlorothiazid là một dẫn xuất Sulphonamid).
- Quý hai và ba của thời kỳ thai nghén và thời kỳ cho con bú.
- Những rối loạn gây ứ mật và tắc nghẽn đường mật.
- Suy gan nặng.
- Suy thận nặng (độ thanh thải Creatinin < 30 mL/phút)
- Hạ kali huyết, tăng canxi huyết.
- Không sử dụng đồng thời thuốc với các sản phẩm có chứa Aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ($GFR < 60$ mL/phút/1,73 m²).

6. CẢNH BÁO, THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

- Nếu bệnh nhân vô tình dùng quá nhiều thuốc, có thể gặp các triệu chứng như huyết áp thấp và nhịp tim nhanh. Nhịp tim chậm, chóng mặt, ói mửa, giảm chức năng thận bao gồm suy thận, cũng đã được báo cáo. Vì có Hydrochlorothiazid trong thuốc, huyết áp máu giảm đáng kể, kali trong máu cũng có thể bị giảm, dẫn đến buồn nôn, buồn ngủ và chuột rút và/hoặc nhịp tim bất thường khi sử dụng đồng thời các loại thuốc như digitalis hoặc một số phương pháp điều trị chống loạn nhịp tim.

- Thai kỳ:

Không nên sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (Telmisartan thuộc nhóm thuốc này) trong thai kỳ. Trừ khi cần phải tiếp tục điều trị đối kháng thụ thể Angiotensin II, bệnh nhân có kế hoạch mang thai cần được thay đổi loại thuốc điều trị hạ huyết áp có khả năng sử dụng an toàn hơn trong thai kỳ. Khi bệnh nhân được chẩn đoán mang thai, phải ngưng ngay lập tức việc điều trị bằng thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II, và nếu thích hợp, nên bắt đầu bằng liệu pháp thay thế khác.

- Suy gan:

Trên bệnh nhân bị suy gan vừa và nhẹ, không nên dùng liều quá 40mg Telmisartan và 12,5 mg Hydrochlorothiazid /ngày.

Không nên sử dụng thuốc cho bệnh nhân bị ứ mật, rối loạn/tắc đường mật hoặc suy gan nặng vì Telmisartan phần lớn được đào thải qua mật. Có thể thấy tình trạng giảm đào thải Telmisartan ở những bệnh nhân này. Nên dùng thuốc một cách thận trọng trên bệnh nhân bị suy chức năng gan hoặc bệnh nhân có bệnh gan đang tiến triển, vì những thay đổi nhỏ cân bằng nước và điện giải cũng có thể gây ra hôn mê gan. Hiện nay vẫn chưa có nhiều dữ liệu nghiên cứu lâm sàng về thuốc này trên bệnh nhân bị suy gan.

- Tăng huyết áp do động mạch thận:

Có khả năng 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 trên quả thận duy nhất đang hoạt động được điều trị với các thuốc gây ảnh hưởng đến hệ Renin-Angiotensin-Aldosterone.

- Suy thận và ghép thận:

Không nên dùng thuốc trên bệnh nhân bị suy thận nặng (độ thanh thải Creatinin < 30 mL/phút).

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

Kinh nghiệm với thuốc còn ít trên bệnh nhân bị suy thận nhẹ và vừa, vì thế nên theo dõi định kỳ nồng độ kali, creatinin và axit uric huyết thanh. Chứng tăng Urê huyết liên quan đến thuốc lợi tiểu Thiazide có thể xảy ra trên bệnh nhân suy chức năng thận.

- Hạ huyết áp nội mạch:

VIÊN NÉN
Rx PRUNITIL

Triệu chứng hạ huyết áp, nhất là sau khi dùng liều thuốc lần 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, bị tiêu chảy hoặc nôn mửa. Những tình trạng như vậy nên được khắc phục trước khi cho dùng thuốc này.

Những tình trạng khác gây kích thích hệ Renin-Angiotensin-Aldosterone (ví dụ bệnh nhân bị suy tim tắc nghẽn nặng hoặc có bệnh nhân có nguy cơ bệnh tiềm tàng, bao gồm cả hẹp động mạch thận), việc điều trị bằng các thuốc ảnh hưởng tới hệ Renin-Angiotensin-Aldosterone có liên quan đến tình trạng hạ huyết áp nặng, tăng urê huyết, thiếu niệu hoặc suy thận nặng (hiếm).

- Phong tỏa kép hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAAS):

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II hoặc Aliskiren làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp tính). Do đó không được sử dụng kết hợp các chất ức chế ACE, thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II hoặc Aliskiren để phong tỏa kép hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAAS). Nếu việc phong tỏa kép là hoàn toàn cần thiết, chỉ nên thực hiện liệu pháp này dưới sự giám sát của chuyên gia và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, các chất điện giải và huyết áp. Các thuốc ức chế ACE và thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II không nên dùng đồng thời ở bệnh nhân bị bệnh thận do tiểu đường.

- Các điều kiện khác đối với sự kích thích hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosterone:

Ở những bệnh nhân bị rối loạn mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosterone (ví dụ bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm hẹp động mạch thận), việc điều trị bằng thuốc có ảnh hưởng đến hệ thống này có liên quan đến tình trạng hạ huyết áp cấp tính, tăng Kali máu, thiếu niệu, hoặc trong vài trường hợp hiếm có thể xảy ra suy thận cấp.

- Tăng Aldosterone nguyên phát:

Bệnh nhân bị tăng Aldosterone nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp có tác dụng ức chế hệ Renin-Angiotensin. Vì thế không khuyến cáo sử dụng Telmisartan trên những bệnh nhân này.

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

Cũng như đối với các thuốc gây giãn mạch khác, việc chỉ định thuốc này cần rất thận trọng đối với bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ và van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại gây tắc nghẽn.

- Các tác dụng chuyển hóa và nội tiết:

Liệu pháp Thiazid có thể làm giảm dung nạp Glucose. Trên những bệnh nhân bị đái tháo đường, có thể phải điều chỉnh liều Insulin hoặc các thuốc hạ đường huyết đường uống. Tình trạng đái tháo đường tiềm ẩn có thể trở thành bệnh đái tháo đường trong quá trình điều trị bằng thuốc thuộc nhóm Thiazid.

Tình trạng tăng cholesterol và triglyceride trong máu có liên quan đến liệu pháp lợi tiểu thiazid, tuy nhiên với liều 12,5mg Hydrochlorothiazid chứa trong thuốc, hầu như chưa có tác dụng như vậy được báo cáo.

Tăng urê huyết có thể xảy ra hoặc bệnh Gout có thể xuất hiện trên một vài bệnh nhân dùng liệu pháp thiazid.

- Mất cân bằng điện giải:

Đối với bất kỳ bệnh nhân nào dùng liệu pháp Thiazid, 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 thiazid, kể cả hydrochlorothiazid, có thể gây mất cân bằng nước và chất điện giải (hạ kali huyết, hạ natri huyết, và nhiễm kiềm do hạ clo trong máu). Những dấu hiệu cảnh báo mất cân bằng nước và chất điện giải là khô miệng, khát, yếu, ngù lịm, buồn ngủ, bồn chồn, đau hoặc

VIÊN NÉN

Rx **PRUNITIL**

co cứng cơ, nhược cơ, hạ huyết áp, thiếu niệu, nhịp tim nhanh và những rối loạn đường tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn mửa.

- **Hạ Kali trong máu:**

Mặc dù tình trạng hạ kali trong máu có thể xuất hiện khi dùng các thuốc lợi niệu thiazid, việc điều trị đồng thời với Telmisartan có thể làm giảm khả năng hạ kali máu do thuốc lợi tiểu. Nguy cơ hạ kali máu sẽ cao nhất trên bệnh nhân xơ gan, trên bệnh nhân đã từng bị rối loạn bài niệu, trên bệnh nhân không nhận đủ các chất điện giải qua đường uống, và trên bệnh nhân điều trị đồng thời với Corticosteroid hoặc ACTH.

- **Tăng Kali trong máu:**

Ngược lại, do tác dụng đối kháng với thụ thể Angiotensin II (AT1) của Telmisartan trong thuốc, có thể xảy ra tình trạng tăng kali máu. Mặc dù tình trạng tăng kali máu đáng kể về mặt lâm sàng chưa được ghi nhận với thuốc, các yếu tố nguy cơ đối với việc phát triển tình trạng tăng kali máu bao gồm suy thận và/hoặc suy tim và đái tháo đường. Thuốc lợi tiểu giữ lại kali, chất bổ sung kali hoặc chất thay thế muối chứa kali nên được phối hợp một cách thận trọng với thuốc này.

- **Hạ Natri trong máu và Nhiễm kiềm hạ Clorua trong máu:**

Không có bằng chứng nào cho thấy thuốc làm giảm hoặc phòng chống tình trạng hạ Natri trong máu do thuốc lợi tiểu. Sự thiếu hụt Clorua thường nhẹ và không cần điều trị.

- **Tăng Canxi trong máu:**

Các Thiazid có thể làm giảm đào thải Canxi qua đường tiểu và gây tăng nhẹ và tạm thời Canxi trong máu trong điều kiện không có rối loạn chuyển hóa Canxi nào khác. Tăng Canxi máu đáng kể có thể là bằng chứng của chứng cường tuyến cận giáp. Các Thiazid nên được ngừng sử dụng trước khi tiến hành các xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.

- **Hạ Magnesi trong máu:**

Các Thiazid làm tăng đào thải Magnesi qua đường tiểu, có thể dẫn đến hạ Magnesi trong máu.

- **Các khác biệt về chủng tộc**

Tương tự các thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II khác, Telmisartan dường như kém hiệu quả trong việc làm hạ huyết áp ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân không da đen, có thể do tỷ lệ đáp ứng của Renin thấp trong những người da đen bị tăng huyết áp.

- **Cận thị cấp và Tăng nhãn áp góc đóng**

Hydrochlorothiazid, là thuốc thuộc nhóm sulfonamid, có thể gây ra phản ứng riêng, dẫn đến tình trạng cận thị cấp tính thoáng qua và bệnh tăng nhãn áp góc đóng. Các triệu chứng bao gồm khởi phát tình trạng giảm thị lực cấp tính hoặc đau mắt và tình trạng này thường xảy ra trong vòng vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng Telmisartan và Hydrochlorothiazid. Bệnh tăng nhãn áp góc đóng không điều trị có thể dẫn đến tình trạng mất thị lực vĩnh viễn. Điều trị chính là ngưng Hydrochlorothiazid càng nhanh càng tốt. Có thể cần xem xét các phương pháp điều trị y khoa hoặc phẫu thuật kịp thời nếu áp lực nội nhãn vẫn không kiểm soát được. Các yếu tố nguy cơ phát triển bệnh tăng nhãn áp góc đóng cấp tính có thể bao gồm tiền sử dị ứng với Sulphonamid hoặc dị ứng với Penicillin.

- **Toàn thân:**

Những phản ứng với Hydrochlorothiazid 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 hơn hoặc kích hoạt bệnh Lupus ban đỏ hệ thống đã được báo cáo đối với việc dùng các thuốc lợi tiểu Thiazid.

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

- **Tác dụng khác**

VIÊN NÉN

Rx PRUNITIL

Tương tự với các thuốc hạ huyết áp, việc giảm huyết áp quá mức ở những bệnh nhân bị 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.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

❖ Thời kỳ mang thai:

Nghiên cứu tiền lâm sàng với Telmisartan không cho thấy tác dụng gây quái thai trên người nhưng các nghiên cứu trên động vật cho thấy có tác dụng gây độc trên thai. Vì vậy biện pháp thận trọng là không dùng thuốc trong quý đầu của kỳ thai nghén. Cần tiến hành liệu pháp thay thế thích hợp trước khi dự định có thai.

Điều trị với thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II trong quý hai và quý ba thai kỳ sẽ gây độc cho người (giảm chức năng thận, thiếu nước ối, chậm phát triển xương sọ) và ngộ độc sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu), thậm chí gây chết đối với thai đang phát triển; vì vậy không dùng Telmisartan trong quý hai và ba thời kỳ thai nghén. Nếu việc tiếp xúc với thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II đã xảy ra từ quý hai của thai kỳ, nên kiểm tra bằng siêu âm chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II nên được quan sát chặt chẽ tình trạng hạ huyết áp.

Nếu phát hiện bệnh nhân có thai trong khi điều trị, cần ngừng ngay việc sử dụng Telmisartan.

Kinh nghiệm lâm sàng vẫn còn hạn chế đối với Hydrochlorothiazid trong giai đoạn mang thai, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Các nghiên cứu trên động vật vẫn chưa có đủ số liệu. Các thiazid, kể cả Hydrochlorothiazid đi qua được hàng rào nhau thai và xuất hiện trong máu dây rốn. Chúng có thể gây rối loạn điện giải của thai và các phản ứng khác giống như ở người lớn.

Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của Hydrochlorothiazid, sử dụng trong quý hai và quý ba của thai kỳ có thể ảnh hưởng đến sự tưới máu qua nhau thai và có thể gây ra các hiệu ứng thai nhi và sơ sinh như vàng da, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu. Các trường hợp giảm tiểu cầu sơ sinh, vàng da thai nhi hoặc sơ sinh đã được báo cáo đối với việc điều trị bằng thiazid trong thời kỳ thai nghén.

Không nên sử dụng Hydrochlorothiazid đối với tình trạng phù thai, tăng huyết áp thai kỳ hoặc tiền sản giật vì Hydrochlorothiazid gây ra nguy cơ giảm huyết tương và giảm tưới máu qua nhau thai mà không có tác dụng có lợi nào cho quá trình chữa bệnh.

Không nên sử dụng Hydrochlorothiazid đối với tình trạng tăng huyết áp ở phụ nữ mang thai ngoại trừ trong trường hợp không sử dụng được cách điều trị nào khác.

❖ Thời kỳ cho con bú:

Không được chỉ định Telmisartan cho bệnh nhân trong thời kỳ nuôi con bú, đặc biệt là khi nuôi con sơ sinh hoặc sinh non vì không rõ thuốc có bài tiết ra sữa mẹ hay không. Thiazid ở liều cao gây ra tác dụng bài niệu mạnh có thể ức chế quá trình sản xuất sữa.

Hydrochlorothiazid được bài tiết qua sữa mẹ với lượng nhỏ. Không nên sử dụng Hydrochlorothiazid trong thời gian cho con bú. Nếu cần phải sử dụng Hydrochlorothiazid cho bệnh nhân trong thời gian cho con bú, nên dùng liều càng thấp càng tốt.

❖ Khả năng sinh sản

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không thấy ảnh hưởng của Telmisartan và Hydrochlorothiazid đối với khả năng sinh sản của phái nam và phái nữ, tuy nhiên tình trạng bất lực có xảy ra, mặc dù không phổ biến.

VIÊN NÉN

Rx **PRUNITIL**

8. ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Thuốc có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Chóng mặt hoặc buồn ngủ đôi khi có thể xảy ra khi dùng thuốc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

❖ **Tương tác với thuốc khác:**

- **Lithi:** Tình trạng nồng độ tăng có thể phục hồi của lithi và độc tính của lithi trong huyết thanh đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithi với các thuốc ức chế men chuyển Angiotensin. Rất hiếm trường hợp cũng được báo cáo đối với các thuốc kháng thụ thể Angiotensin II (kể cả thuốc ở dạng phối hợp Telmisartan và Hydrochlorothiazid). Hơn nữa, tốc độ thanh thải qua thận của lithi cũng bị giảm do các thuốc thuộc nhóm thiazid, do đó nguy cơ độc tính với lithi có thể tăng khi dùng thuốc. Lithi và nên được dùng đồng thời dưới sự giám sát về y tế và cần theo dõi nồng độ lithi huyết thanh trong quá trình dùng đồng thời với thuốc này.

- **Các thuốc có liên quan đến tình trạng thải trừ Kali và làm giảm Kali trong máu:** Tác dụng thải trừ kali của Hydrochlorothiazid được làm giảm đi do tác dụng giữ kali của telmisartan. Tuy nhiên, tác dụng này của Hydrochlorothiazid đối với kali huyết thanh có thể trở nên tiềm tàng do các thuốc khác liên quan đến tình trạng thải trừ kali và hạ kali huyết (ví dụ thuốc lợi tiểu gây thải kali qua đường tiểu, thuốc nhuận tràng, các Corticoid, ACTH, Amphotericin, Carbenoxolone, Natri Penicillin G, Axit Salicylic và các dẫn xuất). Nếu những thuốc này được kê đơn cùng với thuốc, cần theo dõi nồng độ kali huyết tương của bệnh nhân.

- **Các thuốc có liên quan đến tình trạng giữ Kali và làm tăng Kali trong máu:**

Ngược lại, dựa trên kinh nghiệm dùng các loại thuốc có tác dụng ức chế hệ Renin-Angiotensin, việc dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, các chất bổ sung kali, Cyclosporin, các muối chứa kali hoặc các thuốc khác có tác dụng làm tăng kali huyết thanh (ví dụ Natri Hepatin) có thể làm tăng kali huyết thanh và do đó không nên phối hợp sử dụng thuốc với các thuốc nói trên.

- **Các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn cân bằng Kali huyết thanh:**

Cần theo dõi định kỳ kali trong máu và đo điện tâm đồ của bệnh nhân khi phối hợp thuốc với các thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn cân bằng kali huyết thanh, ví dụ Digitalis Glycosid, các chất chống loạn nhịp và các thuốc được biết là có khả năng gây ra tình trạng xoắn đỉnh (torsades de pointes).

○ Các thuốc chống loạn nhịp (ví dụ Quinidine, Hydroquinidine, Disopyramide).

○ Các thuốc chống loạn nhịp nhóm III (ví dụ Amiodarone, Sotalol, Dofetilide, Ibutilide).

○ Một số thuốc an thần kinh (ví dụ Thioridazine, Chlorpromazine, Levomepromazine, Trifluoperazine, Cyamemazine, Sulpiride, Sultopride, Amisulpride, Tiapride, Pimozide, Haloperidol, Droperidol).

○ Các thuốc khác như Bepiridil, Cisapride, Diphemanil, Erythromycin IV, Halofantrin, Mizolastin, Pentamidine, Sparfloxacin, Terfenadine, Vincamine IV.

- **Các Digitalis Glycosid:** làm hạ kali và magesi trong máu tạo điều kiện thuận lợi cho xuất hiện loạn nhịp tim do Digitalis;

- **Digoxin:** Khi phối hợp Telmisartan với Digoxin, nồng độ đỉnh trung bình của Digoxin trong máu tăng 49% và nồng độ đáy là 20 %, do đó cần kiểm tra nồng độ Digoxin trong máu để duy trì nồng độ Digoxin trong khoảng nồng độ trị liệu trong những thời điểm bắt đầu sử dụng, thay đổi liều và khi ngưng dùng Telmisartan.

- **Các thuốc chống tăng huyết áp khác:**

Telmisartan có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc chống tăng huyết áp khác. Việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế ACE, thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II hoặc

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

VIÊN NÉN

Rx PRUNITIL

Aliskiren làm tăng nguy cơ tụt huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp tính).

- **Metformin:** có nguy cơ gây nhiễm axit lactic khi dùng đồng thời với Hydrochlorothiazid. Cần thận trọng khi dùng phối hợp thuốc với Metformin.

- **Các loại nhựa Cholestyramine và Colestipol:** Sự hấp thụ Hydrochlorothiazid có thể bị giảm khi có mặt các loại nhựa trao đổi ion.

- **Các thuốc chống viêm non-steroid (NSAID):** dùng các thuốc chống viêm non-steroid (ví dụ Axit acetylsalicylic khi dùng theo liều chống viêm, các chất ức chế COX-2 và các thuốc chống viêm non-steroid không chọn lọc) có thể làm giảm các tác dụng lợi tiểu, bài tiết natri niệu và chống tăng huyết áp của các thuốc lợi tiểu Thiazid, kể cả hydrochlorothiazid trên một số bệnh nhân.

Đối với bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (ví dụ: bệnh nhân bị mất nước hoặc bệnh nhân cao tuổi bị suy chức năng thận), sử dụng phối hợp các thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II và các tác nhân ức chế enzym Cyclo-Oxygenase còn có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp, nhưng tác dụng này có thể đảo ngược. Do đó nên thận trọng khi phối hợp, đặc biệt là ở người già. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và cần cân nhắc việc theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Trong một nghiên cứu, Telmisartan và Ramipril được sử dụng phối hợp đã làm AUC₀₋₂₄ và C_{max} của Ramipril và Ramiprilat tăng lên gấp 2,5 lần, nhưng liên quan về mặt lâm sàng của quan sát này vẫn chưa được phát hiện.

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

- **Rượu, các barbiturate, hoặc các thuốc ngủ:** khả năng gây hạ huyết áp tư thế đứng có thể xảy ra.

- **Các thuốc chống đái đường (các thuốc uống và Insulin):** việc điều chỉnh liều thuốc chống đái đường có thể được yêu cầu

- **Các Amine làm tăng huyết áp (ví dụ Noradrenaline):** tác dụng làm tăng huyết áp của các amine có thể bị giảm, nhưng chưa đủ để loại trừ công dụng của chúng

- **Các thuốc giãn cơ xương không khử cực (ví dụ Tubocurarine):** tác dụng của các thuốc này có thể được tăng cường bởi Hydrochlorothiazid

- **Thuốc điều trị bệnh Gout:** việc điều chỉnh liều các thuốc làm hạ axit uric có thể cần thiết vì Hydrochlorothiazid có thể làm tăng nồng độ axit uric huyết thanh. Tăng liều probenecid hoặc sulfinpyraron có thể cần thiết. Dùng đồng thời thuốc thiazide có thể làm tăng nguy cơ các phản ứng dị ứng với allopurinol

- **Các muối Canxi:** các thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm tăng nồng độ canxi huyết thanh do bị giảm đào thải. Cần điều chỉnh liều canxi cho thích hợp khi sử dụng các thuốc bổ sung canxi hoặc các thuốc giúp lưu giữ canxi (ví dụ liệu pháp Vitamin D).

- **Các thuốc chặn Beta và Diazoxid:** Tác dụng tăng đường huyết của các thuốc chặn Beta và Diazoxid bị tăng lên bởi các thuốc Thiazid.

- **Các thuốc kháng cholinergic (ví dụ Atropine, Biperiden):** có thể làm tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu thiazid bằng cách làm giảm khả năng vận động của dạ dày và hệ đường ruột.

- **Amantadine:** Thiazide có thể làm tăng nguy cơ gây ra tác dụng phụ do Amantadine gây ra.

Các tương tác khác: Tác dụng tăng đường huyết của các thuốc chặn beta và diazoxide có thể tăng bởi các thuốc thiazid. Các thuốc kháng cholinergic (ví dụ Atropine, Biperiden) có thể làm tăng sinh khả dụng của các thuốc lợi tiểu thiazid do làm tăng vận động dạ dày ruột và làm rỗng dạ dày. Các thuốc thuộc nhóm thiazid có thể làm giảm bài tiết qua đường thận của các

VIÊN NÉN

Rx **PRUNITIL**

thuốc gây độc tế bào (ví dụ Cyclophosphamide, Methotrexate) và tăng tác dụng gây suy tủy của những thuốc này.
Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Phản ứng không mong muốn thường gặp nhất là chóng mặt. Phù mạch nghiêm trọng có thể xảy ra nhưng rất hiếm ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$). Tỷ lệ chung của các phản ứng không mong muốn được báo cáo với thuốc có thể so sánh với trường hợp dùng riêng Telmisartan trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với 1.471 bệnh nhân ngẫu nhiên sử dụng Telmisartan cùng với Hydrochlorothiazid hoặc chỉ dùng Telmisartan. Liều lượng và mối quan hệ với các phản ứng không mong muốn đã không được thiết lập và kết quả cho thấy liều dùng không có tương quan với giới tính, tuổi tác hoặc chủng tộc của bệnh nhân.

Các tác dụng phụ được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với Telmisartan phối hợp Hydrochlorothiazid được nêu ra dưới đây theo hệ thống các cơ quan. Các phản ứng phụ không được thấy trong các thử nghiệm lâm sàng với Telmisartan phối hợp Hydrochlorothiazid nhưng có thể gặp trong quá trình điều trị bằng thuốc dựa trên kinh nghiệm với việc dùng Telmisartan hoặc Hydrochlorothiazid đơn lẻ được bao gồm và ghi nhận theo cách sau đây:

- Được dự tính theo kinh nghiệm dùng Telmisartan đơn trị liệu
- Được dự tính theo kinh nghiệm dùng Hydrochlorothiazid đơn trị liệu.

Tần suất các tác dụng không mong muốn được báo cáo được phân loại như sau:

Rất phổ biến, $ADR \geq 1/10$; phổ biến, $1/100 \leq ADR < 1/10$; không phổ biến, $1/1000 \leq ADR < 1/100$; hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$; rất hiếm gặp, $ADR < 1/10000$, Không xác định (không thể ước lượng trên các dữ liệu lâm sàng)

	Rất phổ biến ($ADR \geq 1/10$)	Phổ biến ($1/100 \leq ADR < 1/10$)	Không phổ biến ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)	Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)	Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$)	Không xác định
Nhiễm trùng				Viêm phế quản, Viêm họng, Viêm xoang		
Rối loạn hệ thống miễn dịch				Dạng cấp tính hoặc kích hoạt Lupus ban đỏ hệ thống		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Giảm Kali máu	Tăng Uric máu Giảm Natri máu		
Rối loạn tâm thần			Lo âu	Trầm cảm		
Rối loạn hệ thần kinh		Chóng mặt	Ngất Dị cảm	Mất ngủ Rối loạn giấc ngủ		
Rối loạn thị giác				Rối loạn thị giác, Mắt mờ		
Rối loạn tai và mê đạo tai				Chóng mặt		
Rối loạn tim			Nhịp tim			

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

VIÊN NÉN

Rx **PRUNITIL**

			chậm, Nhịp tim nhanch, Loạn nhịp tim			
Rối loạn mạch máu			Hạ huyết áp, Hạ huyết áp thể đứng. Viêm mạch hoại tử.			
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			Khó thở	Suy hô hấp (bao gồm viêm phổi và phù phổi)		
Rối loạn dạ dày-ruột			Tiêu chảy, Khô miệng, Đầy hơi	Đau bụng, Táo bón, Khó tiêu, Nôn, Viêm dạ dày		
Rối loạn hệ gan - mật				Chức năng gan bất thường/rối loạn gan		
Rối loạn Da và Mô dưới da				Phù mạch (cũng thể gây tử vong), Ban đỏ, Ngứa, Phát ban, Tăng tiết mồ hôi, Nổi mề đay.		
Rối loạn xương, mô liên kết, hệ cơ - xương			Đau lưng, Cơ thắt cơ, Đau cơ	Đau khớp, Đau cơ, Đau chân tay		
Rối loạn hệ sinh dục			Bất lực.			
Rối loạn chung và vị trí đường dùng			Đau ngực	Bệnh giống như cúm, đau		
Điều tra			Axit uric máu tăng lên	Creatinin máu tăng, Creatine Phosphokinase (CPK) trong máu tăng, Men gan tăng		

Thông tin bổ sung về các thành phần riêng lẻ

Các phản ứng không mong muốn đã được báo cáo đối với một trong các thành phần riêng lẻ có thể là phản ứng không mong muốn tiềm ẩn của thuốc, ngay cả khi không được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng của thuốc này.

Telmisartan

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

VIÊN NÉN

Rx **PRUNITIL**

Các phản ứng không mong muốn xảy ra với tần suất tương tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược hoặc bằng Telmisartan. Tổng tỷ lệ phản ứng không mong muốn được báo cáo đối với Telmisartan (41,4%) có thể so sánh với giả dược (43,9%) trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược. Các phản ứng không mong muốn sau đây được liệt kê dưới đây đã được tích lũy từ tất cả các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân được điều trị bằng Telmisartan trong bệnh nhân tăng huyết áp hoặc ở những bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên có nguy cơ cao đối với các biến cố tim mạch.

Cách xử trí các tác dụng không mong muốn:

	Rất phổ biến (ADR ≥ 1/10)	Phổ biến (1/100 ≤ ADR < 1/10)	Không phổ biến (1/1000 ≤ ADR < 1/100)	Hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000)	Rất hiếm gặp (ADR < 1/10000)	Không xác định
Nhiễm trùng			Nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiết niệu bao gồm viêm bàng quang	Nhiễm trùng bao gồm kết cục tử vong		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Thiếu máu	Tăng bạch cầu ái toan, Giảm tiểu cầu		
Rối loạn hệ miễn dịch				Quá mẫn, Phản ứng phản vệ		
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Tăng Kali máu	Hạ đường huyết (ở bệnh nhân tiểu đường)		
Rối loạn tim mạch			Nhịp tim chậm,			
Rối loạn hệ thần kinh				Buồn rầu		
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			Ho		Bệnh phổi kẽ	
Rối loạn tiêu hóa				Khó chịu ở dạ dày.		

***Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

11. QUÁ LIỀU, CÁCH XỬ TRÍ:

Các biểu hiện chính:

Các dữ liệu về tình trạng quá liều ở người còn hạn chế.

Các biểu hiện thường thấy khi dùng quá liều Telmisartan: giảm huyết áp, chóng mặt, tim đập chậm (do kích thích phó giao cảm). Cách xử lý: điều trị triệu chứng và hỗ trợ.

Biểu hiện chủ yếu khi dùng quá liều Hydrochlorothiazid gồm: rối loạn nước và điện giải do bài niệu nhiều. Nếu đang

Dùng Digitalis, tình trạng giảm kali huyết làm tăng loạn nhịp tim.

Cách xử lý:

Gây nôn và/hoặc rửa dạ dày khi mới dùng thuốc, có thể dùng than hoạt khi bị quá liều.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

VIÊN NÉN

Rx PRUNITIL

Chống kiềm hóa máu: dùng amoni clorua trừ khi người bệnh mắc bệnh gan.

Bù lại nhanh chóng số lượng nước và các chất điện giải đã mất. Có thể thẩm tách phúc mạc để điều chỉnh cân bằng nước và các chất điện giải. Trong trường hợp hạ huyết áp mà không đáp ứng với những can thiệp trên, dùng Norepinephrin 4 mg/lít tiêm truyền tĩnh mạch chậm hoặc Dopamin với liều ban đầu 5µg/kg/phút.

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

12. THÔNG TIN VỀ DƯỢC LÝ, LÂM SÀNG

a. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý:

Tác nhân tác động lên hệ Renin-Angiotensin; thuốc đối kháng Angiotensin II và thuốc lợi tiểu.

Mã ATC: C09DA07

Thuốc là sự kết hợp của Telmisartan – chất đối kháng thụ thể angiotensin II và Hydrochlorothiazid - thuốc lợi tiểu Thiazid. Sự kết hợp của hai thành phần này có tác dụng chống tăng huyết áp, giảm huyết áp ở mức độ lớn hơn so với khi chỉ sử dụng một trong hai thành phần. Khi dùng thuốc một lần mỗi ngày sẽ tạo ra hiệu quả giảm huyết áp tốt trong phạm vi liều điều trị.

Cơ chế tác dụng

Telmisartan

Là một chất đối kháng đặc hiệu của thụ thể Angiotensin II (týp AT1) ở cơ trơn thành mạch và tuyến thượng thận.

Angiotensin II là chất gây co mạch, kích thích vỏ thượng thận tổng hợp và giải phóng Aldosterol, kích thích tim, làm giải phóng và bài tiết natri, tăng bài tiết kali ở thận.

Telmisartan ngăn cản Angiotensin II vào thụ thể AT1 ở cơ trơn mạch máu và tuyến thượng thận, gây giãn mạch và giảm tác dụng của Aldosterone. Telmisartan có ái lực mạnh với AT1. Được sử dụng rộng rãi để tăng huyết áp, không gây ho khan dai dẳng.

Không giống như các thuốc ức chế enzyme chuyển Angiotensin – là nhóm thuốc được dùng rộng rãi để điều trị tăng huyết áp, các chất đối kháng thụ thể Angiotensin II kể cả Telmisartan, không ức chế Bradykinin, do đó không gây ho khan dai dẳng - một tác dụng không mong muốn thường gặp khi điều trị bằng các thuốc ức chế ACE. Vì vậy các chất đối kháng thụ thể Angiotensin II kể cả Telmisartan được dùng cho những người phải ngừng sử dụng thuốc ức chế ACE vì ho dai dẳng.

Một liều 80 mg Telmisartan dùng cho người tình nguyện khỏe mạnh gần như hoàn toàn ức chế Angiotensin II làm tăng huyết áp. Hiệu quả ức chế được duy trì trong 24 giờ và vẫn có thể đo được tới 48 giờ.

Khi ngừng điều trị Telmisartan đột ngột, huyết áp trở lại dần dần trong vài ngày như khi chưa điều trị, nhưng không có hiện tượng tăng mạnh trở lại.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid là thuốc lợi tiểu nhóm Thiazid, làm tăng bài tiết Natri clorua và nước kèm theo do cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorua ở ống lượn xa. Các tác dụng lợi tiểu của Hydrochlorothiazid làm giảm khối lượng huyết tương, làm tăng hoạt động Renin huyết tương, làm tăng tiết Aldosterone, làm tăng quá trình thải Kali và Magnesi trong nước tiểu, còn Canxi thì giảm, do đó làm giảm Kali huyết thanh. Có lẽ thông qua sự phong tỏa hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosterone, việc sử dụng kết hợp Telmisartan có xu hướng làm đảo ngược quá trình mất Kali có liên quan đến các thuốc lợi tiểu này. Với Hydrochlorothiazid, quá trình lợi tiểu bắt đầu trong 2 giờ, có tác dụng lớn nhất sau khoảng 4 giờ và kéo dài khoảng 6-12 giờ.

VIÊN NÉN

Rx **PRUNITIL**

Hydrochlorothiazid cũng làm giảm hoạt tính enzym Carbonic Anhydrase nên làm tăng bài tiết Bicarbonate nhưng tác dụng này thường nhỏ so với tác dụng bài tiết ion Clorua Cl^- và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu.

Hydrochlorothiazid có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến bài tiết Natri. Sau đó trong quá trình dùng thuốc, tác dụng giảm huyết áp, tác dụng hạ huyết áp tùy thuộc vào sự giảm sức cản ngoại vi, thông qua sự thích nghi dần của các mạch máu trước tình trạng giảm nồng độ ion Natri. Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của Hydrochlorothiazid thể hiện chậm sau 1-2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh sẽ thấy ngay sau vài giờ. Hydrochlorothiazid làm tăng tác dụng của thuốc hạ huyết áp khác.

b. Đặc tính dược động học:

Phối hợp Telmisartan và Hydrochlorothiazid không gây ra ảnh hưởng nào lên tính chất dược động học của từng chất.

• **Hấp thu:**

Telmisartan:

Telmisartan được hấp thu nhanh qua đường tiêu hóa. Sau khi uống, nồng độ thuốc cao nhất trong huyết tương đạt sau 0,5 – 1 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống khoảng 42% sau khi uống liều 40 mg. Sự có mặt của thức ăn làm giảm nhẹ sinh khả dụng của Telmisartan (uống liều 40 mg làm khu vực dưới đường cong AUC giảm 6% nhưng không làm giảm hiệu lực điều trị). Sau khi uống 3 giờ, nồng độ thuốc trong máu sẽ như nhau dù sử dụng thuốc khi đói hoặc dùng chung với thức ăn. Telmisartan không tích lũy đáng kể trong máu dù sử dụng liều lặp lại.

Hydrochlorothiazid

Sau khi uống, Hydrochlorothiazid được hấp thu tương đối nhanh, khoảng 1 – 3 giờ sau khi uống và sinh khả dụng tuyệt đối đạt 60% liều sử dụng, tuy nhiên tỷ lệ này có thể giảm ở người suy tim.

• **Phân bố:**

Telmisartan:

Hơn 99% Telmisartan gắn vào protein huyết tương, chủ yếu vào Albulmin và α_1 -Glucoprotein. Sự gắn vào protein là hằng định, không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi liều. Thể tích phân bố khoảng 500 lít.

Hydrochlorothiazid:

68% Hydrochlorothiazid gắn vào protein huyết tương, Thể tích phân bố khoảng 0.83-1.14 L/kg. Hydrochlorothiazid tích lũy trong hồng cầu, đi qua hàng rào nhau thai, phân bố và đạt nồng độ cao trong thai nhi.

• **Chuyển hóa:**

Telmisartan:

Được chuyển hóa thành dạng liên hợp Acylglucuronid không hoạt tính, chỉ có trong huyết tương và nước tiểu của người. Các isoenzym của Cytocrom P450 không ảnh hưởng lên quá trình chuyển hóa của Telmisartan.

Hydrochlorothiazid

Không bị chuyển hóa trong cơ thể người.

• **Thải trừ:**

Telmisartan:

Khoảng 97% lượng Telmisartan được thải trừ dưới dạng không đổi theo đường mật vào phân, chỉ có một lượng rất ít (dưới 1%) được thải qua nước tiểu. Thời gian bán thải của Telmisartan dài hơn 20 giờ. Độ thanh thải qua thận khi dùng đường uống hơn 1500 mL/phút.

Hydrochlorothiazid:

VIÊN NÉN

Rx **PRUNITIL**

Thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận phần lớn dưới dạng không chuyển hóa. Khoảng 60 % liều uống được thải trong vòng 48 giờ. Độ thanh thải qua thận khi dùng đường uống khoảng 250 – 300 mL/phút. Thời gian bán thải khoảng 10 – 15 giờ, có thể kéo dài trong trường hợp suy thận nên cần điều chỉnh liều dùng.

• **Tính tuyến tính về dược động học:**

Telmisartan:

Telmisartan không thể hiện tính tuyến tính giữa nồng độ trong máu và thay đổi liều dùng, khi tăng liều, nồng độ trong máu sẽ tăng nhiều hơn.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid thể hiện tính tuyến tính giữa nồng độ trong máu và thay đổi liều dùng.

• **Giới tính:**

Telmisartan:

Nồng độ trong máu của Telmisartan ở phái nữ cao hơn 2-3 lần so với phái nam, tuy vậy huyết áp ở phái nữ không bị ảnh hưởng, do đó không cần thay đổi liều ở phái nữ.

Hydrochlorothiazid:

Nồng độ trong máu của Hydrochlorothiazid ở phái nữ cao hơn so với phái nam, tuy vậy các đáp ứng lâm sàng ở phái nữ không thay đổi.

• **Suy thận**

Telmisartan:

Thải trừ qua thận không góp phần vào việc thải trừ Telmisartan. Dựa trên kinh nghiệm còn ít trên các bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến trung bình (độ thanh thải Creatinin 30-60 mL/phút, trung bình khoảng 50 mL/phút) không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị giảm chức năng thận. Telmisartan không được loại bỏ khỏi máu bằng cách chạy thận nhân tạo.

Hydrochlorothiazid:

Ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, tốc độ thải trừ Hydrochlorothiazid bị suy giảm. Trong một nghiên cứu điển hình ở những bệnh nhân có độ thanh thải Creatinin trung bình là 90 mL/phút, thời gian bán thải của Hydrochlorothiazid được tăng lên.

13. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 03 vỉ x 10 viên nén, Hộp 10 vỉ x 10 viên nén, Hộp 20 vỉ x 10 viên nén
Chai 100 viên nén, Chai 200 viên nén, Chai 500 viên nén.

14. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Dưới 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC: Tiêu chuẩn USP 41.

15. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM KHÁNH HÒA

Địa chỉ: Đường 2/4, Khóm Đông Bắc, phường Vĩnh Hòa, thành phố Nha Trang, tỉnh Khánh Hòa

Nha Trang, ngày 18 tháng 03 năm 2021

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM KHÁNH HÒA



DS. Lê Nhuận

