Rx Thuốc kê đơn

# MIBETEL HCT

Viên nén

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

## THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

- **Thành phần dược chất:** Telmisartan 40 mg, hydroclorothiazid 12,5 mg.
- **Thành phần tá dược:** Manitol, meglumin, natri hydroxyd, silic dioxyd keo khan, magnesi stearat, lactose monohydrat, povidon K30, natri starch glycolat, oxyd sắt đỏ, oxyd sắt vàng.

## DẠNG BÀO CHẾ

- Viên nén.
- Viên nén hình oval, có hai lớp, một lớp màu cam nhạt và một lớp màu trắng, hai mặt lồi, trơn, cạnh và thành viên lành lặn.

## CHỈ ĐỊNH

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

Dạng thuốc phối hợp liều cố định Mibetel HCT (40 mg telmisartan/12,5 mg hydroclorothiazid) được chỉ định cho bệnh nhân không hoàn toàn kiểm soát được huyết áp nếu chỉ dùng telmisartan đơn trị.

## LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

**Liều dùng**

- 1 viên/lần/ngày.
- Cần điều chỉnh liều từng thành phần trước khi chuyển sang dạng viên kết hợp. Khi thích hợp về lâm sàng, có thể xem xét chuyển trực tiếp từ chế độ đơn trị liệu sang liệu pháp kết hợp.

**Liều lượng ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:**

- *Bệnh nhân suy thận:* Định kỳ theo dõi chức năng thận.
- *Bệnh nhân suy gan:*
  + Nhẹ đến trung bình: Liều tối đa là 1 viên/lần/ngày.
  + Nặng: Chống chỉ định.
- *Bệnh nhân cao tuổi:* Không cần điều chỉnh liều.
- *Trẻ em:* Hiệu quả và an toàn của Mibetel HCT ở trẻ em (< 18 tuổi) chưa được thiết lập.

**Cách dùng**

- Dùng đường uống, 1 lần/ngày, không phụ thuộc vào bữa ăn.
- Trường hợp quên dùng thuốc:
  + Nếu bệnh nhân quên dùng thuốc, uống ngay sau khi nhớ ra. Sau đó tiếp tục uống liều tiếp theo như thường lệ.
  + Nếu bệnh nhân quên uống thuốc 1 ngày, dùng liều như bình thường vào ngày tiếp theo.
  + Không uống liều gấp đôi để bù cho liều đã quên.
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

## CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với telmisartan, hydroclorothiazid hay với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Quá mẫn cảm với các dẫn chất sulfonamid.
- Phụ nữ mang thai 3 tháng giữa và 3 tháng cuối.
- Ứ mật, tắc mật.
- Suy gan nặng, suy thận nặng (CrCl < 30 ml/phút).
- Hạ kali huyết, tăng calci huyết kháng trị.
- Dùng chung với thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hay suy thận (GFR < 60 ml/phút/1,73 $m^2$).

## CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

- *Phụ nữ có thai:* Không sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II trong suốt thời kỳ mang thai. Trừ khi việc sử dụng các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II được cân nhắc là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các liệu pháp điều trị tăng huyết áp thay thế có dữ liệu an toàn đã được chứng minh. Khi đã được chẩn đoán có thai, ngưng điều trị với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II ngay lập tức và nếu cần thiết nên sử dụng liệu pháp điều trị thay thế.
- *Suy gan:* Mibetel HCT không nên dùng cho bệnh nhân bị ứ mật, rối loạn tắc nghẽn mật hoặc suy gan nặng vì telmisartan chủ yếu thải trừ qua đường mật. Ngoài ra, dùng Mibetel HCT thận trọng ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan hoặc có bệnh gan tiến triển vì chỉ cần một sự thay đổi nhỏ trong cân bằng dịch và chất điện giải cũng có thể dẫn đến hôn mê gan.
- *Suy thận và ghép thận:* Mibetel HCT không nên dùng cho bệnh nhân suy thận nặng (CrCl < 30 ml/phút). Hiện tại chưa có dữ liệu về việc sử dụng phối hợp telmisartan và hydroclorothiazid ở những bệnh nhân mới ghép thận. Với những bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình, cần định kỳ theo dõi kali huyết, creatinin huyết và acid uric huyết.
- *Tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận:* Bệnh nhân hẹp động mạch thận 1 bên hoặc 2 bên dùng thuốc tác động đến hệ renin – angiotensin – aldosteron (RAA) tăng nguy cơ hạ huyết áp nghiêm trọng và suy giảm chức năng thận.
- *Giảm thể tích nội mạch:* Hạ huyết áp triệu chứng, đặc biệt sau khi dùng liều đầu tiên, có thể xảy ra ở những bệnh nhân mất dịch và/ hoặc natri do sử dụng thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, tiêu chảy và nôn mửa. Những trường hợp này cần được điều trị hoặc xử lý trước khi cho bệnh nhân dùng Mibetel HCT.
- *Ức chế kép hệ renin – angiotensin – aldosteron (RAA):* Dùng chung thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hay aliskiren sẽ làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali huyết và suy giảm chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp. Do đó, ức chế kép hệ RAA do phối hợp 2 thuốc trong các thuốc trên với nhau không được khuyến cáo. Nếu thực sự cần thiết trên lâm sàng, việc phối hợp phải được nhân viên y tế theo dõi chặt chẽ về chức năng thận, nồng độ chất điện giải và huyết áp. Không nên phối hợp 1 thuốc ức chế men chuyển và 1 thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.
- *Các tình trạng hoạt hóa hệ renin – angiotensin – aldosteron khác:* Những bệnh nhân có trương lực mạch và chức năng thận phụ thuộc phần lớn vào hoạt động của hệ renin – angiotensin – aldosteron (bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc có bệnh thận cơ bản, bao gồm hẹp động mạch thận), thì việc điều trị với các thuốc gây ảnh hưởng đến hệ renin – angiotensin – aldosteron có liên quan đến tình trạng hạ huyết áp cấp, tăng ure huyết, thiểu niệu hoặc hiếm khi gây suy thận cấp.
- *Tăng aldosteron nguyên phát:* Những bệnh nhân bị tăng aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp có tác động ức chế hệ RAA. Do đó, việc sử dụng Mibetel HCT ở những bệnh nhân này không được khuyến cáo.
- *Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn:* Cũng giống như với các thuốc gây giãn mạch khác, cần lưu ý đặc biệt đến bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.
- *Các tác động trên chuyển hóa và nội tiết:*
  + Thuốc lợi tiểu thiazid có thể làm giảm sự dung nạp glucose, gây tăng đường huyết, trong khi telmisartan làm tăng nguy cơ hạ đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường. Do đó, ở những bệnh nhân đái tháo đường dùng Mibetel HCT, cần theo dõi đường huyết thường xuyên, điều chỉnh liều insulin và các thuốc đái tháo đường khác khi cần thiết.
  + Thuốc lợi tiểu thiazid còn có thể làm tăng cholesterol và triglycerid huyết. Tuy nhiên, với liều hydroclorothiazid 12,5 mg của Mibetel HCT, tác động này dường như không có. Thuốc lợi tiểu thiazid còn có thể làm tăng acid uric huyết.
- *Mất cân bằng chất điện giải:* Bất kỳ bệnh nhân nào dùng thuốc lợi tiểu đều cần định kỳ theo dõi nồng độ chất điện giải. Thuốc lợi tiểu thiazid có thể gây mất cân bằng nước và chất điện giải (bao gồm hạ kali huyết, hạ natri huyết và nhiễm kiềm hạ clo huyết). Các dấu hiệu của rối loạn nước và chất điện giải bao gồm khô miệng, khát, suy nhược, lờ phờ, buồn ngủ, bồn chồn, đau cơ hoặc chuột rút, mỏi cơ, tụt huyết áp, tim nhanh, rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn.
  + Hạ kali huyết: Mặc dù hydroclorothiazid có thể gây hạ kali huyết, nhưng phối hợp với telmisartan có thể giảm thiểu nguy cơ này. Những bệnh nhân có nguy cơ bị hạ kali huyết như xơ gan, tiểu nhiều, không bổ sung đủ chất điện giải, đang dùng corticoid hoặc hormon ACTH.
  + Tăng kali huyết: Mibetel HCT có chứa telmisartan, có thể làm tăng kali huyết. Các yếu tố nguy cơ của tăng kali huyết khi dùng Mibetel HCT bao gồm suy giảm chức năng thận và/ hoặc suy tim, đái tháo đường. Cần thận trọng khi dùng thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chế phẩm bổ sung kali và các muối thay thế kali cùng với Mibetel HCT.
  + Hạ natri huyết và nhiễm kiềm hạ clo huyết: Không có bằng chứng cho thấy Mibetel HCT làm giảm nguy cơ hạ natri huyết do hydroclorothiazid. Triệu chứng hạ clo huyết thường nhẹ và không cần điều trị.
  + Tăng calci huyết: Hydroclorothiazid có thể làm giảm bài tiết calci qua nước tiểu và làm tăng nhẹ nồng độ calci trong huyết tương. Tăng calci huyết nặng có thể là triệu chứng của cường tuyến cận giáp. Nên ngưng sử dụng thuốc lợi tiểu thiazid trước khi làm xét nghiệm chức năng tuyến cận giáp.
  + Hạ magnesi huyết: Hydroclorothiazid có thể làm tăng thải magnesi qua nước tiểu, làm hạ magnesi huyết.
- *Chủng tộc:* Như các thuốc chẹn thụ thể angiotensin II khác, tác dụng hạ huyết áp của telmisartan ít hiệu quả trên bệnh nhân da đen hơn da màu, có thể do nồng độ renin thấp phổ biến hơn ở bệnh nhân tăng huyết áp da đen.
- *Cận thị cấp và glaucoma góc đóng:* Hydroclorothiazid là một sulfonamid, có thể gây phản ứng đặc ứng, dẫn đến cận thị cấp tính thoáng qua và tăng nhãn áp góc đóng cấp tính. Triệu chứng bao gồm giảm thị lực cấp tính hay đau mắt, đặc biệt xảy ra trong vài giờ đến vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc. Glaucom góc đóng cấp tính nếu không được chữa trị sẽ dẫn đến mất thị lực vĩnh viễn. Ngưng điều trị với hydroclorothiazid càng sớm càng tốt. Điều trị y khoa và phẫu thuật có thể cần được xem xét nếu áp lực nội nhãn chưa được kiểm soát. Các yếu tố nguy cơ bao gồm tiền sử dị ứng với sulfonamid hay penicillin.
- Như những thuốc hạ huyết áp khác, cần thận trọng khi dùng Mibetel HCT ở những bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ vì nguy cơ nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.
- Các phản ứng dị ứng với hydroclorothiazid có thể xảy ra ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử dị ứng hoặc hen suyễn. Đã có báo cáo ca đợt cấp lupus ban đỏ khi sử dụng hydroclorothiazid. Các ca nhạy cảm với ánh sáng cũng đã được báo cáo khi sử dụng thiazid. Nếu bệnh nhân bị nhạy cảm với ánh sáng, cần ngưng sử dụng thiazid. Nếu cần thiết phải dùng lại, cần tránh nắng hoặc tránh tia UVA nhân tạo.
- *Ung thư da không tế bào hắc tố:* Tăng nguy cơ ung thư da không tế bào hắc tố (NMSC) (ung thư biểu mô tế bào đáy (BCC) và ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)) với liều HCTZ tích lũy ngày càng tăng đã được quan sát thấy. Các tác động nhạy cảm với ánh sáng của HCTZ có thể là cơ chế dẫn đến NMSC. Bệnh nhân dùng HCTZ nên được thông báo về nguy cơ mắc NMSC và được khuyến kiểm tra da thường xuyên xem có tổn thương mới hay không và báo cáo kịp thời bất kỳ tổn thương da đáng ngờ nào. Các biện pháp có thể phòng ngừa như hạn chế tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và tia UV, trong trường hợp phơi nhiễm, nên bảo vệ bệnh nhân đầy đủ để giảm thiểu nguy cơ ung thư da. Các tổn thương da đáng ngờ cần được kiểm tra kịp thời bao gồm sinh thiết mô. Việc sử dụng HCTZ cũng có thể cần được xem xét lại ở những bệnh nhân đã trải qua NMSC trước đó.
- Chế phẩm Mibetel HCT có chứa tá dược lactose, những bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hay kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

## SỬ DỤNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

**Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**

- Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II không nên dùng trong 3 tháng đầu và chống chỉ định trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ. Không có dữ liệu việc sử dụng telmisartan/ HCTZ ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên sinh sản. Những phụ nữ đang dùng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II mà muốn mang thai thì cần chuyển sang dùng thuốc hạ huyết áp khác an toàn trong thai kỳ, trừ những trường hợp cần thiết phải tiếp tục dùng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II. Khi phát hiện mang thai, cần ngưng sử dụng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II ngay lập tức và dùng thuốc khác thay thế.
- Phơi nhiễm với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ có thể gây độc cho người (giảm chức năng thận, thiểu năng thận, chậm phát triển xương sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali huyết). Nếu phơi nhiễm với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II từ ba tháng giữa của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ. Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp.
- Có ít kinh nghiệm về HCTZ trong thai kỳ, đặc biệt là trong ba tháng đầu. Các nghiên cứu trên động vật là không đủ. Hydroclorothiazid đi qua nhau thai. Dựa trên cơ chế tác dụng dược lý của HCTZ, việc sử dụng thuốc trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ có thể ảnh hưởng đến tưới máu nhau thai và có thể gây ra các ảnh hưởng đến thai nhi và trẻ sơ sinh như chứng liệt ruột, rối loạn cân bằng điện giải và giảm tiểu cầu. Hydroclorothiazid không nên được sử dụng cho phù nề 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 tác dụng có lợi cho diễn tiến của bệnh. Hydroclorothiazid không nên sử dụng điều trị tăng huyết áp ở phụ nữ có thai, ngoại trừ một số trường hợp không thể sử dụng phương pháp điều trị nào khác.

**Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú**

Hiện chưa có thông tin về việc sử dụng telmisartan/ HCTZ trong thời kỳ cho con bú, do đó Mibetel HCT không nên dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Thay thế liệu pháp điều trị tăng huyết áp khác đã được chứng minh tính an toàn trong thời gian cho con bú. Hydroclorothiazid bài tiết một lượng nhỏ vào sữa mẹ. Liều cao thuốc lợi tiểu thiazid gây đi tiểu quá mức có thể ức chế sự tạo sữa. Việc sử dụng hydroclorothiazid trong thời kỳ cho con bú không được khuyến cáo. Nếu phải dùng thuốc, cần dùng liều thấp nhất có hiệu quả.

## ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Cần thận trọng khi lái tàu xe hay vận hành máy móc vì Mibetel HCT có thể gây hoa mắt và buồn ngủ.

## TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

**Tương tác của thuốc**

- *Lithi:* Đã có báo cáo về trường hợp tăng nồng độ lithi trong máu có hồi phục và xuất hiện độc tính của lithi khi dùng phối hợp telmisartan và hydroclorothiazid. Do đó, không nên dùng chung Mibetel HCT với lithi. Nếu phải dùng chung, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ lithi trong máu.
- *Thuốc làm mất kali/ gây hạ kali huyết* (thuốc lợi tiểu mất kali, corticoid, thuốc nhuận tràng, ACTH, amphotericin, natri penicilin G, acid salicylic và dẫn xuất): Nếu phối hợp Mibetel HCT với các thuốc trên, cần theo dõi kali huyết. Các thuốc trên có thể làm tăng những tác dụng của hydroclorothiazid lên kali huyết.
- *Thuốc làm tăng kali* (thuốc ức chế men chuyển, thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chế phẩm bổ sung kali, muối thay thế chứa kali, cyclosporin, natri heparin): Phối hợp telmisartan với các thuốc trên có thể làm tăng kali huyết, do đó không khuyến cáo dùng chung. Nếu phải dùng chung, cần theo dõi kali huyết.
- *Thuốc bị ảnh hưởng bởi sự rối loạn kali huyết:* Cần theo dõi định kỳ kali huyết và điện tâm đồ khi phối hợp Mibetel HCT với các thuốc bị ảnh hưởng với lượng kali huyết như glycosid trợ tim, thuốc chống loạn nhịp hoặc các thuốc có thể gây xoắn đỉnh như một số thuốc chống loạn nhịp dưới đây. Hạ kali huyết là một yếu tố có thể đưa đến xoắn đỉnh.
  + Thuốc chống loạn nhịp nhóm Ia: quinidin, hydroquinidin, disopyramid.
  + Thuốc chống loạn nhịp nhóm III: amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid.
  + Thuốc chống loạn thần: thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol.
  + Một số thuốc khác: bepridil, cisaprid, diphemanil, erythromycin tiêm tĩnh mạch, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin tiêm tĩnh mạch.
- *Glycosid trợ tim:* Hạ kali huyết hay hạ magnesi huyết gây bởi thiazid khởi phát loạn nhịp tim gây bởi digitalis.
- *Digoxin:* Phối hợp telmisartan với digoxin có thể làm tăng nồng độ đỉnh của digoxin trong máu (49%), cũng như nồng độ đáy (20%). Do đó, khi khởi đầu, chỉnh liều và ngưng sử dụng telmisartan, cần theo dõi nồng độ digoxin trong máu để đảm bảo nằm trong giới hạn trị liệu.
- *Các thuốc hạ huyết áp khác:* Telmisartan có thể làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác, tăng nguy cơ hạ huyết áp.
- *Thuốc điều trị đái tháo đường đường uống và insulin:* Có thể cần điều chỉnh liều thuốc đái tháo đường. Đối với metformin, cần thận trọng vì có thể tăng nguy cơ nhiễm acid lactic máu do suy giảm chức năng thận gây ra bởi hydroclorothiazid.
- *Cholestyramin và colestipon:* Hấp thu hydroclorothiazid giảm khi dùng phối hợp với các thuốc này.
- *Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID):* NSAID có thể làm giảm tác dụng lợi tiểu, lợi niệu

natri và tác dụng hạ huyết áp của hydroclorothiazid và telmisartan. Những bệnh nhân suy thận dùng phối hợp telmisartan với NSAID có thể làm nặng thêm tình trạng suy thận, thậm chí có thể gây suy thận cấp có hồi phục. Do đó, phối hợp này cần được dùng hết sức thận trọng, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi. Bệnh nhân cần uống đủ dịch và được theo dõi chức năng thận định kỳ.

- *Các amin co mạch (noradrenalin):* Tác dụng của các amin co mạch có thể bị giảm.
- *Thuốc giãn cơ không khử cực (tubocurarin):* Hydroclorothiazid có thể làm tăng tác dụng của thuốc giãn cơ không khử cực.
- *Thuốc điều trị gout (probenecid, sulfinpyrazon, allopurinol):* Do hydroclorothiazid làm tăng acid uric huyết nên có thể cần phải chỉnh liều các thuốc điều trị gout. Ngoài ra, hydroclorothiazid còn làm tăng nguy cơ các phản ứng dị ứng khi dùng allopurinol.
- *Muối calci:* Hydroclorothiazid có thể làm tăng nồng độ calci huyết. Nếu phải dùng chế phẩm bổ sung calci, cần theo dõi calci huyết và điều chỉnh liều nếu cần.
- *Thuốc chẹn beta và diazoxid:* Tăng tác dụng tăng đường huyết của thuốc chẹn beta và diazoxid bởi thuốc lợi tiểu thiazid.
- *Thuốc kháng cholinergic (atropin, biperiden):* Tăng sinh khả dụng của thuốc lợi tiểu thiazid bằng cách giảm nhu động ruột và tốc độ làm rỗng dạ dày.
- *Amantadin:* Hydroclorothiazid có thể làm tăng các tác dụng có hại của amantadin.
- *Thuốc trị ung thư (cyclophosphamid, methotrexat):* Thuốc lợi tiểu thiazid làm giảm sự bài tiết các thuốc ung thư ở thận và làm tăng nguy cơ suy tủy.
- *Rượu, barbiturat, thuốc gây nghiện và thuốc chống trầm cảm:* Gây hạ huyết áp tư thế khi phối hợp với Mibetel HCT.

**Tương kỵ của thuốc**

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

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

***Tác dụng không mong muốn của Mibetel HCT:***

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là hoa mắt. Các trường hợp phù mạch nghiêm trọng cũng có thể xảy ra, nhưng hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000).

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥1/10); thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10); ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100); hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1000); rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000); không rõ tần suất (tần suất không ước tính được từ dữ liệu có sẵn).

- *Nhiễm trùng:* Viêm phế quản, viêm hầu họng, viêm xoang (hiếm gặp).
- *Hệ miễn dịch:* Hoạt hóa hoặc làm nặng thêm lupus ban đỏ hệ thống (hiếm gặp).
- *Chuyển hóa, dinh dưỡng:* Hạ kali huyết (ít gặp). Tăng acid uric huyết, hạ natri huyết (hiếm gặp).
- *Tâm thần:* Lo âu (ít gặp). Trầm cảm (hiếm gặp).
- *Thần kinh:* Hoa mắt (thường gặp). Hôn mê, dị cảm (ít gặp). Mất ngủ, rối loạn giấc ngủ (hiếm gặp).
- *Thị giác:* Rối loạn thị giác, nhìn mờ (hiếm gặp).
- *Tai và mê đạo:* Chóng mặt (ít gặp).
- *Tim mạch:* Nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, hạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng (ít gặp).
- *Hô hấp:* Khó thở (ít gặp). Suy hô hấp (hiếm gặp).
- *Tiêu hóa:* Tiêu chảy, khô miệng, đầy hơi (ít gặp). Đau bụng, táo bón, đầy bụng, nôn mửa, viêm dạ dày (hiếm gặp).
- *Gan mật:* Rối loạn chức năng gan (hiếm gặp).
- *Da và mô dưới da:* Phù mạch (có thể dẫn đến tử vong), ban đỏ, phát ban, mề đay, ngứa (hiếm gặp).
- *Cơ, xương, khớp:* Đau lưng, chuột rút, đau cơ (ít gặp). Đau các chi, đau khớp (hiếm gặp).
- *Sinh sản:* Rối loạn cương dương (ít gặp).
- *Xét nghiệm:* Tăng acid uric huyết (ít gặp). Tăng creatinin huyết, tăng creatin phosphokinase huyết, tăng enzym gan (hiếm gặp).
- *Khác:* Đau ngực (ít gặp). Bệnh giống cúm, đau (hiếm gặp).

***Tác dụng không mong muốn của telmisartan:***

- *Nhiễm trùng:* Nhiễm trùng đường hô hấp trên, nhiễm trùng đường tiểu bao gồm viêm bàng quang (ít gặp). Nhiễm trùng huyết, có thể dẫn đến tử vong (hiếm gặp).
- *Máu và hệ bạch huyết:* Thiếu máu (ít gặp). Tăng bạch cầu ưa acid, giảm tiểu cầu (hiếm gặp).
- *Hệ miễn dịch:* Dị ứng, các phản ứng phản vệ (hiếm gặp).
- *Chuyển hóa và dinh dưỡng:* Tăng kali huyết (ít gặp). Hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường (hiếm gặp).
- *Tim mạch:* Chậm nhịp tim (ít gặp).
- *Thần kinh:* Buồn ngủ (hiếm gặp).
- *Hô hấp:* Ho (ít gặp). Bệnh phổi mô kẽ (rất hiếm gặp).
- *Tiêu hóa:* Khó chịu dạ dày (hiếm gặp).
- *Da và mô dưới da:* Eczema, phát ban do thuốc, phát ban da nhiễm độc.
- *Cơ, xương, khớp:* Đau gân, đau khớp (hiếm gặp).
- *Tiết niệu:* Suy thận, bao gồm suy thận cấp (ít gặp).
- *Xét nghiệm:* Giảm hemoglobin (hiếm gặp).
- *Khác:* Suy nhược (ít gặp).

***Tác dụng không mong muốn của hydroclorothiazid:***

- *Nhiễm trùng:* Viêm tuyến nước bọt (không rõ tần suất).
- *Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp):* Ung thư da không tế bào hắc tố bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy và ung thư biểu mô tế bào đáy (không rõ tần suất).
- *Máu và hệ bạch huyết:* Giảm tiểu cầu, đôi khi kèm ban xuất huyết (hiếm gặp). Giảm bạch cầu, mất bạch cầu hạt, thiếu máu bất sản, thiếu máu tan huyết, suy tủy xương (không rõ tần suất).
- *Hệ miễn dịch:* Phản ứng phản vệ, quá mẫn cảm (không rõ tần suất).
- *Nội tiết:* Đái tháo đường kiểm soát chưa đầy đủ (không rõ tần suất).
- *Chuyển hóa và dinh dưỡng:* Giảm magnesi huyết (thường gặp). Tăng calci huyết (hiếm gặp). Nhiễm kiềm hạ clo huyết (rất hiếm gặp). Biếng ăn, giảm cảm giác ngon miệng, mất cân bằng chất điện giải, tăng cholesterol huyết, tăng glycerid huyết, giảm thể tích tuần hoàn (không rõ tần suất).
- *Tâm thần:* Hiếu động (không rõ tần suất)
- *Thần kinh:* Đau đầu (hiếm gặp). Choáng váng (không rõ tần suất).
- *Thị giác:* Chứng thấy sắc vàng, cận thị cấp tính, glaucom góc đóng cấp tính (không rõ tần suất).
- *Tim mạch:* Viêm mạch hoại tử (không rõ tần suất).
- *Tiêu hóa:* Buồn nôn (thường gặp). Viêm tụy, khó chịu dạ dày (không rõ tần suất).
- *Gan mật:* Vàng da do gan, vàng da ứ mật (không rõ tần suất).
- *Da và mô dưới da:* Hội chứng giống lupus, nhạy cảm với ánh sáng, viêm mạch, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hồng ban đa dạng (không rõ tần suất).
- *Cơ, xương, khớp:* Yếu (không rõ tần suất).
- *Tiết niệu:* Viêm thận kẽ, suy thận, đái tháo đường (không rõ tần suất).
- *Xét nghiệm:* Tăng triglycerid huyết (không rõ tần suất).
- *Khác:* Sốt (không rõ tần suất).

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Hiện chưa có nhiều thông tin về việc quá liều telmisartan ở người. Tỷ lệ hydroclorothiazid được loại bỏ khi thẩm tách máu chưa được thiết lập.

**Quá liều**

- Triệu chứng quá liều telmisartan thường gặp nhất là hạ huyết áp và tim đập nhanh. Cũng có trường hợp nhịp tim chậm, hoa mắt, nôn mửa, tăng creatinin huyết thanh, suy thận cấp.
- Quá liều hydroclorothiazid thường có biểu hiện mất chất điện giải (hạ natri và clo huyết) và giảm thể tích tuần hoàn. Dấu hiệu thường gặp nhất là buồn nôn và buồn ngủ. Hạ kali huyết có thể gây ra chuột rút và/ hoặc loạn nhịp tim nếu đang dùng kèm với glycosid tim hoặc các thuốc chống loạn nhịp.

**Cách xử trí khi dùng quá liều**

Thẩm tách máu không loại bỏ được telmisartan. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, chủ yếu điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Cách xử trí tùy thuộc vào thời gian từ khi uống thuốc và độ nặng của triệu chứng. Biện pháp bao gồm gây nôn và rửa dạ dày hoặc dùng than hoạt. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ chất điện giải và creatinin huyết. Nếu có hạ huyết áp, bệnh nhân cần được đặt trong tư thế nằm ngửa, bổ sung muối và dịch nhanh chóng.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

**Phân loại dược lý:** Thuốc chẹn thụ thể angiotensin II và thuốc lợi tiểu thiazid.

**Mã ATC:** C09DA07.

**Cơ chế tác dụng**

Mibetel HCT là sự kết hợp giữa một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (telmisartan) và một thuốc lợi tiểu thiazid (hydroclorothiazid) cho tác dụng hiệp lực bổ sung, tăng tác dụng hạ huyết áp so với từng thuốc riêng lẻ.

**Temisartan:**

- Telmisartan chẹn chuyên biệt và hiệu quả trên thụ thể AT1 của angiotensin II. Telmisartan không có tác động chủ vận một phần lên thụ thể AT1. Telmisartan gắn vào thụ thể AT1 trong thời gian dài với ái lực cao hơn angiotensin II nên khóa các tác động của angiotensin II (co tiểu động mạch, tăng giữ muối nước,...), từ đó làm hạ huyết áp. Telmisartan không có ái lực với thụ thể AT2 cũng như những thụ thể AT khác. Chức năng của các thụ thể này vẫn chưa được biết rõ. Telmisartan làm giảm nồng độ aldosteron trong huyết tương nhưng không ảnh hưởng đến nồng độ renin, cũng không chẹn các kênh ion. Telmisartan không ức chế enzym chuyển angiotensin (kininase II) (cũng là enzym phân giải bradykinin), nên không gây ra các tác dụng có hại liên quan đến bradykinin.
- Ở liều 80 mg cho người tình nguyện khỏe mạnh, telmisartan gần như ức chế hoàn toàn tác dụng tăng huyết áp của angiotensin II. Tác dụng này duy trì hơn 24 giờ và vẫn đo lường được ở thời điểm 48 giờ sau khi uống thuốc.
- Sau liều đầu tiên, tác dụng hạ huyết áp biểu hiện rõ dần trong vòng 3 giờ. Mức giảm huyết áp tối đa thường đạt được sau 4 – 8 tuần dùng thuốc và được duy trì trong suốt thời gian điều trị dài hạn.
- Ở bệnh nhân tăng huyết áp, telmisartan làm giảm cả huyết áp tâm thu lẫn huyết áp tâm trương mà không ảnh hưởng đến nhịp tim. Hiệu quả hạ huyết áp của telmisartan tương đương với các thuốc hạ huyết áp khác như amlodipin, atenolol, enalapril, hydroclorothiazid và lisinopril.

**Hydroclorothiazid:**

- Hydroclorothiazid và các thuốc lợi tiểu thiazid làm tăng bài tiết natri clorid và nước theo cơ chế ức chế tái hấp thu các ion natri và clorid ở ống lượn xa. Tác dụng lợi tiểu của hydroclorothiazid làm giảm thể tích huyết tương, tăng hoạt tính renin huyết tương, tăng tiết aldosteron, dẫn đến tăng bài tiết kali và bicarbonat qua nước tiểu và giảm kali huyết tương. Sự bài tiết các chất điện giải khác cũng tăng, đặc biệt là kali và magnesi, còn calci thì giảm. Hydroclorothiazid cũng làm giảm hoạt tính carbonic anhydrase nên làm tăng bài tiết bicarbonat, nhưng tác dụng này thường ít so với tác dụng bài tiết Cl- và không làm thay đổi đáng kể pH nước tiểu. Các thiazid có tác dụng lợi tiểu vừa, vì khoảng 90% ion natri đã được tái hấp thu trước khi đến ống lượn xa là vị trí chủ yếu thuốc có tác dụng.
- Hydroclorothiazid có tác dụng hạ huyết áp, trước tiên có lẽ do giảm thể tích huyết tương và dịch ngoại bào liên quan đến sự bài niệu natri. Sau đó, trong quá trình dùng thuốc, 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 Na+. Vì vậy, tác dụng hạ huyết áp của hydroclorothiazid thể hiện chậm sau 1 – 2 tuần, còn tác dụng lợi tiểu xảy ra nhanh có thể thấy ngay sau vài giờ. Hydroclorothiazid làm tăng tác dụng của các thuốc hạ huyết áp khác.
- Thông qua ức chế hệ renin – angiotensin – aldosteron, sử dụng phối hợp với telmisartan có khuynh hướng làm đảo ngược tình trạng mất kali gây bởi thuốc lợi tiểu. Hydroclorothiazid khởi đầu tác dụng lợi tiểu trong 2 giờ, tác dụng tối đa sau khoảng 4 giờ và duy trì tác dụng trong khoảng 6 – 12 giờ.
- Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy điều trị dài hạn với hydroclorothiazid làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch và tử vong do tim mạch. Hiệu quả của phối hợp telmisartan và hydroclorothiazid lên nguy cơ tử vong và bệnh tim mạch vẫn chưa được nghiên cứu.

## ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sự kết hợp telmisartan và hydroclorothiazid không ảnh hưởng đến dược động học của từng chất ở người khỏe mạnh.

**Telmisartan:**

- ***Hấp thu:*** Sau khi uống, nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được sau 0,5 – 1,5 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của telmisartan liều 40 mg là 42%. Thức ăn làm giảm nhẹ sinh khả dụng của telmisartan (giảm AUC 6% đối với viên nén 40 mg) nhưng không ảnh hưởng đến tác dụng hạ huyết áp. Telmisartan tích lũy không đáng kể trong huyết tương sau khi dùng các liều lặp lại.
- ***Phân bố:*** Gắn với protein huyết tương cao (> 99,5%), chủ yếu là albumin và alpha 1-acid glycoprotein. Thể tích phân bố của telmisartan khoảng 500 lít.
- ***Chuyển hóa:*** Telmisartan được chuyển hóa bằng phản ứng liên hợp, tạo thành dẫn chất acylglucuronid không hoạt tính. Hệ thống cytochrom P450 không liên quan đến quá trình chuyển hóa của telmisartan.
- ***Thải trừ:*** Telmisartan chủ yếu thải trừ qua mật và phân, chỉ một lượng nhỏ được tìm thấy trong nước tiểu. Độ thanh thải huyết tương toàn phần của telmisartan sau khi uống > 1500 ml/phút. Thời gian bán thải của telmisartan > 20 giờ.
- ***Tính tuyến tính:*** Dược động học của telmisartan đường uống không tuyến tính với liều trong khoảng 20 – 160 mg.

**Hydroclorothiazid:**

- ***Hấp thu:*** Sau khi uống, nồng độ tối đa của hydroclorothiazid đạt được sau 1,0 – 3,0 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối của hydroclorothiazid khoảng 60%.
- ***Phân bố:*** Hydroclorothiazid gắn với 68% protein trong huyết tương, thể tích phân bố 0,83 – 1,14 lít/kg.
- ***Chuyển hóa:*** Hydroclorothiazid không được chuyển hóa ở người.
- ***Thải trừ:*** Hydroclorothiazid được thải trừ gần như hoàn toàn ở dạng không đổi qua nước tiểu. Khoảng 60% liều uống được thải trừ trong 48 giờ. Độ thanh thải của thận khoảng 250 – 300 ml/phút. Thời gian bán thải của hydroclorothiazid 10 – 15 giờ.
- ***Tính tuyến tính:*** Hydroclorothiazid có dược động học tuyến tính.

**Dược động học ở một số đối tượng lâm sàng đặc biệt:**

- ***Người cao tuổi:*** Dược động học của telmisartan không khác biệt so với người trẻ (< 65 tuổi).
- ***Giới tính:*** Nồng độ của telmisartan trong huyết tương ở nữ giới cao hơn nam giới 2 – 3 lần. Tuy nhiên trong các thử nghiệm lâm sàng, đáp ứng huyết áp và tỷ lệ hạ huyết áp thế đứng ở nữ giới tăng không đáng kể. Không cần thiết phải điều chỉnh liều. Nồng độ hydroclorothiazid trong huyết tương ở nữ giới có khuynh hướng cao hơn nam giới.
- ***Bệnh nhân suy thận:*** Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ và vừa (độ thanh thải creatinin huyết tương 30 – 60 ml/phút, trung bình 50 ml/phút). Telmisartan không được loại bỏ bằng cách thẩm phân. Hydroclorothiazid đào thải qua thận giảm. Trong 1 nghiên cứu trên những bệnh nhân có độ thanh thải 90 ml/phút, thời gian bán thải của hydroclorothiazid tăng. Ở bệnh nhân anephric, thời gian bán thải khoảng 34 giờ.
- ***Bệnh nhân suy gan:*** Các nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân suy gan cho thấy sinh khả dụng tuyệt đối tăng đến gần 100%. Thời gian bán thải không thay đổi.

## QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 03/ 05/ 10/ 20 vỉ x 10 viên nén. Vỉ bấm Al – Al.

## BẢO QUẢN

Nơi khô, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

## HẠN DÙNG

36 tháng (kể từ ngày sản xuất).

## TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

HASAN

Cơ sở sản xuất

**CÔNG TY TNHH LIÊN DOANH HASAN - DERMAPHARM**

Lô B, Đường số 2, KCN Đồng An, Bình Hòa, Thuận An, Bình Dương, Việt Nam