



TrungTamThuoc.com - THUỐC BÁN THEO ĐƠN BÁC SỸ

**Thành phần:**

**Một viên chứa:**

Telmisartan 40 hoặc 80 mg và amlodipin 5 mg dưới dạng besilat

Tá dược; colloidal silica dạng khan, FD&C blue No 1 aluminium lake (E 133), oxit sắt đen (E172), oxit sắt vàng (E172), magnesi stearat, tinh bột ngô, meglumin, cellulose vi tinh thể, povidon K25, tinh bột dã hổ hóa sơ bộ (pregelatinized starch), natri hydroxid, sorbitol

**Chỉ định**

Điều trị tăng huyết áp vô căn.

**Điều trị thay thế**

Bệnh nhân đang dùng telmisartan và amlodipin dạng viên riêng lẻ có thể dùng thay thế bằng TWYNSTA chứa cùng hàm lượng, thành phần các thuốc.

**Điều trị bổ sung**

TWYNSTA được chỉ định ở những bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát được hoàn toàn bằng telmisartan hoặc amlodipin đơn trị liệu.

**Điều trị khởi đầu**

TWYNSTA có thể được sử dụng như điều trị khởi đầu ở những bệnh nhân cần được điều trị với nhiều loại thuốc để đạt được huyết áp mục tiêu.

Việc lựa chọn viên nén TWYNSTA làm điều trị khởi đầu trong bệnh tăng huyết áp dựa vào đánh giá về các nguy cơ và lợi ích tiềm tàng kể cả liệu bệnh nhân có dung nạp được liều khởi đầu của viên nén TWYNSTA.

Cần nhắc huyết áp ban đầu của bệnh nhân, huyết áp mục tiêu, và khả năng đạt được mục tiêu khi dùng dạng kết hợp so với đơn trị liệu khi quyết định liệu có dùng viên nén TWYNSTA làm điều trị khởi đầu hay không. Huyết áp mục tiêu ở mỗi bệnh nhân có thể thay đổi dựa trên nguy cơ của họ.



**Liều lượng và cách dùng**

**Người lớn**

Nên sử dụng TWYNSTA một lần mỗi ngày.

**Điều trị thay thế**

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

**Điều trị bổ sung**



TWYNSTA được chỉ định ở những bệnh nhân có huyết áp không kiểm soát được hoàn toàn bằng telmisartan hoặc amlodipin đơn trị liệu.

Bệnh nhân điều trị với amlodipin 10 mg gấp phải bắt kỳ phản ứng không mong muốn như phù khiếu không thể tăng liều hơn nữa, có thể chuyển sang dùng TWYNSTA 40/5 mg một lần mỗi ngày, giảm hàm lượng amlodipin nhưng nhìn chung không làm giảm đáp ứng chống tăng huyết áp mong đợi.

#### Điều trị khởi đầu

Bệnh nhân có thể điều trị khởi đầu với TWYNSTA nếu khó có thể kiểm soát huyết áp bằng một thuốc. Liều khởi đầu thông thường của TWYNSTA là 40/5 mg một lần mỗi ngày. Những bệnh nhân cần hạ huyết áp mạnh hơn có thể khởi đầu với TWYNSTA 80/5 mg một lần mỗi ngày.

Có thể tăng tối liều tối đa 80/10 mg một lần mỗi ngày nếu cần hạ thêm huyết áp sau tối thiểu 2 tuần điều trị.

Có thể sử dụng TWYNSTA cùng với các thuốc chống tăng huyết áp khác.  
TWYNSTA có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

#### Suy thận

Không cần điều chỉnh liều lượng đối với những bệnh nhân suy thận, kể cả bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo. Amlodipin và telmisartan không lọc được bởi màng lọc.

#### Suy gan

Nên sử dụng thận trọng TWYNSTA ở những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Liều lượng của telmisartan không nên vượt quá 40 mg một lần mỗi ngày.

#### Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

#### Trẻ em và thanh thiếu niên

TWYNSTA không được khuyến cáo sử dụng ở những bệnh nhân dưới 18 tuổi do còn thiếu các dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

#### Chống chỉ định

- Quá mẫn với các thành phần có hoạt tính, hoặc với bất kỳ thành phần nào trong tá dược
- Quá mẫn với các dẫn xuất dihydropyridin
- Ba tháng giữa và ba tháng cuối của thai kỳ
- Đang cho con bú
- Bệnh lý tắc nghẽn đường mật
- Suy gan nặng
- Sốc (choáng) tim

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

#### Thận trọng đặc biệt và Cảnh báo

##### Thai kỳ:

Không nên bắt đầu điều trị với các chất đổi kháng thụ thể angiotensin II trong suốt thai kỳ.

Bệnh nhân có dự định mang thai nên chuyển sang các liệu pháp chống tăng huyết áp thay thế mà đã có dữ liệu an toàn được chứng minh sử dụng trong thai kỳ trừ khi việc tiếp tục sử dụng các chất đổi kháng thụ thể angiotensin II được cân nhắc là thật cần thiết.



TrungTamThuoc.com

#### Suy gan:

Khi được chẩn đoán là có thai, ngay lập tức dừng điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II, và nếu phù hợp, nên bắt đầu với một liệu pháp thay thế.

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

#### Tăng huyết áp do động mạch thận:

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

#### Suy thận và ghép thận:

Khuyến cáo nên theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh khi sử dụng TWYNSTA ở những bệnh nhân suy thận. Chưa có kinh nghiệm về việc dùng TWYNSTA ở những bệnh nhân mới ghép thận.

Telmisartan và amlodipin không lọc được bởi màng lọc.

#### Giảm thể tích nỗi mạch:

Huyết áp thấp triệu chứng, đặc biệt sau liều đầu tiên có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc giảm natri ví dụ do điều trị lợi tiểu quá mạnh, kiêng muối quá nghiêm ngặt, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Nên điều trị những tình trạng như vậy trước khi cho dùng TWYNSTA.

#### Phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron:

Đã có báo cáo về việc thay đổi chức năng thận (kể cả suy thận cấp) do việc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron ở những bệnh nhân mẫn cảm, đặc biệt nếu dùng kết hợp với các thuốc có ảnh hưởng lên hệ này. TWYNSTA có thể dùng cùng với các thuốc chống tăng huyết áp khác, tuy nhiên không khuyến cáo việc phong bế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (ví dụ phối hợp thêm một chất ức chế men chuyển với một thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II) và do vậy nên giới hạn cho các trường hợp được xác định cụ thể cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận.

#### Những tình trạng khác có sự kích thích hệ renin-angiotensin-aldosteron:

Trên những bệnh nhân có trương lực mạch và chức năng thận phụ thuộc phần lớn vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosteron (ví dụ bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc đang bị bệnh thận, bao gồm hẹp động mạch thận), thì việc điều trị với các thuốc gây ảnh hưởng tới hệ renin-angiotensin-aldosteron có liên quan đến tật huyết áp cấp, tăng nitơ huyết, thiếu niệu hoặc hiếm khi gây suy thận cấp.

#### Tăng aldosteron nguyên phát:

Nhìn chung, bệnh nhân có tăng aldosteron nguyên phát thường không đáp ứng với các thuốc chống tăng huyết áp thông qua tác dụng ức chế hệ renin-angiotensin. Vì thế, không khuyến cáo việc sử dụng telmisartan.

#### Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh cơ tim phi đại tắc nghẽn:

Cũng như đối với các thuốc gây giãn mạch khác, cần lưu ý đặc biệt đến bệnh nhân hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phi đại tắc nghẽn.

#### Dau thắt ngực không ổn định, nhồi máu cơ tim cấp:



TrungTamThuoc.com

Chưa có dữ liệu về việc sử dụng TWYNSTA ở những bệnh nhân đau thắt ngực không ổn định và trong suốt thời gian hoặc trong vòng một tháng bị nhồi máu cơ tim.

Suy tim:

Trong một nghiên cứu dài hạn, có đối chứng với giả dược (PRAISE-2) của amlodipin trên những bệnh nhân suy tim độ III và IV theo phân loại NYHA mà không có nguyên nhân thiếu máu cục bộ, amlodipin liên quan đến tăng số ca bị phù phổi mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ bệnh nhân bị suy tim nặng lên so với giả dược.

Tăng kali máu:

Trong suốt quá trình điều trị với các thuốc có ảnh hưởng đến hệ renin-angiotensin-aldosteron có thể xuất hiện tăng kali máu, đặc biệt khi bệnh nhân bị kèm suy thận và/hoặc suy tim. Việc theo dõi kali huyết thanh được khuyến cáo ở những bệnh nhân có nguy cơ.

Dựa vào kinh nghiệm về việc sử dụng với các thuốc có ảnh hưởng lên hệ renin-angiotensin, việc dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu giữ kali, các nguồn bổ sung kali, thay thế muối chứa kali hoặc các thuốc khác mà có thể gây tăng nồng độ kali (ví dụ heparin) có thể làm tăng kali huyết thanh và do vậy nên thận trọng khi sử dụng cùng với telmisartan.

Sorbitol:

TWYNSTA viên nén chứa 337,28 mg sorbitol cho mỗi liều khuyên cáo tối đa hàng ngày. Không nên dùng thuốc này ở những bệnh nhân mắc bệnh lý di truyền hiếm gặp bất dung nạp fructose.

Đái tháo đường:

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

Những thận trọng khác:

TWYNSTA có hiệu quả khi dùng trên những bệnh nhân da đen (thường là nhóm bệnh nhân có hàm lượng renin thấp).

Như các thuốc chống tăng huyết áp khác, giảm huyết áp quá mức ở những bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch do thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Tương tác:

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

Các tương tác phổ biến của dạng kết hợp

Chưa thực hiện các nghiên cứu về tương tác thuốc của TWYNSTA và các thuốc khác

Lưu ý khi sử dụng đồng thời

Các thuốc chống tăng huyết áp khác:



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

Các thuốc có khả năng làm giảm huyết áp:

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

Corticosteroid (đường toàn thân):

Làm giảm hiệu quả chống tăng huyết áp.

Các tương tác liên quan đến telmisartan

Telmisartan có thể làm tăng hiệu quả hạ áp của các thuốc chống tăng huyết áp khác. Chưa xác định được các tương tác khác có ý nghĩa trên lâm sàng.

Dùng đồng thời telmisartan và digoxin, warfarin, hydrochlorothiazid, glibenclamid, ibuprofen, paracetamol, simvastatin và amlodipin không dẫn tới một tương tác đáng kể nào trên lâm sàng. Đối với digoxin, đã quan sát thấy hiện tượng tăng 20% nồng độ đáy trung vị của digoxin trong huyết tương (39% ở một trường hợp duy nhất), nên cần nhắc theo dõi nồng độ digoxin trong huyết tương.

Trong một nghiên cứu dùng đồng thời telmisartan và ramipril dẫn tới tăng 2,5 lần AUC<sub>0-24</sub> và C<sub>max</sub> của ramipril và ramiprilat. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này chưa được biết.

Đã có báo cáo về sự gia tăng có thể đảo nghịch của nồng độ lithium huyết thanh và đặc tính trong khi dùng đồng thời lithium với các chất ức chế men chuyển.

Một số trường hợp cũng đã được báo cáo với các chất đổi kháng angiotensin II trong đó có telmisartan. Do vậy, nên theo dõi nồng độ lithium huyết thanh khi sử dụng đồng thời.

Điều trị với NSAID (cụ thể là ASA ở các liều điều trị chống viêm, các chất ức chế COX-2 và NSAID không chọn lọc) có liên quan đến khả năng gây suy thận cấp ở những bệnh nhân bị mất nước. Các hoạt chất có tác động trên hệ renin-angiotensin như telmisartan có thể có hiệu quả hiệp đồng. Bệnh nhân dùng NSAID và telmisartan nên được bù nước đầy đủ và nên được theo dõi chức năng thận khi bắt đầu điều trị kết hợp.

Đã có báo cáo về việc giảm hiệu quả của các thuốc chống tăng huyết áp như telmisartan do sự ức chế các prostaglandin gây giãn mạch trong quá trình kết hợp điều trị với NSAID.

Các tương tác liên quan đến amlodipin

Yếu cầu thận trọng khi điều trị đồng thời

Buổi và nước buổi

Khuyến cáo không sử dụng TWYNSTA cùng với buổi hoặc nước buổi do sinh khả dụng có thể tăng lên ở một số bệnh nhân dẫn đến tăng hiệu quả giảm huyết áp.

Các chất ức chế CYP3A4

Trong một nghiên cứu ở bệnh nhân cao tuổi cho thấy diltiazem ức chế chuyển hóa của amlodipin, có thể qua CYP3A4 (nồng độ trong huyết tương tăng khoảng 50% và hiệu quả của amlodipin được tăng lên)

Không ngoại trừ khả năng các chất ức chế CYP3A4 mạnh hơn (ví dụ ketoconazol, itraconazol, ritonavir) có thể gây tăng nồng độ huyết tương của amlodipin nhiều hơn so với diltiazem.

Các thuốc gây cảm ứng men CYP3A4 (các chất chống co giật [ví dụ carbamazepin, phenobarbital,



benztioin, phenytoin, phosphenvtoin, primidon), rifampicin, Hypericum perforatum)

Sử dụng đồng thời có thể làm giảm nồng độ amlodipin trong huyết tương. Cần theo dõi lâm sàng, và có thể cần chỉnh liều của amlodipin trong suốt quá trình điều trị với các chất gây cảm ứng và sau khi ngừng sử dụng.

#### Lưu ý khi sử dụng đồng thời

##### Simvastatin

Sử dụng đồng thời da liễu amlodipin và simvastatin 80 mg dẫn đến tăng nồng độ simvastatin lên tới 77% so với simvastatin dùng đơn trị liệu. Do vậy, nên giới hạn liều dùng simvastatin ở mức 40 mg hàng ngày trên những bệnh nhân dùng amlodipin.

##### Các lưu ý khác

Trong đơn trị liệu, amlodipin được dùng an toàn với các thuốc lợi tiểu thiazid, chẹn beta, ức chế men chuyển (ACE), nitrat tác dụng kéo dài, nitroglycerin dạng đặt dưới lưỡi, chống viêm non steroid, các kháng sinh và thuốc hạ đường huyết dạng uống. Khi sử dụng kết hợp amlodipin và sildenafil, tác dụng hạ huyết áp của mỗi thuốc là độc lập.

##### Các thông tin bổ sung:

Sử dụng đồng thời 240 ml nước bưởi với một liều đơn dạng uống 10 mg amlodipin trên 20 người tình nguyện khỏe mạnh không cho thấy ảnh hưởng đáng kể về đặc tính được động học của amlodipin.

Sử dụng đồng thời amlodipin với cimetidin không cho thấy ảnh hưởng đáng kể về được động học của amlodipin.

Sử dụng đồng thời amlodipin với atorvastin, digoxin, warfarin hoặc ciclosporin không cho thấy ảnh hưởng đáng kể về được động học và được lực học của các chất này.

#### Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú

Chưa biết được ảnh hưởng của TWYNSTA trong giai đoạn thai kỳ và cho con bú. Các ảnh hưởng liên quan đến từng thành phần riêng biệt được miêu tả dưới đây.

##### Thai kỳ

###### Telmisartan:

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

Không chỉ định sử dụng các chất ức chế thụ thể angiotensin II trong suốt ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ. Các nghiên cứu tiền lâm sàng sử dụng telmisartan không cho thấy ảnh hưởng gây quái thai, nhưng cho thấy độc tính lên thai.

Việc sử dụng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ được biết là gây độc cho thai ở người (suy giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa hộp sọ) và gây độc cho trẻ sơ sinh (suy thận, huyết áp thấp, tăng kali huyết).

Bệnh nhân có dự định mang thai nên chuyển sang các liệu pháp chống tăng huyết áp thay thế đã có dữ liệu an toàn được xác lập để sử dụng trong thai kỳ trừ khi việc tiếp tục sử dụng các chất đối kháng thụ thể angiotensin II được cân nhắc là thật cần thiết.

Khi được chẩn đoán là có thai, ngay lập tức ngừng điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II và nếu phù hợp, nên bắt đầu với một liệu pháp thay thế.



TrungTamThuoc.com Tan chuyen hoa va dinh duong  
Tăng đường huyết

Rối loạn tâm thần

Thay đổi khí sắc, tình trạng lú lẫn

Rối loạn mắt

Giảm thị lực

Rối loạn tai và mè đao tai

Ú tai

Rối loạn tim

Nhồi máu cơ tim, loạn nhịp, nhịp nhanh thất, rung nhĩ

Rối loạn mạch

Viêm mạch

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Khó thở, viêm mũi

Rối loạn dạ dày ruột

Thay đổi thói quen đại tiện, viêm tụy, viêm dạ dày

Rối loạn gan mật

Viêm gan, vàng da, tăng men gan (phản ứng phù hợp với hiện tượng ử mật)

Rối loạn da và mô dưới da

Rụng tóc, ban xuất huyết, rối loạn màu da, tăng tiết mồ hôi, phù mạch, hồng ban đa dạng, mề đay, viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, phản ứng nhạy cảm với ánh sáng

Rối loạn thận và tiết niệu

Rối loạn tiêu tiện, tiểu nhiều lần

h  
v

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Tình trạng to vú ở nam giới

Rối loạn toàn thân

Đau, tăng cân, giảm cân

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

Quá liều

Triệu chứng

Không có kinh nghiệm về hiện tượng quá liều của TWYNSTA. Các dấu hiệu và triệu chứng của hiện tượng quá liều có thể liên quan đến các tác dụng được lý giải tàng.



Biểu hiện đặc trưng nhất của hiện tượng quá liều telmisartan là huyết áp thấp, nhịp tim nhanh, cũng có thể xuất hiện nhịp tim chậm.

Quá liều amlodipin có thể dẫn tới giãn quá mức mạch ngoại vi và có khả năng nhịp tim nhanh phản xạ. Huyết áp thấp toàn thân rõ rệt và có lẽ kéo dài đến mức sốc kèm theo tử vong có thể xảy ra.

#### Điều trị

Nên tiến hành điều trị hỗ trợ. Có thể có lợi ích khi sử dụng calci gluconat đường tĩnh mạch để khắc phục ảnh hưởng của chất chẹn kênh calci. Telmisartan và amlodipin không bị loại bỏ bởi màng lọc thận nhân tạo.

#### Đặc tính dược học

Nhóm điều trị dược học: các chất đối kháng angiotensin II, dạng đơn chất chứa gốc (telmisartan), dạng kết hợp với dẫn xuất dihydropyridine (amlodipin), mã ATC: C09DB04.

TWYNSTA chứa kết hợp của hai hoạt chất chống tăng huyết áp với cơ chế bổ sung để kiểm soát huyết áp ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn: một chất đối kháng thụ thể angiotensin II, telmisartan, và một chất chẹn kênh calci dihydropyridinic, amlodipin.

Kết hợp của các hoạt chất này có hiệu quả chống tăng huyết áp cộng hợp, giảm huyết áp ở mức độ mạnh hơn các hoạt chất đơn trị.

TWYNSTA dùng một lần mỗi ngày làm giảm huyết áp hiệu quả và thích hợp trong suốt 24 giờ khi dùng ở liều điều trị.

#### Telmisartan:

Telmisartan là một thuốc hiệu quả đường uống và đối kháng đặc hiệu thụ thể angiotensin II (loại AT1). Telmisartan chiếm chỗ vị trí angiotensin II với ái lực rất cao tại vị trí gần kết với thụ thể AT1 là vị trí chịu trách nhiệm cho các tác dụng được biết của angiotensin II. Telmisartan không biểu hiện bất kỳ hoạt động đồng vận nào tại thụ thể AT1. Telmisartan gắn kết có chọn lọc với thụ thể AT1. Sự gắn kết này là kéo dài.

Telmisartan không biểu hiện ái lực với các thụ thể khác, kể cả AT2 và các thụ thể AT khác ít được biết hơn. Vai trò chức năng của các thụ thể này chưa được biết, cũng như tác dụng khi chúng bị kích thích quá mức do angiotensin II, là chất có nồng độ tăng lên do telmisartan. Nồng độ aldosteron huyết tương bị giảm do telmisartan. Telmisartan không ức chế renin huyết tương ở người hoặc chẹn kênh ion. Telmisartan không ức chế men chuyển angiotensin (kinase II), là enzyme có tác dụng giáng hóa bradykinin. Do vậy, thuốc ít có khả năng gây tác dụng ngoại ý qua trung gian bradykinin.

Ở người, một liều 80 mg telmisartan có tác dụng gần như ức chế hoàn toàn sự tăng huyết áp do angiotensin II. Tác dụng ức chế này được duy trì suốt 24 giờ và đến 48 giờ vẫn còn ghi nhận được.

Sau liều telmisartan đầu tiên, tác dụng chống tăng huyết áp dần dần rõ rệt trong vòng 3 giờ. Sự giảm tối đa huyết áp thường đạt được 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị và được duy trì trong suốt thời gian điều trị lâu dài.

Hiệu quả chống tăng huyết áp duy trì liên tục trong suốt 24 giờ sau khi dùng thuốc, kể cả 4 giờ trước khi dùng liều tiếp theo được xác định qua việc đo huyết áp liên tục 24 giờ. Điều này được khẳng định qua tỉ lệ dày-dinh luân đạt trên 80% được thấy sau khi dùng liều 40 mg và 80 mg telmisartan trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược.

Có một xu hướng rõ ràng cho thấy mối liên hệ giữa liều lượng và thời gian hồi phục huyết áp tâm thu ban đầu. Về mặt này, dữ liệu liên quan huyết áp tâm trương không được nhất quán.

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, telmisartan có hiệu quả làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương mà không ảnh hưởng đến nhịp mạch.



Biểu hiện đặc trưng nhất của hiện tượng quá liều telmisartan là huyết áp thấp, nhịp tim nhanh, cũng có thể xuất hiện nhịp tim chậm.

Quá liều amlodipin có thể dẫn tới giãn quá mức mạch ngoại vi và có khả năng nhịp tim nhanh phản xạ. Huyết áp thấp toàn thân rõ rệt và có lẽ kéo dài đến mức sốc kèm theo tử vong có thể xảy ra.

#### Điều trị

Nên tiến hành điều trị hỗ trợ. Có thể có lợi ích khi sử dụng calci gluconat đường tĩnh mạch để khắc phục ảnh hưởng của chất chẹn kênh calci. Telmisartan và amlodipin không bị loại bỏ bởi màng lọc thận nhân tạo.

#### Đặc tính dược học

Nhóm điều trị dược học: các chất đối kháng angiotensin II, dạng đơn chất chứa gốc (telmisartan), dạng kết hợp với dẫn xuất dihydropyridine (amlodipin), mã ATC: C09DB04.

TWYNSTA chứa kết hợp của hai hoạt chất chống tăng huyết áp với cơ chế bổ sung để kiểm soát huyết áp ở những bệnh nhân tăng huyết áp vô căn: một chất đối kháng thụ thể angiotensin II, telmisartan, và một chất chẹn kênh calci dihydropyridinic, amlodipin.

Kết hợp của các hoạt chất này có hiệu quả chống tăng huyết áp cộng hợp, giảm huyết áp ở mức độ mạnh hơn các hoạt chất đơn trị.

TWYNSTA dùng một lần mỗi ngày làm giảm huyết áp hiệu quả và thích hợp trong suốt 24 giờ khi dùng ở liều điều trị.

#### Telmisartan:

Telmisartan là một thuốc hiệu quả đường uống và đối kháng đặc hiệu thụ thể angiotensin II (loại AT1). Telmisartan chiếm chỗ vị trí angiotensin II với ái lực rất cao tại vị trí gần kết với thụ thể AT1 là vị trí chịu trách nhiệm cho các tác dụng được biết của angiotensin II. Telmisartan không biểu hiện bất kỳ hoạt động đồng vận nào tại thụ thể AT1. Telmisartan gắn kết có chọn lọc với thụ thể AT1. Sự gắn kết này là kéo dài.

Telmisartan không biểu hiện ái lực với các thụ thể khác, kể cả AT2 và các thụ thể AT khác ít được biết hơn. Vai trò chức năng của các thụ thể này chưa được biết, cũng như tác dụng khi chúng bị kích thích quá mức do angiotensin II, là chất có nồng độ tăng lên do telmisartan. Nồng độ aldosteron huyết tương bị giảm do telmisartan. Telmisartan không ức chế renin huyết tương ở người hoặc chẹn kênh ion. Telmisartan không ức chế men chuyển angiotensin (kinase II), là enzyme có tác dụng giáng hóa bradykinin. Do vậy, thuốc ít có khả năng gây tác dụng ngoại ý qua trung gian bradykinin.

Ở người, một liều 80 mg telmisartan có tác dụng gần như ức chế hoàn toàn sự tăng huyết áp do angiotensin II. Tác dụng ức chế này được duy trì suốt 24 giờ và đến 48 giờ vẫn còn ghi nhận được.

Sau liều telmisartan đầu tiên, tác dụng chống tăng huyết áp dần dần rõ rệt trong vòng 3 giờ. Sự giảm tối đa huyết áp thường đạt được 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị và được duy trì trong suốt thời gian điều trị lâu dài.

Hiệu quả chống tăng huyết áp duy trì liên tục trong suốt 24 giờ sau khi dùng thuốc, kể cả 4 giờ trước khi dùng liều tiếp theo được xác định qua việc đo huyết áp liên tục 24 giờ. Điều này được khẳng định qua tỉ lệ dày-dinh luân đạt trên 80% được thấy sau khi dùng liều 40 mg và 80 mg telmisartan trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược.

Có một xu hướng rõ ràng cho thấy mối liên hệ giữa liều lượng và thời gian hồi phục huyết áp tâm thu ban đầu. Về mặt này, dữ liệu liên quan huyết áp tâm trương không được nhất quán.

Trên bệnh nhân tăng huyết áp, telmisartan có hiệu quả làm giảm cả huyết áp tâm thu và tâm trương mà không ảnh hưởng đến nhịp mạch.



TrungTamThuoc.com

Có liên cõi liên quan đến phù (phù ngoại biên, phù toàn thân và phù) thấp hơn một cách đáng kể ở những bệnh nhân dùng TWYNSTA (40/5 mg hoặc 80/5 mg) so với những bệnh nhân dùng amlodipin 10 mg (tương ứng 4,4% so với 24,9%).

Trong một nghiên cứu khác cũng là nghiên cứu da trung tâm, mù dõi, so sánh với amlodipin, với tổng số 947 bệnh nhân bị tăng huyết áp nhẹ đến nặng mà huyết áp chưa được kiểm soát tốt với amlodipin 10 mg được dùng TWYNSTA (40/10 mg hoặc 80/10 mg) hoặc amlodipin (10 mg) đơn trị liệu. Sau 8 tuần điều trị, mỗi dạng kết hợp đều cho hiệu quả lâm giám huyết áp tâm thu và tâm trương ưu thế có ý nghĩa thống kê so với dùng amlodipin đơn trị ở các hầm lượng:

- 11,1/-9,2 mmHg với TWYNSTA 40/10 mg
- 11,3/-9,3 mmHg với TWYNSTA 80/10 mg
- 7,4/-6,5 mmHg với amlodipin 10 mg.

Tỷ lệ bệnh nhân có huyết áp bình thường (xác định bằng huyết áp tâm trương cuối liều ở tư thế ngồi <90 mmHg khi kết thúc nghiên cứu) là 63,7% với TWYNSTA 40/10 mg và 66,5% với TWYNSTA 80/10 mg so với 51,1% khi dùng amlodipin 10 mg đơn trị liệu.

Trong hai nghiên cứu mở theo dõi lâu dài tương ứng được tiến hành thêm 6 tháng, hiệu quả của TWYNSTA được duy trì trong suốt thời gian nghiên cứu.

Ở những bệnh nhân có huyết áp chưa được kiểm soát tốt với amlodipin 5 mg, TWYNSTA có thể cho hiệu quả kiểm soát được huyết áp tương đương (40/5 mg) hoặc tốt hơn (80/5 mg) so với amlodipin 10 mg mà giảm đáng kể tác dụng phụ gây phù.

Ở những bệnh nhân có huyết áp được kiểm soát tốt với amlodipin 10 mg nhưng không chịu được tác dụng phụ phù, TWYNSTA 40/5 mg hoặc 80/5 mg có thể kiểm soát được huyết áp tương tự mà ít phù hơn.

Hiệu quả chống tăng huyết áp của TWYNSTA là như nhau bất kể tuổi và giới tính và cũng như nhau ở những bệnh nhân mắc hoặc không mắc bệnh đái tháo đường.

TWYNSTA chưa được nghiên cứu ở bất cứ nhóm bệnh nhân nào ngoài chỉ định tăng huyết áp. Telmisartan đã được nghiên cứu ở một nghiên cứu quy mô lớn trên 25,620 bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao (ONTARGET). Amlodipin đã được nghiên cứu trên những bệnh nhân bị đau thắt ngực ổn định mạn tính, đau thắt ngực do co thắt động mạch vành và lâm giám lượng máu đến tim (vasospastic angina) và bệnh mạch vành được xác định qua chụp động mạch.

đ2

#### Dược động học

##### Dược động học của kết hợp cố định liều

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

##### Dược động học của các thành phần đơn lẻ

###### Hấp thu

Telmisartan được hấp thu nhanh mặc dù số lượng hấp thu thay đổi. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của telmisartan khoảng 50%.

Khi telmisartan được dùng cùng với thức ăn, mức giám diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) của telmisartan thay đổi khoảng 6% (liều 40 mg) tới xấp xỉ khoảng 19% (liều 160 mg). 3 giờ sau khi dùng thuốc, nồng độ trong huyết tương là tương tự khi telmisartan dùng lúc đói hoặc cùng với thức ăn.

Điện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) giảm ít khõ có thể làm giảm hiệu quả điều trị.



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

Phản ứng:

Telmisartan liên kết phần lớn với protein huyết tương (> 99,5%), chủ yếu với albumin và alpha-1 acid glycoprotein. Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định (Vss) xấp xỉ 500 L.

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

Chuyển hóa:

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

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

Thải trừ:

Telmisartan có đặc tính được động học phân hủy theo hàm số mũ kép với thời gian bán thải hơn 20 giờ. Nồng độ tối đa trong huyết tương ( $C_{max}$ ) và ở phạm vi hẹp hơn, diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong huyết tương – thời gian (AUC) tăng không tương xứng với liều. Không có bằng chứng về hiện tượng tích lũy telmisartan có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Sau khi dùng đường uống (và tĩnh mạch) telmisartan hầu như phần lớn bài tiết qua phân, chủ yếu dưới dạng không đổi. Bài tiết tích lũy qua nước tiểu là < 2% của liều. Độ thanh thải toàn phần huyết tương ( $CL_{tot}$ ) là cao (khoảng 900 ml/phút so với tốc độ máu qua gan (khoảng 1500 mL/phút)).

Amlodipin được thải trừ từ huyết tương ở hai pha, với thời gian bán thải khoảng từ 30 giờ tới 50 giờ. Nồng độ huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được sau khi dùng tiếp tục trong 7-8 ngày. 10% amlodipin ban đầu và 60% amlodipin dưới dạng chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu.

Bệnh nhân (dưới 18 tuổi)

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



Ảnh hưởng giới tính

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

Bệnh nhân cao tuổi

Được động học của telmisartan không khác biệt giữa bệnh nhân trẻ tuổi và cao tuổi. Thời gian để đạt được nồng độ đỉnh huyết tương của amlodipin là tương tự ở bệnh nhân trẻ tuổi và cao tuổi. Ở những bệnh nhân cao tuổi, độ thanh thải của amlodipin có xu hướng giảm, làm diện tích dưới đường cong (AUC) và thời gian bán thải tăng lên.

Bệnh nhân suy thận

Nồng độ telmisartan trong huyết tương thấp hơn được quan sát thấy ở bệnh nhân suy thận được lọc thận. Telmisartan liên kết cao với protein huyết tương ở những bệnh nhân suy thận và không thể loại bỏ bằng lọc thận. Thời gian bán thải không thay đổi ở những bệnh nhân suy thận.

Được động học của amlodipin không bị ảnh hưởng đáng kể ở bệnh nhân suy thận.



Bệnh nhân suy gan

Đã nghiên cứu dược động học ở bệnh nhân suy gan cho thấy sinh khả dụng tuyệt đối của telmisartan tăng gần 100%. Thời gian bán thải không thay đổi ở bệnh nhân suy gan.

TrungTamThuoc.com

Độ thấm thải của amlodipin giảm ở bệnh nhân suy gan dẫn đến tăng AUC khoảng 40 - 60%.

**Bảo quản**

Bảo quản nguyên trong bao bì tránh ánh sáng và tránh ẩm.  
Không bảo quản quá 30°C.

**Dạng trình bày**

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

**Hạn dùng**

36 tháng kể từ ngày sản xuất

**Sản xuất bởi**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG.  
Binger Str.173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

**ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG**

**NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIÊN BÁC SỸ**