

45/87BS1

BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 15/01/2015

**Twynsta®**  
40 mg/5 mg

Each tablet contains 40 mg telmisartan and 5 mg amlodipine (as amlodipine besilate).

Contains sorbitol (E420).  
Indications, contraindications, administration and other information:  
See enclosed leaflet.

**KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN  
READ CAREFULLY THE LEAFLET BEFORE USING**

Store in the original package in order to protect from light and moisture.  
Do not store above 30°C

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

Dùng đường uống

Mỗi viên nén chứa 40 mg telmisartan và 5 mg amlodipin

(dạng amlodipin besilat)

Chứa sorbitol (E420)

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác:  
xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng

**ĐỂ XA TAY TRẺ EM**

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

Bảo quản nguyên trong bao bì, tránh ánh sáng và ẩm

Bảo quản không quá 30°C

Xuất xứ tại ĐNC

**DNNK:**



Manufactured by/SX bởi:  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein, Germany

**Twynsta®** 40 mg/5 mg  
telmisartan/amlodipine  
Tablets  
3 x 10 tablets

**Twynsta®**  
40 mg/5 mg

telmisartan/amlodipine  
Tablets

Oral use  
3 x 10 tablets



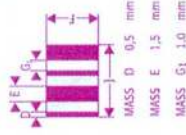
302083-01



17/01/2015

On behalf of Director  
of Applicant

Dugo Brandenburg



Example  
Technical Information  
Control Code Type: Lactus Code

	Mandatory in	
	TD	Printfile
Issue date of TD:	04.04.2012	Yes
PPM SKID:	P025416	Yes
PPM SKU version:	-001	No
Issue date of artwork:	22. MAR 2012	Yes
Print colors:	PAN Black, PAN 354, PAN 3005, PAN Cool Gray 9	Yes
Mat. No. Pack. Slice:	302083-01	No
Legend case version:	V3.0 01/JUN/2010 (please do not change or remove IU)	Yes

Technical Information	
a = Batch No.	b = Expiry date
c = Manufacturing date	d = Pritz/Sample/Clinic
Technical colors	
BI-Color/Legendcase	Free area
	BI-Lacquer-free

Additional Requirements of Packaging site	
Template name:	TD-FB_900351145_3P
Minimum Fontsize in Art: 6pt	BI-SanitKer

100



100

100

<p>dd.mm.yyyy</p> <p><b>Twynsta Tablets</b> 40 mg/5 mg telmisartan/amlopidine</p> <p> <b>Boehringer Ingelheim</b></p> <p>MH by SX bbl, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, Germany</p>	<p><b>Twynsta Tablets</b> 40 mg/5 mg telmisartan/amlopidine</p> <p> <b>Boehringer Ingelheim</b></p> <p>MH by SX bbl, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, Germany</p>	<p>dd.mm.yyyy</p> <p><b>Twynsta Tablets</b> 40 mg/5 mg telmisartan/amlopidine</p> <p> <b>Boehringer Ingelheim</b></p> <p>MH by SX bbl, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, Germany</p>	<p><b>Twynsta Tablets</b> 40 mg/5 mg telmisartan/amlopidine</p> <p> <b>Boehringer Ingelheim</b></p> <p>MH by SX bbl, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, Germany</p>	<p>dd.mm.yyyy</p> <p><b>Twynsta Tablets</b> 40 mg/5 mg telmisartan/amlopidine</p> <p> <b>Boehringer Ingelheim</b></p> <p>MH by SX bbl, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, Germany</p>	<p><b>Twynsta Tablets</b> 40 mg/5 mg telmisartan/amlopidine</p> <p> <b>Boehringer Ingelheim</b></p> <p>MH by SX bbl, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG, Germany</p>
---	---	---	---	---	---

**Boehringer Ingelheim**  
Boehringer Ingelheim International GmbH

*08 Oct 2012*  
*Inspector by Applicant*

<b>Technical Information</b>	a = Batch No.	b = Expiry date
	c = Manufacturing date	d = Price/Sample/Clinic
	Technical codes	
	Bi-Optical designation	File size
<b>Additional Requirements of Packaging site</b>		
Template name: TD-5M_28x2x51_88x110_2pk	Index: b	
All elements in "Color 1" have to be changed to black.		
direction of travel (3 arrows)		
register mark		
strip mark		
scribble number on blister		

Minimum Fontsize in AMV: 5pt B5/Schwarz

<b>File information</b>	Issue date of TD:	11.11.2010	TD	Priority
	PfM No.:	7025417	Yes	Yes
	PfM SKU version:	-001	No	Yes
	Issue date of artwork:	13. JUN. 2012	No	Yes
	Print colors:	PAN BLACK	No	Yes
	Mat. No. / Pack. Size:	300074-01	No	Yes
	Legend case version:	V2.0 01/JUN/2010 (please do not change or remove it)		

ĐIỀU KIỆN CHIA SẺ



100%  
TỰ  
ĐÓNG

**TWYNSTA®**



## **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), oxít sắt đen (E172), oxít sắt vàng (E172), magnesi stearat, tinh bột ngô, meglumin, cellulose vi tinh thể, povidon K25, tinh bột đã hồ 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 gặp phải bất kỳ phản ứng không mong muốn như phù khiến 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 tới 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 đối 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 đối kháng thụ thể angiotensin II được cân nhắc là thật cần thiết.

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.

#### Suy gan:

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 liệu 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 đông mạch thân

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 đến 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 nội 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 mãn 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 tụt huyết áp cấp, tăng nitrơ 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 phì đại tắc nghẽn:

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

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

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 khuyến 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 thân trong 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 dược 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  $AUC_{0-24}$  và  $C_{max}$  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 độc 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 đối 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

*Yên cầu thận trọng khi điều trị đồng thời*

Bưởi và nước bưởi

Khuyến cáo không sử dụng TWYNSTA cùng với bưởi hoặc nước bưởi 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,



phenytoin, fosphenytoin, 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 đa liều 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 dược động học của amlodipin.

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

Sử dụng đồng thời amlodipin với atorvastatin, digoxin, warfarin hoặc ciclosporin không cho thấy ảnh hưởng đáng kể về dược động học và dược 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.

Chống chỉ định sử dụng các chất ức chế thụ thể angiotensin II trong suốt ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ. Các nghiên cứu tiền lâm sàng sử dụng telmisartan không 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 ôi, 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.

Nếu có dùng các chất đối kháng thụ thể angiotensin II trong ba tháng giữa thai kỳ, khuyến cáo nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ điều trị với các chất đối kháng thụ thể angiotensin II nên được theo dõi chặt chẽ để phát hiện tình trạng huyết áp thấp.

#### Amlodipin:

Dữ liệu từ một số ít phụ nữ mang thai dùng thuốc không cho thấy amlodipin hoặc các thuốc đối kháng thụ thể calci khác có ảnh hưởng gây hại tới sức khỏe của thai nhi. Tuy nhiên, có thể có nguy cơ chuyển dạ kéo dài.

#### Cho con bú

Người ta chưa biết liệu telmisartan và/hoặc amlodipin có được bài tiết vào sữa người hay không. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy telmisartan được bài tiết trong sữa. Do có khả năng xảy ra các tác dụng ngoại ý ở trẻ bú mẹ, nên quyết định liệu nên ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị, tùy theo tầm quan trọng của thuốc này đối với người mẹ.

#### Khả năng sinh sản

Không có sẵn dữ liệu từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với dạng thuốc phối hợp cố định liều hoặc với từng thành phần riêng biệt.

Chưa tiến hành các nghiên cứu về độc tính trên khả năng sinh sản với dạng kết hợp telmisartan và amlodipin.

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không quan sát thấy ảnh hưởng nào của telmisartan trên khả năng sinh sản ở cả giống đực và giống cái.

Tương tự như vậy, không có ảnh hưởng nào trên khả năng sinh sản ở cả hai giống đực và cái được báo cáo với amlodipin.

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

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc được thực hiện. Tuy nhiên, khi lái xe hoặc vận hành máy móc nên lưu ý các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra như ngất, ngủ gà, choáng váng, hoặc chóng mặt trong thời gian điều trị. Do vậy, nên khuyến cáo bệnh nhân thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc. Nếu bệnh nhân gặp phải các tác dụng không mong muốn này, họ nên tránh những công việc có khả năng gây rủi ro như lái xe hoặc vận hành máy móc.

#### Tác dụng không mong muốn

##### Phối hợp cố định liều

Tính an toàn và độ dung nạp của TWYNSTA đã được đánh giá trong năm thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên hơn 3500 bệnh nhân, trong đó hơn 2500 bệnh nhân dùng telmisartan kết hợp với amlodipin.

Các phản ứng ngoại ý được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với telmisartan và amlodipin được trình bày dưới đây phân loại theo hệ cơ quan.

##### Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng

Viêm bàng quang

##### Rối loạn tâm thần

Trầm cảm, lo lắng, mất ngủ

Rối loạn hệ thần kinh

Ngất, ngủ gà, choáng váng, đau nửa đầu, đau đầu, bệnh thần kinh ngoại biên, dị cảm, giảm xúc giác, loạn vị giác, run

Rối loạn tai và mê đạo tai

Chóng mặt

Rối loạn tim

Nhịp tim chậm, đánh trống ngực

Rối loạn mạch

Huyết áp thấp, tụt huyết áp thể đứng, đỏ bầm mắt

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Ho

Rối loạn da dày ruột

Đau bụng, tiêu chảy, nôn, buồn nôn, phì đại nước (lợi), khó tiêu, khô miệng

Rối loạn da và mô dưới da

Chàm, hồng ban, phát ban, ngứa

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết

Đau khớp, đau lưng, cơ cơ (võp bẻ ở chân), đau cơ, đau ở chi (đau chân)

Rối loạn thân và tiết niệu

Tiểu đêm

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Rối loạn cương dương

Rối loạn toàn thân

Phù ngoại biên, suy nhược (yếu), đau ngực, mệt mỏi, phù, khó chịu

Xét nghiệm

Tăng men gan, tăng acid uric máu

*Các thông tin thêm về dạng kết hợp*

Phù ngoại biên, một tác dụng phụ lệ thuộc vào liều được biết do amlodipin, nhìn chung được ghi nhận với tỷ lệ thấp hơn ở những bệnh nhân dùng kết hợp telmisartan/amlodipin so với những bệnh nhân dùng amlodipin đơn trị liệu.

*Các thông tin thêm về từng thành phần riêng biệt*

Các tác dụng phụ đã được báo cáo trước đó với từng thành phần riêng biệt (amlodipin hoặc telmisartan) có thể có khả năng cũng là các tác dụng phụ của TWYNSTA, kể cả khi không quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng hoặc trong thời gian thuốc lưu hành.

**Telmisartan**

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng

Nhiễm khuẩn huyết trong đó có tử vong, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên

Rối loạn hệ máu và bạch huyết

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

Rối loạn hệ miễn dịch

Phản ứng phản vệ, quá mẫn.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

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

Rối loạn mắt

Rối loạn thị giác

Rối loạn tim

Nhịp tim nhanh

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

Khó thở

Rối loạn da dày ruột

Đầy hơi, khó chịu dạ dày

Rối loạn gan mật

Bất thường chức năng gan, rối loạn gan\*

\*Hầu hết các trường hợp bất thường chức năng gan/rối loạn chức năng gan ghi nhận trong khi telmisartan được lưu hành xảy ra ở bệnh nhân người Nhật Bản, vốn hay bị các phản ứng bất lợi này.

Rối loạn da và mô dưới da

Phù mạch (với hậu quả gây tử vong), tăng tiết mồ hôi, mào đay, phát ban da do thuốc, phát ban da nhiễm độc

Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết

Đau gân (các triệu chứng giống viêm gân)

Rối loạn thận và tiết niệu

Suy thận kể cả suy thận cấp (xem Thận trọng đặc biệt và Cảnh báo)

Rối loạn toàn thân

Bệnh giả cúm

Xét nghiệm

Giảm hemoglobin, tăng creatinin huyết, tăng creatin phosphokinase (CPK)

**Amlodipin**

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch

Quá mẫn

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

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 mê đạo tai

Ù 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 da dày ruột

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

Rối loạn gan mật

Viêm gan, vàng da, tăng men gan (phần lớn phù hợp với hiện tượng ứ 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 thân và tiết niệu

Rối loạn tiểu tiện, tiểu nhiều lần

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 dược lý gia tăng.

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 gắn 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 đáy- đỉnh luôn 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.



Hiệu quả chống tăng huyết áp của telmisartan tương đương với các thuốc đại diện cho các nhóm thuốc chống tăng huyết áp khác (được thể hiện trong các thử nghiệm lâm sàng so sánh giữa telmisartan và amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazid, losartan, lisinopril, ramipril và valsartan.).

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy điều trị bằng telmisartan sẽ đi kèm với việc làm giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê Khối lượng Thất trái (Left Ventricular Mass) và Chỉ số Khối lượng Thất trái (Left Ventricular Mass Index) ở những bệnh nhân tăng huyết áp và có phì đại thất trái.

Các thử nghiệm lâm sàng (bao gồm các thuốc so sánh như losartan, ramipril và valsartan) đã cho thấy điều trị với telmisartan làm giảm protein niệu có ý nghĩa thống kê (gồm albumin niệu vi thể và albumin niệu đại thể) ở những bệnh nhân tăng huyết áp có kèm theo bệnh thận do đái tháo đường.

Các thử nghiệm lâm sàng so sánh trực tiếp hai thuốc chống tăng huyết áp cho thấy biến chứng ho khan ít hơn đáng kể ở những bệnh nhân điều trị với telmisartan so với bệnh nhân dùng các thuốc ức chế men chuyển angiotensin.

#### Phòng ngừa bệnh lý và tử vong do tim mạch

ONTARGET (ONgoin Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) so sánh hiệu quả trên tim mạch của telmisartan, ramipril và kết hợp giữa telmisartan và ramipril ở 25.620 bệnh nhân từ 55 tuổi trở lên có tiền sử bệnh động mạch vành, đột quy, bệnh mạch máu ngoại biên, hoặc đái tháo đường có tổn thương cơ quan đích (ví dụ bệnh võng mạc, phì đại thất trái, albumin niệu vi thể hoặc đại thể), nhóm này đại diện cho những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao.

Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào một trong ba nhóm điều trị sau đây: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) hoặc nhóm kết hợp telmisartan 80 mg và ramipril 10 mg (n = 8502) và được theo dõi trung bình là 4,5 năm. Nhóm nghiên cứu có 73% là nam giới, 74% người da trắng, 14% người Châu Á và 43% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Gần 83% bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên có tăng huyết áp: 69% bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp được ngẫu nhiên lựa chọn và thêm vào đó 14% bệnh nhân có huyết áp thực sự trên 140/90 mm Hg. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường là 38% và thêm 3% có tăng đường huyết lúc đói. Điều trị tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu bao gồm acid acetylsalicylic (76%), statins (62%), thuốc chẹn beta (57%), thuốc chẹn kênh calci (34%), nitrat (29%) và thuốc lợi tiểu (28%).

Kết cuộc đánh giá chính là kết hợp của tử vong do bệnh lý tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, đột quy không gây tử vong và nhập viện do suy tim sung huyết.

Sự tuân thủ điều trị tốt hơn ở nhóm telmisartan so với nhóm sử dụng ramipril hoặc nhóm dùng kết hợp telmisartan và ramipril, mặc dù dân số nghiên cứu đã được sàng lọc trước về mặt dung nạp điều trị với thuốc ức chế men chuyển (ACE-inhibitor). Phân tích các tác dụng ngoại ý dẫn đến ngừng hẳn điều trị và các tác dụng ngoại ý nghiêm trọng cho thấy ho và phù mạch được báo cáo ít hơn ở những bệnh nhân điều trị với telmisartan so với những bệnh nhân điều trị với ramipril, ngược lại, huyết áp thấp được báo cáo thường xuyên hơn ở nhóm điều trị với telmisartan.

Telmisartan có hiệu quả tương đương với ramipril trong việc làm giảm kết cuộc chính. Tỷ lệ xuất hiện kết cuộc chính là tương đương ở nhóm dùng telmisartan (16,7%), ramipril (16,5%) và telmisartan kết hợp với ramipril (16,3%). Tỷ số nguy hại ở nhóm dùng telmisartan so với nhóm ramipril là 1,01 (KTC 97,5% từ 0,93 – 1,10, p (không thua kém) = 0,0019). Nghiên cứu cho thấy hiệu quả điều trị kéo dài sau khi điều chỉnh cho sự khác biệt về huyết áp tâm thu lúc bắt đầu nghiên cứu và suốt thời gian sau đó. Không có sự khác biệt về kết cuộc chính theo tuổi, giới tính, chủng tộc, các điều trị ban đầu hoặc bệnh lý có sẵn.

Nghiên cứu cũng ghi nhận telmisartan có hiệu quả tương đương với ramipril trong nhiều kết cuộc phụ được định trước, bao gồm kết hợp của tử vong do bệnh lý tim mạch, nhồi máu cơ tim không gây tử vong, và đột quỵ không gây tử vong, kết cuộc chính trong nghiên cứu tham khảo HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) là nghiên cứu xác định hiệu quả của ramipril so với placebo. Tỷ số nguy hại của telmisartan so với ramipril cho kết cuộc chính trong ONTARGET là 0,99 (KTC 97,5% từ 0,90 – 1,08), p (không thua kém) = 0,0004).

Kết hợp telmisartan với ramipril không hiệu quả hơn so với việc dùng telmisartan hoặc ramipril đơn trị liệu. Thêm vào đó, có một tỷ lệ cao hơn đáng kể bệnh nhân bị tăng kali máu, suy thận, huyết áp thấp và ngất khi dùng kết hợp. Do vậy không khuyến cáo sử dụng kết hợp telmisartan và ramipril ở nhóm bệnh nhân này.

### **Amlodipin:**

Amlodipin là một chất ức chế dòng ion calci đi vào tế bào, thuộc nhóm dihydropyridin (chẹn kênh chậm hoặc đối kháng ion calci) và ức chế dòng ion calci xuyên màng vào cơ tim và cơ trơn mạch máu.

Cơ chế của tác dụng chống tăng huyết áp của amlodipin là do hiệu quả gián tiếp trên cơ trơn mạch máu, dẫn đến làm giảm kháng lực ngoại vi và giảm huyết áp. Dữ liệu thử nghiệm cho thấy amlodipin liên kết với cả hai vị trí gắn kết dihydropyridin và không dihydropyridin.

Amlodipin tương đối chọn lọc lên mạch, với tác dụng mạnh hơn trên các tế bào cơ trơn mạch máu so với tế bào cơ tim.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp, liều dùng một lần mỗi ngày làm giảm đáng kể huyết áp trên lâm sàng ở cả tư thế nằm ngửa và đứng trong suốt 24 giờ. Do khởi phát tác dụng chậm, huyết áp thấp cấp tính không phải là vấn đề khi sử dụng amlodipin.

Ở các bệnh nhân tăng huyết áp có chức năng thận bình thường, các mức liều điều trị của amlodipin làm giảm kháng lực mạch máu thận và tăng độ lọc cầu thận và tăng lưu lượng tưới máu thận hiệu quả mà không thay đổi phân suất lọc cầu thận hoặc protein niệu.

Amlodipin không liên quan đến bất kỳ tác dụng ngoại ý nào về chuyển hóa hoặc thay đổi lipid huyết tương và phù hợp cho việc sử dụng ở bệnh nhân hen, đái tháo đường, và gút.

### **Sử dụng trên bệnh nhân suy tim:**

Theo các nghiên cứu huyết động học và các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng đánh giá khả năng gắng sức trên các bệnh nhân suy tim độ II-IV theo phân loại NYHA cho thấy amlodipin không làm xấu đi biểu hiện lâm sàng được xác định bởi nghiệm pháp gắng sức, phân suất tống máu thất trái và triệu chứng lâm sàng.

Một nghiên cứu có đối chứng với giả dược (PRAISE) được thiết kế để đánh giá các bệnh nhân suy tim độ III-IV theo phân loại NYHA dùng digoxin, thuốc lợi tiểu và các chất ức chế men chuyển cho thấy amlodipin không làm gia tăng nguy cơ tử vong hoặc tỉ lệ gộp tử vong và bệnh đi kèm với tình trạng suy tim.

Trong một nghiên cứu theo dõi, dài hạn có đối chứng với giả dược (PRAISE-2) dùng amlodipin trên những bệnh nhân suy tim độ III và IV theo phân loại NYHA mà không có triệu chứng lâm sàng hoặc triệu chứng thực thể gợi ý bệnh lý thiếu máu cục bộ, đang dùng liều ổn định của các chất ức chế men chuyển, digitalis, và thuốc lợi tiểu, amlodipin không ảnh hưởng trên tử vong toàn bộ do nguyên nhân tim mạch. Trong nhóm bệnh nhân này, amlodipin có liên quan với sự gia tăng số ca phù phổi mặc dù không có khác biệt đáng kể về tỉ lệ suy tim nặng lên so với giả dược.

### **TWYNSTA**

Trong một nghiên cứu có thiết kế giai thừa, nhóm song song, đối chứng với giả dược, mù đôi, ngẫu nhiên, đa trung tâm, kéo dài 8 tuần trên 1461 bệnh nhân tăng huyết áp từ nhẹ đến nặng (huyết áp tâm trương trung bình khi ngồi  $\geq 95$  và  $< 110$  mmHg) đã được sử dụng giả dược trong một giai đoạn chuẩn bị 3-4 tuần để đảm bảo không còn bất cứ thuốc điều trị tăng huyết áp nào trong cơ thể trước khi họ được chọn ngẫu nhiên vào điều trị mù đôi. Điều trị với kết hợp liều của TWYNSTA làm giảm đáng kể cả huyết áp tâm trương và tâm thu và ở các tỷ lệ kiểm soát cao hơn so với các nhóm tương ứng được điều trị với các hoạt chất đơn trị liệu.

Kết hợp telmisartan/amlodipin cho thấy liều dùng có liên hệ với mức độ giảm huyết áp tâm thu/tâm trương trong giới hạn liều điều trị:

- 21,8/-16,5 mmHg với 40/5 mg,
- 22,1/-18,2 mmHg với 80/5 mg,
- 24,7/-20,2 mmHg với 40/10 mg và
- 26,4/-20,1 mmHg với 80/10 mg.

Tỷ lệ bệnh nhân có huyết áp tâm trương đạt tới  $< 90$  mmHg khi dùng kết hợp telmisartan/amlodipin là:

- 71,6% với 40/5 mg,
- 74,8% với 80/5 mg,
- 82,1% với 40/10 mg và
- 85,3% với 80/10 mg.

Một phân nhóm gồm 1050 bệnh nhân trong nghiên cứu thiết kế giai thừa bị tăng huyết áp từ trung bình đến nặng (huyết áp tâm trương  $\geq 100$  mmHg). Ở những bệnh nhân thường cần nhiều hơn một thuốc chống tăng huyết áp để đạt được huyết áp mục tiêu như nhóm này, thay đổi huyết áp tâm thu/tâm trương trung bình quan sát được khi dùng điều trị kết hợp chứa amlodipin 5 mg ((-22,2/-17,2 mmHg với 40/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg với 80/5 mg) là tương đương hoặc nhiều hơn so với những bệnh nhân dùng amlodipin 10 mg (-21,0/-17,6 mmHg). Hơn nữa, điều trị với kết hợp cho thấy giảm đáng kể tỷ lệ phù chân (1,4% với 40/5 mg; 0,5% với 80/5 mg; 17,6% với amlodipin 10 mg).

Hiệu quả chống tăng huyết áp chủ yếu đạt được trong vòng 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Theo dõi huyết áp ngoại trú bằng máy đo tự động (ABPM-automated ambulatory blood pressure monitoring) được thực hiện trên một phân nhóm gồm 562 bệnh nhân đã khẳng định kết quả giảm huyết áp tâm thu và tâm trương đo ở phòng khám một cách ổn định trong suốt 24 giờ dùng thuốc.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm, mù đôi, so sánh với amlodipin, tổng số gồm 1097 bệnh nhân bị tăng huyết áp nhẹ đến nặng mà huyết áp chưa được kiểm soát tốt với amlodipin 5 mg được dùng TWYNSTA (40/5 mg hoặc 80/5 mg) hoặc amlodipin đơn trị (5 mg hoặc 10 mg). Sau 8 tuần điều trị, mỗi dạng kết hợp đều cho hiệu quả làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ưu thế có ý nghĩa thống kê so với dùng amlodipin đơn trị ở các hàm lượng:

- 13,6/-9,4 mmHg với TWYNSTA 40/5 mg,
- 15,0/-10,6 mmHg với TWYNSTA 80/5 mg,
- 6,2/-5,7 mmHg với amlodipin 5 mg và
- 11,1/-8,0 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 56,7% với TWYNSTA 40/5 mg và 63,8% với TWYNSTA 80/5 mg so với

- 42,0% với amlodipin 5 mg và
- 56,7% với amlodipin 10 mg.

Các biến cố 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 đa trung tâm, mù đôi, 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 làm giảm huyết áp tâm thu và tâm trương ưu thế có ý nghĩa thống kê so với dùng amlodipin đơn trị ở các hàm 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 làm giảm lượng máu đến tim (vasospastic angina) và bệnh mạch vành được xác định qua chụp động mạch.

## **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 giảm 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.

Diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) giảm ít khó 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.

#### Phân bố:

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 dược 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 nhi (dưới 18 tuổi)

Không có các dữ liệu dược 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

Dược 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.

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



Bệnh nhân suy gan

Các 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.

Độ thanh 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 KIẾN BÁC SỸ**

Thay mặt Giám đốc công ty đăng ký



14 Oct 2013



PHÓ CỤC TRƯỞNG  
Nguyễn Việt Hùng

