

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 amlodipine

Yên cầu thận trọng khi điều trị đồng thời

Buối và nước buối

Khuyến cáo không sử dụng TWYNSTA cùng với buối hoặc nước buối 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 amlodipine, có thể qua CYP3A4 (nồng độ trong huyết tương tăng khoảng 50% và hiệu quả của amlodipine được tăng lên)
Không ngoại trừ khả năng các chất ức chế CYP3A4 mạnh hơn (ví dụ ketoconazole, itraconazole, ritonavir) có thể gây tăng nồng độ huyết tương của amlodipine nhiều hơn so với *diltiazem*.

Các thuốc gây cảm ứng men CYP3A4 (các chất chống co giật [ví dụ carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone], rifampicin, Hypericum perforatum).

Sử dụng đồng thời có thể làm giảm nồng độ amlodipine trong huyết tương. Cần theo dõi lâm sàng, và có thể cần chỉnh liều của amlodipine 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 amlodipine 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 20 mg hàng ngày trên những bệnh nhân dùng amlodipine.

Thuốc ức chế miễn dịch
Amlodipin có thể gây tăng hấp thu toàn thân của ciclosporin hoặc tacrolimus khi sử dụng đồng thời. **Khuyến cáo thường xuyên theo dõi nồng độ đáy của ciclosporin và tacrolimus và chỉnh liều khi cần thiết.**

Các lưu ý khác
Trong đơn trị liệu, amlodipine được dùng an toàn với các thuốc lợi tiểu thiazide, chẹn beta, ức chế men chuyển (ACE), nitrate 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 amlodipine 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 buối với một liều đơn dạng uống 10 mg amlodipine trên 20 người tình nguyện khỏe mạnh không cho thấy ảnh hưởng đáng kể về đặc tính dược động học của amlodipine.
Sử dụng đồng thời amlodipine với cimetidine không cho thấy ảnh hưởng đáng kể về dược động học của amlodipine.
Sử dụng đồng thời amlodipine với atorvastin, digoxin hoặc warfarin 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 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.
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.

Amlodipine:
Dữ liệu từ một số ít phụ nữ mang thai dùng thuốc không cho thấy amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine.

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 amlodipine.

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 amlodipine.

Các phản ứng ngoại ý được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với telmisartan và amlodipine 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 dao tai
Chóng mặt

Rối loạn tim
Nhịp tim chậm, đánh trống ngực

Rối loạn mạch
Huyết áp thấp, tụt huyết áp thể đứng, dò bùng mắt

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất
Ho

Rối loạn da dày ruột
Đau bụng, tiêu chảy, nôn, buồn nôn, phì đại nướu (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, co cơ (vọp 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 amlodipine, nhìn chung được ghi nhận với tỷ lệ thấp hơn ở những bệnh nhân dùng kết hợp telmisartan/amlodipine so với những bệnh nhân dùng amlodipine 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 (amlodipine 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 thân 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 creatinine huyết, tăng creatine phosphokinase (CPK)

Amlodipine
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 hệ thần kinh
Rối loạn ngoại tháp

Rối loạn mắt
Giảm thị lực

Rối loạn tai và mê dao 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

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 amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine 10 mg mà giảm đáng kể tác dụng phụ gây phù.

Ở những bệnh nhân có huyết áp được kiểm soát tốt với amlodipine 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). Amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine đơn trị liệu, nồng độ đỉnh trong huyết tương của amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine khoảng 21 L/kg. Các nghiên cứu in vitro với amlodipine 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 glucuronide với các phân tử mẹ. Các liên kết này không cho thấy tác dụng dược lý.

Amlodipine 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_{total}) là cao (khoảng 900 ml/phút so với tốc độ máu qua gan (khoảng 1500 ml/phút)).

Amlodipine 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% amlodipine ban đầu và 60% amlodipine 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 amlodipine là tương tự ở bệnh nhân trẻ tuổi và cao tuổi. Ở những bệnh nhân cao tuổi, độ thanh thải của amlodipine 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 amlodipine 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 amlodipine 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 hoặc 14 vỉ x 7 viên nén.

Hạn dùng

36 tháng kể từ ngày sản xuất

Sản xuất bởi

M/s Cipla Ltd.
Plot No. L-139 to L-146, Verna Industrial Estate, Verna-Goa, India

Đóng gói và xuất xưởng 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

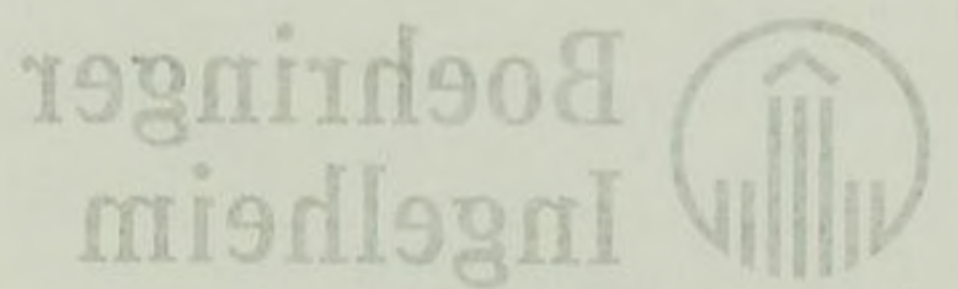
TWYTAB-05/121015



Boehringer Ingelheim

TWYNSTA

TWYNSTA



301082-08