

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN TRƯỚC KHI SỬ DỤNG
NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, HÃY HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SĨ.
THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN CỦA BÁC SĨ.

THÔNG TIN KÊ ĐƠN

VIÊN NÉN RIOSART

Viên nén Irbesartan 150 mg/300 mg

SỬ DỤNG TRONG THAI KỲ

Khi sử dụng thuốc trong 3 tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ, thuốc tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin có thể gây tổn thương và cả tử vong cho thai nhi đang phát triển. Khi phát hiện có thai, dừng sử dụng irbesartan ngay lập tức có thể (xem CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

THÀNH PHẦN

Viên nén RIOSART 150 mg

Mỗi viên nén bao phim chứa: Irbesartan Ph. Eur..... 150 mg

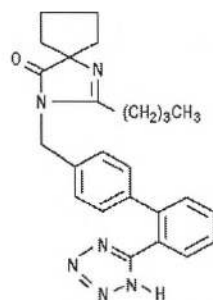
Viên nén RIOSART 300 mg

Mỗi viên nén bao phim chứa: Irbesartan Ph. Eur..... 300 mg

Tá dược: Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, opadry OY LS 28900 white, titanium dioxide, macrogol/PEG 4000, Nước cất.

MÔ TẢ ¹

Irbesartan là một chất đối kháng thụ thể angiotensin II (phân tuýp AT₁). Irbesartan là một hợp chất không chứa peptide, tên hóa học là 2-Butyl-3-[[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl] methyl]-1,3-diazaspiro[4.4]non-1-en-4-one. Công thức phân tử là C₂₅H₂₈N₆O và phân tử lượng là 428,5 và công thức cấu tạo như sau:



IRBESARTAN

CHỈ ĐỊNH ²

Viên nén Irbesartan được chỉ định trong trường hợp:

- Điều trị tăng huyết áp nguyên phát



- Điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân bị bệnh thận và đái tháo đường type 2, irbesartan được sử dụng như là thành phần của phác đồ thuốc trị tăng huyết áp.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG^{1,2}

Viên nén Irbesartan có hai hàm lượng là 150 mg và 300 mg. Các viên nén này không thể cung cấp cho tất cả các phác đồ đã được phê duyệt của irbesartan; vì vậy nên sử dụng các dạng bào chế và hàm lượng đã được phê duyệt khác của irbesartan trong các trường hợp này.

Viên nén Irbesartan có thể được dùng với các thuốc trị tăng huyết áp khác kèm hoặc không kèm thức ăn.

Liều lượng khuyến cáo thông thường khi bắt đầu và duy trì đối với **Viên nén Irbesartan** là 150 mg ngày 1 lần, kèm hoặc không kèm thức ăn. **Viên nén Irbesartan** liều dùng 150 mg ngày 1 lần thông thường kiểm soát huyết áp trong 24 giờ tốt hơn là liều 75 mg. Tuy nhiên, khởi đầu trị liệu với liều 75 mg có thể được cân nhắc, đặc biệt ở các bệnh nhân được thăm phân máu và bệnh nhân trên 75 tuổi.

Ở bệnh nhân với liều 150 mg không đủ để kiểm soát, có thể tăng liều dùng của **Viên nén Irbesartan** lên 300 mg, hoặc có thể thêm vào các thuốc trị tăng huyết áp khác. Đặc biệt, thêm thuốc lợi tiểu như hydrochlorothiazide đã được chứng minh là có tác dụng bổ sung với irbesartan.

Ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có kèm tăng huyết áp, trị liệu nên được khởi đầu với **Viên nén Irbesartan** liều 150 mg ngày 1 lần và chuẩn độ lên đến 300 mg ngày 1 lần vì liều duy trì thường được sử dụng hơn trong điều trị bệnh thận.

Biểu hiện lợi ích trên thận của irbesartan ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 được dựa vào các nghiên cứu trong đó irbesartan được sử dụng thêm vào với các thuốc trị tăng huyết áp khác, khi cần, để đạt huyết áp mục tiêu.

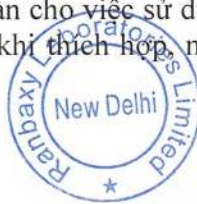
Liều dùng khởi đầu thấp hơn của irbesartan được khuyến cáo ở bệnh nhân mất thể tích nội mạch hoặc mất muối (ví dụ bệnh nhân được điều trị mạnh với thuốc lợi tiểu hoặc khi thăm phân máu) (xem **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

SỬ DỤNG Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT^{1,2}

Thai kỳ

Sử dụng thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRAs) không được khuyến cáo trong 3 tháng thứ nhất của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng AIIRAs trong 3 tháng thứ hai và thứ ba của thai kỳ.

Chứng cứ dịch tễ học liên quan đến nguy cơ quái thai sau khi phơi nhiễm với thuốc ức chế ACE trong 3 tháng thứ nhất của thai kỳ chưa được kết luận cuối cùng; tuy nhiên tăng nguy cơ nhỏ không thể được loại trừ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ học có kiểm chứng trên nguy cơ với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs), các nguy cơ tương tự có thể tồn tại đối với nhóm thuốc này. Trừ khi trị liệu tiếp tục với AIIRAs được xem là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch có thai nên thay đổi điều trị với thuốc trị tăng huyết áp khác mà đã có dữ liệu tính an toàn cho việc sử dụng trong thai kỳ. Khi chẩn đoán có thai, ngay lập tức dừng điều trị với AIIRAs và khi thích hợp, nên bắt đầu trị liệu thay thế.



Phơi nhiễm với AIIRAs trong 3 tháng thứ hai và thứ ba thai kỳ được biết là gây độc cho thai nhi (chức năng thận giảm, thiếu ối, chậm cốt hóa xương sọ) và ngộ độc sơ sinh (suy chức năng thận, tụt huyết áp, tăng kali huyết).

Nếu phơi nhiễm với AIIRAs xảy ra từ 3 tháng thứ hai của thai kỳ, khuyến cáo siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ.

Trẻ có mẹ dùng AIIRAs nên được giám sát chặt về tụt huyết áp.

Cho con bú

Vì không có thông tin thích hợp liên quan đến việc sử dụng irbesartan trong khi cho con bú, không khuyến cáo sử dụng irbesartan và nên điều trị thay thế có dữ liệu an toàn đã được thiết lập, đặc biệt khi nuôi con bằng sữa mẹ hoặc ở trẻ sinh non.

Trẻ em

Irbesartan, trong một nghiên cứu với liều dùng lên đến 4,5 mg/kg/ngày, ngày 1 lần, dường như không làm giảm huyết áp hiệu quả ở bệnh nhi từ 6 đến 16 tuổi.

Irbesartan chưa được nghiên cứu ở bệnh nhi dưới 6 tuổi.

Irbesartan không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em và thanh thiếu niên vì thiếu dữ liệu tính an toàn và hiệu quả.

Người cao tuổi

Trong số 4925 người dùng irbesartan trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng về tăng huyết áp, 911 (18,5%) là 65 tuổi trở lên, trong khi 150 (3,0%) là 75 tuổi trở lên. Không có sự khác biệt tổng thể về tính hiệu quả hoặc an toàn quan sát được giữa những người này và người trẻ hơn, nhưng sự nhạy cảm hơn của một số người lớn tuổi hơn không thể được loại trừ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH²



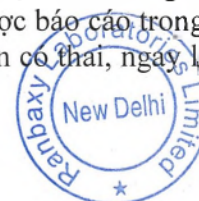
Viên nén Irbesartan chống chỉ định trong trường hợp:

- Quá mẫn với hoạt chất, hoặc với bất cứ tá dược nào trong sản phẩm thuốc.
- 3 tháng thứ hai và thứ ba thai kỳ.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG^{1,2}

Tỉ lệ mắc và tử vong ở Thai nhi/Trẻ sơ sinh

Các thuốc tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin có thể gây bệnh tật và tử vong ở thai nhi và trẻ sơ sinh khi được dùng cho phụ nữ có thai. Hàng loạt trường hợp đã được báo cáo trong y văn thế giới ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Khi phát hiện có thai, ngay lập tức dừng sử dụng irbesartan.



Việc sử dụng các thuốc tác động trực tiếp trên hệ renin-angiotensin trong 3 tháng thứ hai và thứ ba thai kỳ có liên quan đến tổn thương thai nhi và trẻ sơ sinh, gồm cả tụt huyết áp, giảm sản xương sọ ở trẻ sơ sinh, khó tiểu, suy chức năng thận có thể hồi phục hoặc không thể hồi phục và tử vong.

Thiếu ối cũng đã được báo cáo, có thể là do giảm chức năng thận thai nhi; thiếu ối trong trường hợp này có liên quan đến co cứng chi ở thai nhi, biến dạng sọ và mặt, và giảm sản phát triển phổi. Sinh non, chậm phát triển trong tử cung, còn ống động mạch cũng đã được báo cáo, mặc dù nó không rõ là các biến cố này có phải là do phơi nhiễm với thuốc hay không.

Các tác dụng phụ này dường như không phải là do phơi nhiễm thuốc trong tử cung mà sự phơi nhiễm thuốc này bị giới hạn trong 3 tháng đầu của thai kỳ.

Các bà mẹ có phôi và thai nhi phơi nhiễm với thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II chỉ trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ cũng nên được thông báo. Tuy nhiên, khi bệnh nhân có thai, bác sĩ nên buộc bệnh nhân dừng sử dụng irbesartan càng sớm càng tốt.

Hiếm khi (có thể ít hơn 1 lần trong một nghìn thai kỳ), không thay thế bằng thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin được phát hiện. Trong các trường hợp hiếm có này, các bà mẹ nên được báo cho biết về các mối nguy hại có khả năng xảy ra với thai nhi, và nên siêu âm định kỳ để đánh giá môi trường trong dịch ối.

Nếu quan sát thấy có thiếu ối, dừng sử dụng irbesartan trừ khi cân nhắc việc cứu sống người mẹ. Test cơ cơ gắng sức Contraction stress testing (CST), một test không gắng sức a non-stress test (NST), hoặc dữ liệu sinh lý học (biophysical profiling - BPP) có thể thích đáng phụ thuộc vào tuần thai. Bệnh nhân và bác sĩ nên được biết điều này, tuy nhiên, thiếu ối có thể không xuất hiện cho đến sau khi thai nhi bị chấn thương không hồi phục kéo dài.

Trẻ em có tiền sử phơi nhiễm trong tử cung *in utero* với một chất đối kháng thụ thể angiotensin II nên được giám sát chặt về tụt huyết áp, thiếu niệu, và tăng kali huyết. Nếu xảy ra thiếu niệu, chú ý hỗ trợ huyết áp và tưới máu thận. Hoán đổi máu hoặc thẩm phân có thể cần thiết như là phương tiện để đảo ngược tụt huyết áp và/hoặc thay thế cho chức năng thận bị rối loạn.

Khi chuột cống có thai được điều trị với irbesartan từ ngày 0 đến ngày 20 thai kỳ (các liều uống 50, 180, và 650 mg/kg/ngày), tăng tỉ lệ bị hang chậu thận, tích dịch niệu quản và/hoặc không có núm thận được quan sát ở thai nhi ở các liều dùng ≥ 50 mg/kg/ngày (khoảng tương đương liều dùng khuyến cáo tối đa cho người [MRHD], 300 mg/ngày, dựa vào diện tích bề mặt cơ thể). Phù dưới da đã được quan sát ở thai nhi dùng các liều ≥ 180 mg/kg/ngày (khoảng bốn lần MRHD dựa vào diện tích bề mặt cơ thể). Vì các dị tật này không được quan sát ở chuột cống phơi nhiễm với irbesartan (các liều uống 50, 150, và 450 mg/kg/ngày) bị hạn chế ở thai kỳ các ngày 6-15, dường như chúng phản ánh tác động của thuốc trên thai kỳ muộn. Ở thỏ có thai, các liều uống 30 mg irbesartan/kg/ngày có liên quan đến tỉ lệ tử vong động vật mẹ và sảy thai. Các con cái sống sót dùng liều này (khoảng 1,5 lần MRHD dựa vào thể tích bề mặt cơ thể) tăng nhẹ về hư thai sớm và giảm tương ứng về thai nhi sống sót. Irbesartan qua nhau thai ở chuột cống và thỏ.

Hoạt tính phóng xạ thể hiện ở thai chuột cống và thỏ trong thai kỳ muộn và trong sữa chuột cống sau khi dùng liều uống irbesartan được đánh dấu phóng xạ.

Thận trọng chung



Ở bệnh nhân có trương lực mạch và chức năng thận phụ thuộc phần lớn vào hoạt tính của hệ renin-angiotensin-aldosterone (như bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc đang bị bệnh thận, gồm hẹp động mạch thận), điều trị với thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin – II mà tác động hệ này có liên quan đến tụt huyết áp cấp, nitơ huyết, thiếu niệu, hoặc suy thận cấp hiếm có. Cũng như bất kỳ thuốc trị tăng huyết áp, giảm huyết áp quá mức ở bệnh nhân thiếu máu tim hoặc bệnh thiếu máu tim mạch có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ. Vì quan sát được ở các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, irbesartan và các thuốc đối kháng angiotensin khác dường như ít hiệu quả hơn về làm giảm huyết áp ở bệnh nhân da đen so với bệnh nhân có màu da khác, có thể là do sự phổ biến của tình trạng renin thấp ở đối tượng da đen tăng huyết áp.

Tụt huyết áp ở bệnh nhân mất nước hoặc mất muối

Giảm huyết áp quá mức hiếm khi được quan sát (<0,1%) ở bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng. Khởi đầu trị liệu điều trị tăng huyết áp có thể gây tụt huyết áp triệu chứng ở bệnh nhân mất nước hoặc mất muối, như ở bệnh nhân được điều trị tích cực với thuốc lợi tiểu hoặc ở bệnh nhân thâm phân. Sự mất nước này nên được điều chỉnh trước khi dùng irbesartan, hoặc dùng liều khởi đầu thấp (xem **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

~~Nếu xảy ra tụt huyết áp, nên đặt bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, và nếu cần, truyền tĩnh mạch nước muối sinh lý. Đáp ứng tụt huyết áp thoáng qua không phải là một chống chỉ định đối với điều trị thêm nữa, thường có thể tiếp tục điều trị mà không có khó khăn nào một khi huyết áp được ổn định.~~

Tăng huyết áp mạch thận

Tăng nguy cơ tụt huyết áp nặng và suy chức năng thận nặng khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch ở một thận còn chức năng được điều trị với thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin-aldosterone. Khi không có ghi nhận với irbesartan, một tác dụng tương tự nên được lường trước với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II.

Suy chức năng thận và ghép thận

Khi sử dụng irbesartan cho bệnh nhân bị suy chức năng thận, giám sát định kỳ về nồng độ huyết thanh của kali và creatinine. Không có kinh nghiệm liên quan đến việc sử dụng irbesartan cho bệnh nhân gần đây có ghép thận.

Bệnh nhân tăng huyết áp kèm đái tháo đường type 2 và bệnh thận

Trong một phân tích được tiến hành trong nghiên cứu ở bệnh nhân có bệnh thận tiên triễn, tác động của irbesartan cả trên tai biến thận và tim mạch không thống nhất trong tất cả các phân nhóm. Đặc biệt, chúng xuất hiện ít hơn ở phụ nữ và người không phải da trắng.

Tăng kali huyết

Cũng như các thuốc khác tác động trên hệ renin-angiotensin-aldosterone, tăng kali huyết có thể xảy ra trong khi điều trị với irbesartan, đặc biệt khi bị suy chức năng thận, protein niệu rõ rệt do bệnh thận do đái tháo đường, và/hoặc suy tim. Giám sát chặt kali huyết thanh ở bệnh nhân có nguy cơ.

Lithium

Không khuyến cáo phối hợp lithium và irbesartan.



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

Cũng như với các thuốc giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng khi chỉ định thuốc cho bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ hoặc hẹp van hai lá, hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Tăng aldosterone huyết tiên phát

Bệnh nhân bị tăng aldosterone huyết tiên phát thông thường sẽ không đáp ứng với thuốc trị tăng huyết áp tác động thông qua sự ức chế hệ renin-angiotensin. Vì vậy, không khuyến cáo sử dụng irbesartan.

Tác động trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc

Không có các nghiên cứu tác động trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Dựa vào các đặc tính dược lực học, dường như irbesartan không tác động trên khả năng này. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, để ý đến tác động choáng váng có thể xảy ra trong khi điều trị.

Thai kỳ

Các thuốc đối kháng thụ thể Angiotensin II (AIIRAs) không nên khởi đầu điều trị trong thai kỳ. Trừ khi cần thiết tiếp tục trị liệu với AIIRA, bệnh nhân có kế hoạch có thai nên thay thế điều trị tăng huyết áp mà đã có dữ liệu an toàn khi sử dụng trong thai kỳ. Khi phát hiện có thai, ngay lập tức dừng điều trị với AIIRAs, nên bắt đầu trị liệu thay thế.

Bệnh nhi

Irbesartan đã được nghiên cứu ở các đối tượng bệnh nhi tuổi từ 6 đến 16 tuổi nhưng hiện tại không có dữ liệu để ủng hộ việc mở rộng sử dụng ở trẻ em cho đến khi có dữ liệu sâu hơn.

Lactose

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề hiếm gặp về bất dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc bất dung nạp glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

Thông tin cho bệnh nhân

Thai kỳ

Bệnh nhân nữ ở độ tuổi sinh sản nên được thông báo về hậu quả của việc phơi nhiễm thuốc trong 3 tháng thứ hai hoặc thứ ba thai kỳ mà thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin, và họ cũng được thông báo rằng các hậu quả này dường như không phải là kết quả phơi nhiễm thuốc trong tử cung bị hạn chế trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ. Yêu cầu bệnh nhân thông báo cho bác sĩ việc có thai càng sớm càng tốt.

TƯƠNG TÁC THUỐC ²

Thuốc lợi tiểu và các thuốc trị tăng huyết áp khác



Các thuốc trị tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác động hạ huyết áp của irbesartan; tuy nhiên, irbesartan được dùng an toàn khi phối hợp với các thuốc trị tăng huyết áp khác, như các thuốc chẹn beta, các thuốc chẹn kênh calci tác động kéo dài, và thuốc lợi tiểu thiazide. Điều trị trước với thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến mất nước và nguy cơ tụt huyết áp khi khởi đầu trị liệu với irbesartan.

Bổ sung kali và thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali

Dựa trên kinh nghiệm sử dụng các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin, sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, bổ sung kali và các gốc muối chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh (như heparin) có thể dẫn đến làm tăng nồng độ kali huyết thanh và vì vậy không khuyến cáo sử dụng.

Lithium

Tăng nồng độ lithium huyết thanh và độc tính có thể hồi phục đã được báo cáo khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Các tác động tương tự đã được báo cáo nhưng hiếm khi xảy ra với irbesartan cho đến nay. Vì vậy, không khuyến cáo phối hợp này. Nếu phối hợp này chứng minh là cần thiết, giám sát chặt nồng độ huyết thanh của lithium.

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs)

Khi dùng thuốc đối kháng angiotensin II đồng thời với các thuốc kháng viêm không steroid (như thuốc ức chế chọn lọc trên COX-2, acetylsalicylic acid (> 3 g/ngày) và các NSAIDs không chọn lọc), có thể xảy ra giảm tác động trị tăng huyết áp.

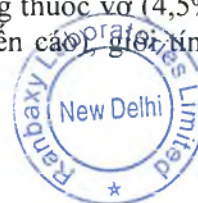
Cũng như các thuốc ức chế ACE, sử dụng đồng thời thuốc đối kháng angiotensin II và NSAIDs có thể dẫn đến tăng nguy cơ chuyển biến xấu của chức năng thận, gồm suy chức năng thận cấp có khả năng xảy ra, và tăng nồng độ kali huyết thanh, đặc biệt ở bệnh nhân sẵn có chức năng thận kém. Nên thận trọng khi phối hợp, đặc biệt ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được bù nước thích hợp và cần nhắc giám sát chức năng thận sau khi khởi đầu trị liệu phối hợp và sau đó giám sát định kỳ.

Thông tin bổ sung về các tương tác irbesartan

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không bị ảnh hưởng bởi hydrochlorothiazide. Irbesartan chủ yếu được chuyển hóa bởi CYP2C9 và mức độ ít hơn bởi sự glucuronide hóa. Không có các tương tác dược động học hoặc dược lực học đáng kể quan sát được khi sử dụng irbesartan đồng thời với warfarin, một thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9. Các tác động của các chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin trên dược động học của irbesartan chưa được đánh giá. Dược động học của digoxin không bị thay đổi khi dùng đồng thời với irbesartan.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN^{1,2}

Trong các thử nghiệm dùng thuốc vờ đối chứng ở bệnh nhân tăng huyết áp, tỉ lệ toàn thể về các tác dụng phụ không khác nhau giữa nhóm dùng irbesartan (56,2%) và nhóm dùng thuốc vờ (56,5%). Dùng nghiên cứu do bất kỳ tác dụng phụ trên lâm sàng hoặc cận lâm sàng ít xảy ra hơn ở bệnh nhân được điều trị với irbesartan (3,3%) so với bệnh nhân được dùng thuốc vờ (4,5%). Tỉ lệ tác dụng phụ không liên quan đến liều dùng (trong khoảng liều dùng khuyến cáo) giới tính, tuổi tác, chủng tộc hoặc thời gian điều trị.



Ở bệnh nhân tăng huyết áp bị đái tháo đường bị albumin niệu vi lượng và chức năng thận bình thường, choáng váng ở tư thế thẳng đứng và tụt huyết áp ở tư thế thẳng đứng đã được báo cáo ở 0,5% bệnh nhân (hiếm thấy) nhưng vượt xa thuốc vờ.

Danh sách sau đây trình bày phản ứng phụ của thuốc đã được báo cáo trong các thử nghiệm dùng thuốc vờ đối chứng trong đó 1.965 bệnh nhân tăng huyết áp dùng irbesartan. Các thuật ngữ được đánh dấu với một ngôi sao (*) là phản ứng phụ được báo cáo bổ sung ở > 2% bệnh nhân tăng huyết áp đái tháo đường kèm suy chức năng thận mãn tính và protein niệu rõ rệt và vượt xa thuốc vờ.

Tần suất của các phản ứng phụ được liệt kê dưới đây được định nghĩa sử dụng quy ước sau đây: Rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$, < 1/10); không phổ biến ($\geq 1/1.000$, < 1/100); hiếm ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); rất hiếm (< 1/10.000). Trong mỗi nhóm tần số, tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức độ trầm trọng giảm dần.

Ngoài ra, phản ứng phụ được báo cáo từ kinh nghiệm hậu marketing cũng được liệt kê. Các phản ứng phụ này được lấy từ các báo cáo tự phát.

Rối loạn hệ miễn dịch:

Không biết tỉ lệ mắc: phản ứng quá mẫn như phù mạch, phát ban, mề đay

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Không biết tỉ lệ mắc: tăng kali huyết

Rối loạn hệ thần kinh:

Phổ biến: Choáng váng, choáng váng tư thế thẳng đứng*

Không biết tỉ lệ mắc: Chóng mặt, nhức đầu

Rối loạn tai và tai trong:

Không biết tỉ lệ: ù tai

Rối loạn tim:

Không phổ biến: Nhịp tim nhanh

Rối loạn mạch:

Phổ biến: Tụt huyết áp tư thế thẳng đứng*

Không phổ biến: Đò bùng da

Rối loạn hô hấp, tuyến ức và trung thất:

Không phổ biến: Ho

Rối loạn da dày ruột:

Phổ biến: Buồn nôn/ói mửa

Không phổ biến: Tiêu chảy, khó tiêu/ợ nóng

Rối loạn gan mật:

Không phổ biến: Vàng da

Không biết tỉ lệ mắc: Viêm gan, chức năng gan bất thường

Rối loạn da và mô dưới da:



Không biết: viêm mạch máu nhỏ chủ yếu ảnh hưởng đến da (leukocytoclastic vasculitis)

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Phổ biến: Đau cơ xương*

Rối loạn thân và niếu:

Không biết: Suy chức năng thận gồm các trường hợp suy chức năng thận ở bệnh nhân có nguy cơ

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú:

Không phổ biến: Rối loạn tình dục

Rối loạn toàn thân và tình trạng nơi dùng thuốc:

Phổ biến: Mệt mỏi

Không phổ biến: Đau ngực

Các nghiên cứu:

Rất phổ biến: Tăng kali huyết* xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị với irbesartan so với khi dùng thuốc vờ. Ở bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường có albumin niệu vi lượng và chức năng thận bình thường, tăng kali huyết ($\geq 5,5$ mEq/L) xảy ra ở 29,4% số bệnh nhân trong nhóm dùng irbesartan 300 mg và 22% số bệnh nhân trong nhóm thuốc vờ. Ở bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường kèm suy chức năng thận mãn tính và protein niệu rõ rệt, tăng kali huyết ($\geq 5,5$ mEq/L) xảy ra ở 46,3% số bệnh nhân ở nhóm dùng irbesartan và 26,3% số bệnh nhân trong nhóm thuốc vờ.

Phổ biến: Tăng creatinine kinase huyết tương đáng kể được quan sát xảy ra phổ biến (1,7%) trong số người được điều trị với irbesartan. Không có ai trong số này tăng có liên quan rõ rệt đến các biến cố trên cơ xương trên lâm sàng.

Trong 1,7% bệnh nhân tăng huyết áp kèm bệnh thận do đái tháo đường tiến triển được điều trị với irbesartan, tăng hemoglobin*, không đáng kể trên lâm sàng, đã được quan sát.

Hơn nữa, các tai biến quan trọng có khả năng xảy ra sau đây xảy ra ít hơn 1% trong số 1965 bệnh nhân và ít nhất 5 bệnh nhân (0,3%) dùng irbesartan trong các nghiên cứu lâm sàng, và các tai biến này ít xảy ra hơn, các tai biến đáng kể trên lâm sàng (được liệt kê theo hệ cơ quan trong cơ thể). Không thể xác định các tai biến này có liên quan đến nguyên nhân với irbesartan hay không:

Toàn thân: sốt, ớn lạnh, phù mắt, phù chi trên

Tim mạch: đỏ bừng da, tăng huyết áp, tiếng tim, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, loạn nhịp tim/rối loạn dẫn truyền, ngừng tim-hô hấp, suy tim, cơn tăng huyết áp

Da liễu: ngứa, viêm da, vết bầm máu, ban đỏ ở mặt, mề đay

Nội tiết/Chuyển hóa/Mất cân bằng điện giải: Rối loạn tình dục, thay đổi về tình dục, gút

Dạ dày ruột: táo bón, thương tổn ở miệng, viêm dạ dày ruột, đầy hơi, căng bụng

Cơ xương/Mô liên kết: sưng tứ chi, chuột rút cơ, viêm khớp, đau cơ, đau cơ xương ngực, cứng khớp, viêm hoạt dịch, yếu cơ

Hệ thần kinh: rối loạn giấc ngủ, tê, buồn ngủ, rối loạn cảm xúc, trầm cảm, dị cảm, rung, cơn nhồi máu thoáng qua, tai biến mạch máu não

Thận/Niếu sinh dục: nước tiểu bất thường, rối loạn tuyến tiền liệt

Hô hấp: chảy máu cam, viêm tiểu phế quản, sung huyết, tắc nghẽn hô hấp, khó thở, khò khè

Cảm giác đặc biệt: rối loạn thị lực, bất thường thính giác, nhiễm trùng tai, đau tai, viêm kết mạc, rối loạn khác ở mắt, bất thường mí mắt, bất thường tai.



Các tác dụng phụ khác được báo cáo với irbesartan là: đau bụng, lo âu/bồn chồn, phù, cúm, viêm họng, viêm mũi, bất thường xoang, nhiễm trùng đường niệu và ngứa.

Kinh nghiệm hậu marketing

Kinh nghiệm hậu marketing sau đây được báo cáo nhưng rất hiếm xảy ra: mề đay; phù mạch (gồm sung mắt, sung môi, sung họng và/hoặc sung lưỡi); các xét nghiệm chức năng gan tăng; vàng da và viêm gan. Tăng kali huyết được báo cáo nhưng hiếm xảy ra. Các trường hợp hiếm xảy ra về tiêu cơ vân đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng thuốc chẹn thụ thể angiotensin II.

Bệnh nhi

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên thực hiện ở 318 trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng huyết áp tuổi từ 6 đến 16, các tác dụng phụ có liên quan sau đây xảy ra trong giai đoạn mù đôi 3 tuần: nhức đầu (7,9%), tụt huyết áp (2,2%), choáng váng (1,9%), ho (0,9%). Trong giai đoạn mở nhãn kéo dài 26 tuần của thử nghiệm này hầu hết các bất thường cận lâm sàng xảy ra thường xuyên nhất quan sát được là tăng creatinine (6,5%) và giá trị CK tăng trong 2% trẻ em dùng thuốc.

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ CÁC TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC.

QUÁ LIỀU ^{1,2}

Kinh nghiệm ở người trưởng thành phơi nhiễm các liều lên đến 900 mg/ngày trong 8 tuần cho thấy không có độc tính. Các biểu hiện có khả năng xảy ra nhất của quá liều thuốc là tụt huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra khi quá liều. Không có thông tin chuyên biệt về điều trị quá liều irbesartan. Giám sát chặt bệnh nhân, và điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Các giải pháp được đề nghị gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt có thể có ích trong việc điều trị quá liều. Irbesartan không được loại khỏi cơ thể bằng bằng thẩm phân máu.

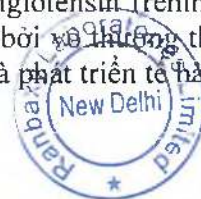
Trong việc kiểm soát quá liều, cần nhắc khả năng tương tác giữa nhiều thuốc, tương tác thuốc-thuốc, và động học thuốc bất thường của bệnh nhân. Xác định nồng độ huyết thanh của irbesartan thường không được dùng rộng rãi và các xác định này, trong bất cứ trường hợp nào, không biết vai trò trong việc kiểm soát quá liều irbesartan.

Các nghiên cứu độc tính cấp tính với irbesartan dùng đường uống ở chuột nhắt và chuột cống cho thấy liều gây chết cấp tính là hơn quá 2000 mg/kg, lần lượt khoảng 25- và 50 lần liều dùng khuyến cáo tối đa cho người (300 mg) dựa trên mg/m².

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC VÀ DƯỢC ĐỘNG HỌC ¹

Cơ chế tác dụng

Angiotensin II là một chất gây co mạch được hình thành từ angiotensin I trong một phản ứng được xúc tác bởi men chuyển angiotensin (angiotensin-converting enzyme [ACE, kininase II]). Angiotensin II là một chất chính gây tác động trên hệ renin-angiotensin (renin-angiotensin system [RAS]) và cũng gây kích thích tổng hợp aldosterone và bài tiết bởi vỏ thượng thận, gây co thắt tim, tái hấp thu natri tại thận, hoạt động của hệ thần kinh giao cảm, và phát triển tế bào cơ trơn. Irbesartan



chẹn tác dụng cơ mạch và tác động bài tiết aldosterone của angiotensin II bằng cách gắn kết có chọn lọc vào thụ thể AT₁ angiotensin II. Cũng có một thụ thể AT₂ ở nhiều mô, nhưng nó không tham gia vào cân bằng nội môi tim mạch.

Irbesartan là một chất đối kháng cạnh tranh có chọn lọc của các thụ thể AT₁ với ái lực rất cao (hơn 8500 lần) trên thụ thể AT₁ so với thụ thể AT₂ và không có hoạt tính đồng vận.

Sự chẹn thụ thể AT₁ loại bỏ feedback âm tính của angiotensin II trên sự tiết renin, nhưng kết quả là hoạt tính renin huyết tương tăng và tuần hoàn angiotensin II không thắng nổi tác động của irbesartan trên huyết áp.

Irbesartan không ức chế ACE hoặc renin hoặc gây ảnh hưởng các thụ thể hormone khác hoặc các kênh ion được biết là tham gia vào điều hòa huyết áp tim mạch và cân bằng nội môi natri. Vì irbesartan không ức chế ACE, nó không ảnh hưởng đến sự đáp ứng với bradykinin; không biết điều này có tương quan trên lâm sàng hay không.

Dược động học

Hấp thu

Irbesartan là một hoạt chất dùng đường uống không cần phải chuyển dạng sinh học thành dạng có hoạt tính. Hấp thu đường uống của irbesartan nhanh và hoàn toàn với sinh khả dụng tuyệt đối trung bình là 60-80%. Sau khi uống irbesartan, nồng độ đỉnh trong huyết tương của irbesartan đạt được ở 1,5-2 giờ sau khi dùng thuốc. Thức ăn không ảnh hưởng sinh khả dụng của irbesartan. Irbesartan có dược động học tuyến tính theo khoảng liều dùng. Thời gian bán thải giai đoạn cuối của irbesartan trung bình là 11-15 giờ. Nồng độ ở tình trạng ổn định đạt được trong vòng 3 ngày. Sự tích lũy của irbesartan bị hạn chế (< 20%) quan sát được trong huyết tương theo liều lặp lại ngày 1 lần.

Phân bố

Irbesartan gắn kết với protein huyết thanh là 90% (chủ yếu là albumin và α_1 -acid glycoprotein) với sự gắn kết không đáng kể với các thành phần tế bào của máu. Thể tích phân bố trung bình là 53-93 lít. Độ thanh thải thận và huyết tương toàn phần lần lượt trong khoảng 157-176 và 3,0-3,5 mL/phút. Với liều lặp lại, irbesartan tích lũy với mức độ không tương quan trên lâm sàng. Các nghiên cứu ở động vật cho thấy irbesartan được đánh dấu phóng xạ qua hàng rào máu não và nhau thai yếu. Irbesartan được bài tiết vào sữa ở chuột cống đang cho con bú.



Chuyển hóa và Đào thải

Irbesartan được chuyển hóa thông qua phức glucuronide và sự oxy hóa. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan được đánh dấu phóng xạ ¹⁴C, hơn 80% hoạt tính phóng xạ tuần hoàn trong huyết tương có thể là do irbesartan ở dạng không đổi. Chất chuyển hóa tuần hoàn chủ yếu là phức glucuronide irbesartan không có hoạt tính (khoảng 6%). Các chất chuyển hóa oxy hóa còn lại không bổ sung đáng kể vào hoạt tính dược lý học của irbesartan.

Irbesartan và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết bởi thận và mật. Sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch irbesartan được đánh dấu phóng xạ ¹⁴C, khoảng 20% hoạt tính phóng xạ được hồi phục trong nước tiểu và phần còn lại có trong phân, ở dạng irbesartan hoặc irbesartan glucuronide.



Các nghiên cứu *in vitro* về sự oxy hóa irbesartan bởi isoenzyme cytochrome P450 cho thấy irbesartan được oxy hóa chủ yếu bởi 2C9; chuyển hóa bởi 3A4 là không đáng kể. Irbesartan cũng không được chuyển hóa, về thực chất cũng không gây cảm ứng hay ức chế isoenzymes có liên quan đến chuyển hóa thuốc (1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1). Không có sự cảm ứng hoặc ức chế 3A4.

Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

Giới tính

Không có sự khác biệt về dược động học liên quan đến giới tính được quan sát ở người cao tuổi khỏe mạnh (tuổi từ 65-80) hoặc ở người trẻ khỏe mạnh (tuổi từ 18-40). Trong các nghiên cứu ở bệnh nhân tăng huyết áp, không có sự khác biệt về thời gian bán thải hoặc sự tích lũy thuốc liên quan đến giới tính, nhưng dường như nồng độ huyết tương của irbesartan cao hơn ở nữ (11-44%). Không cần thiết phải chỉnh liều theo giới tính.

Người cao tuổi

Ở người cao tuổi (tuổi từ 65-80), thời gian bán thải irbesartan không bị thay đổi đáng kể, nhưng giá trị AUC và C_{max} là cao hơn khoảng 20-50% so với các giá trị này ở người trẻ tuổi (tuổi từ 18-40). Không cần thiết chỉnh liều cho người cao tuổi.

Chủng tộc

Ở người da đen khỏe mạnh, giá trị irbesartan AUC cao hơn khoảng 25% so với người da trắng; không có sự khác biệt về giá trị C_{max} .

Suy chức năng thận

Dược động học của irbesartan không bị thay đổi ở bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc ở bệnh nhân đang thẩm phân máu. Irbesartan không bị loại khỏi cơ thể bằng thẩm phân máu. Không cần thiết chỉnh liều ở bệnh nhân suy chức năng thận nhẹ đến nặng trừ khi bệnh nhân bị suy chức năng thận kèm mất nước.

Suy chức năng gan

Dược động học của irbesartan sau khi uống liều lặp lại không bị ảnh hưởng đáng kể ở bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình. Không cần thiết chỉnh liều ở các bệnh nhân này.

TÍNH AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG ¹

Khả năng gây ung thư, đột biến gen, suy giảm khả năng thụ tinh

Không có bằng chứng về khả năng gây ung thư quan sát được khi dùng irbesartan ở các liều dùng lên đến 500/1000 mg/kg/ngày (lần lượt cho con đực/con cái) ở chuột cống và 1000 mg/kg/ngày ở chuột nhắt trong hai năm. Đối với chuột cống đực và cái, 500 mg/kg/ngày cho phơi nhiễm toàn thân trung bình với irbesartan (AUC_{0-24h} , dạng gắn kết và dạng không gắn kết) lần lượt khoảng 3 và 11 lần phơi nhiễm toàn thân trung bình ở người dùng liều tối đa khuyến cáo (maximum recommended dose [MRD]) là 300 mg irbesartan/ngày, trong đó 1000 mg/kg/ngày (chỉ dùng cho con cái) cho phơi nhiễm toàn thân trung bình khoảng 21 lần phơi nhiễm toàn thân được báo cáo ở người ở MRD. Đối với chuột nhắt đực và cái, 1000 mg/kg/ngày cho phơi nhiễm với irbesartan lần lượt khoảng 3 và 5 lần phơi nhiễm ở người ở liều dùng 300 mg/ngày.



Irbesartan không gây đột biến ở bộ thử nghiệm trên *in vitro* (thử nghiệm trên vi khuẩn Ames, thử nghiệm sửa chữa DNA ở tế bào gan, thử nghiệm đột biến gen tiến tới ở tế bào động vật có vú V79). Irbesartan âm tính trong nhiều thử nghiệm gây cảm ứng quang sai nhiễm sắc thể (thử nghiệm tế bào bạch huyết trên *in vitro*); nghiên cứu vi nhân ở chuột nhắt trên *in vivo*).

Irbesartan không có tác dụng phụ trên sự thụ tinh hoặc giao phối của chuột cống đực và cái ở các liều uống ≤ 650 mg/kg/ngày, liều dùng cao nhất cho phơi nhiễm toàn thân với irbesartan (AUC_{0-24h} , gắn kết kèm không gắn kết) khoảng 5 lần phơi nhiễm ở người dùng liều khuyến cáo tối đa là 300 mg/ngày.

BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

GIỮ THUỐC XA TẮM TAY TRẺ EM.

CUNG CẤP

Hộp 2 vỉ x 14 viên.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

KHÔNG DÙNG THUỐC QUÁ HẠN DÙNG GHI TRÊN NHÃN.

THAM KHẢO

1. US Prescribing Information of AVAPRO® tablets, Bristol-Myers Squibb Sanofi Synthelabo Partnership, USA, April 2011 accessed online from <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=42699> on July 05, 2011.
2. Summary of Product Characteristics of “APROVEL® Film coated tablets”, Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, UK; May 2011.

Thông tin được biên soạn vào tháng 7/2011

AVAPRO® và APROVEL® là các thương hiệu của từng cơ sở giữ thương hiệu và không phải là thương hiệu của Ranbaxy. Những người tạo thương hiệu này không phải là hội viên và không đại diện cho Ranbaxy hoặc các sản phẩm của Ranbaxy.

SẢN XUẤT TẠI ẤN ĐỘ

RANBAXY
LABORATORIES LIMITED
PAONTA SAHIB, DIST. SIRMOUR
H.P. - 173 025



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh