

Rx

**IRBEXL**  
**Viên nén Irbesartan 150mg**

**Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:**

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

*Để xa tầm tay trẻ em.*

*Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

**1. Thành phần công thức thuốc**

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất: Irbesartan 150mg.

Thành phần tá dược: Lactose, microcrystalline cellulose powder, maize starch, croscarmellose sodium, colloidal anhydrous silica, PVPK 30 (Povidone), poloxamer 188 (Lutrol F68), purified talc, magnesium stearate.

**2. Dạng bào chế**

Dạng bào chế: viên nén.

Mô tả đặc điểm thuốc: viên nén hình tròn màu trắng, có vạch chia liều ở một mặt và trơn ở mặt còn lại.

**3. Chỉ định**

Irbesartan được chỉ định điều trị:

- Tăng huyết áp vô căn ở người lớn.
- Bệnh thận do đái tháo đường tuýp 2 có tăng huyết áp.

**4. Liều dùng – Cách dùng**

**Liều dùng:**

Liều khởi đầu và duy trì được khuyến cáo là 150mg, uống một lần duy nhất trong ngày, có thể uống trước, trong hoặc sau bữa ăn. Liều 150mg/ngày cho phép kiểm soát huyết áp trong 24 giờ tốt hơn liều 75mg. Nhưng liều 75mg/lần/ngày được chỉ định cho các bệnh nhân phải thẩm tách máu hoặc bệnh nhân trên 75 tuổi.

Nếu liều 150mg/ngày không đủ để kiểm soát huyết áp thì có thể tăng liều lên 300mg/ngày hoặc kết hợp với một thuốc chống tăng huyết áp khác như thuốc lợi tiểu hydrochlorothiazid để có tác dụng hạ huyết áp cộng hợp.

Những bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 kèm theo tăng huyết áp, liều khởi đầu được khuyến cáo là 150 mg/ngày và có thể tăng liều đến 300 mg/ngày như liều duy trì ở bệnh nhân suy thận. Việc phát hiện lợi ích trên thận của irbesartan đối với bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 kèm theo tăng huyết áp là dựa trên các nghiên cứu của irbesartan dùng kết hợp thuốc điều trị tăng huyết áp khác để đạt mức huyết áp mong muốn khi cần thiết.

**Suy thận:** không cần phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy chức năng thận. Nên dùng liều khởi đầu thấp (75 mg) đối với những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo.

**Suy gan:** không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng đối với bệnh nhân bị suy gan nặng.

**Người cao tuổi:** điều trị với liều khởi đầu là 75 mg đối với bệnh nhân trên 75 tuổi, không

cần điều chỉnh liều đối với nhóm người này.

**Trẻ em:** tính hiệu quả và an toàn của irbesartan chưa được xác nhận ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi. Các dữ liệu có sẵn được đề cập ở phần tác dụng không mong muốn, dược lực học và dược động học nhưng không có liều khuyến cáo được thực hiện.

**Cách dùng:**

Dùng đường uống.

**5. Chống chỉ định**

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ mang thai 3 tháng thứ giữa và 3 tháng cuối của thai kì.

Không dùng với các thuốc chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (mức lọc cầu thận  $GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$ ).

**6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**

**Giảm thể tích nội mạch:** hạ huyết áp triệu chứng, nhất là sau khi uống liều đầu tiên, có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc giảm ion natri do dùng liệu pháp lợi tiểu mạnh, ăn kiêng hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Những trường hợp như vậy cần điều trị trước khi bắt đầu trị liệu với irbesartan.

**Tăng huyết áp do động mạch thận:** tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận ở bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch một bên được điều trị với các thuốc có tác động lên hệ thống renin-angiotensin-aldosteron. Khi chưa có tài liệu của irbesartan về những tác động tương tự trên, cần sử dụng thận trọng với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II.

**Suy thận và ghép thận:** khi dùng irbesartan cho những bệnh nhân suy thận, cần giám sát định kỳ nồng độ kali, creatinin trong huyết thanh. Chưa có kinh nghiệm nào liên quan đến việc dùng irbesartan cho những bệnh nhân mới ghép thận.

**Những bệnh nhân tăng huyết áp kèm theo đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận:** trong các phân tích khi nghiên cứu đối với những bệnh nhân đã bị bệnh thận, các tác động của irbesartan cả trong các trường hợp thận và tim mạch không giống nhau ở các nhóm bệnh nhân. Đặc biệt, thường xảy ra ít có lợi hơn ở phụ nữ và các đối tượng không phải da trắng.

**Phong bế hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** không khuyến cáo dùng đồng thời aliskiren với irbesartan để phong bế hệ RAAS vì có thể làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và làm thay đổi chức năng thận. Chống chỉ định sử dụng irbesartan kết hợp với aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận ( $GFR < 60 \text{ ml/phút/1,73 m}^2$ ).

**Tăng kali huyết:** cũng như các thuốc có tác động lên hệ thống renin-angiotensin-aldosteron, khi điều trị với irbesartan có thể làm tăng kali huyết, nhất là những bệnh nhân suy thận, thiếu niệu do bệnh thận có đái tháo đường và/hoặc suy tim. Cần theo dõi cẩn thận nồng độ kali huyết ở những bệnh nhân có nguy cơ (xem Tương tác).

**Lithi:** không nên phối hợp lithi với irbesartan (xem Tương tác).

**Chứng hẹp van 2 lá và hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn:** như với các thuốc gây giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng đối với những bệnh nhân bị chứng hẹp van 2 lá hoặc hẹp van động mạch chủ, hoặc bị bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

**Cường aldosteron nguyên phát:** nhìn chung những bệnh nhân tăng aldosteron nguyên phát sẽ không đáp ứng với thuốc hạ huyết áp có tác động ức chế hệ thống renin-angiotensin. Do đó, không khuyến cáo dùng irbesartan.

**Nói chung:** ở những bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron (ví dụ như những bệnh nhân suy tim sung huyết trầm trọng hoặc bệnh thận, bao gồm cả hẹp động mạch thận), điều trị với thuốc ức chế men chuyển hoặc thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II là những thuốc có ảnh hưởng đến hệ thống này có thể gây ra hạ huyết áp cấp tính, tăng urê huyết, thiếu niệu, hoặc hiếm khi suy thận cấp. Như với bất kỳ thuốc chống tăng huyết áp nào, sự giảm huyết áp quá mức đối với bệnh nhân bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quy.

Như các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, irbesartan và các chất đối kháng angiotensin khác dường như ít gây hạ huyết áp đối với người da màu hơn người không thuộc nhóm da màu, có thể là do tỷ lệ người da trắng có mức renin thấp cao hơn ở dân số người da màu (xem Dược lực).

**Lactose:** Những bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose, không nên dùng thuốc này.

**Trẻ em:** irbesartan được nghiên cứu ở nhóm trẻ em từ 6 đến 16 tuổi nhưng các dữ liệu hiện có không đủ để hỗ trợ việc sử dụng mở rộng trên trẻ em cho đến khi có thêm dữ liệu khác.

## 7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

### **Phụ nữ có thai:**

Không nên khởi đầu điều trị khi mang thai với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (AIIRAs). Trừ khi việc điều trị bằng AIIRAs được coi là cần thiết, bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được điều trị hạ huyết áp thay thế bằng việc thiết lập phương pháp sử dụng an toàn trong suốt thời kỳ mang thai. Nếu chẩn đoán có mang thai, nên ngừng dùng AIIRAs ngay lập tức và cần bắt đầu liệu pháp thay thế nếu cần thiết.

### **Phụ nữ cho con bú:**

Irbesartan không khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ trong suốt thời kỳ cho con bú.

## 8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Không có nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, chóng mặt hoặc mệt mỏi có thể xảy ra khi điều trị tăng huyết áp, do đó, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

## 9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

**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 có thể phối hợp an toàn với các thuốc trị tăng huyết áp khác, như thuốc chẹn beta, thuốc chẹn kênh canxi tác dụng kéo dài, và thuốc lợi tiểu nhóm thiazid. Nếu trước đó đã điều trị với thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến mất dịch nhiều và nguy cơ hạ huyết áp dễ xảy ra khi bắt đầu điều trị với irbesartan. (xem Cảnh báo và thận trọng).

**Các thuốc có chứa aliskiren:** chống chỉ định dùng đồng thời irbesartan với aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc làm nặng đi sự nghiêm trọng của tình trạng suy thận nặng (GFR <60 ml/phút/1,73 m<sup>2</sup>) và cũng không khuyến cáo ở những bệnh nhân khác.

**Các thuốc bổ sung kali và lợi tiểu tiết kiệm kali:** dựa trên kinh nghiệm của việc dùng các thuốc có tác dụng trên hệ thống renin-angiotensin khác, dùng chung các thuốc này với các thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali, chế phẩm bổ sung kali, các muối thay thế có chứa kali hoặc các thuốc khác làm tăng nồng độ kali huyết thanh (như là heparin), do vậy không nên dùng chung các thuốc này với irbesartan.

**Lithi:** tăng có hồi phục nồng độ lithi huyết và độc tính đã được báo cáo trong thời gian sử dụng lithi cùng với chất ức chế men chuyển. Các tác động tương tự có thể gặp khi dùng irbesartan nhưng rất hiếm. Do vậy, không nên kết hợp lithi với irbesartan. Cần theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh nếu sự phối hợp này là cần thiết.

**Các thuốc kháng viêm non-steroid:** dùng đồng thời các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II với các thuốc kháng viêm non-steroid (ức chế chọn lọc trên COX-2, acid acetylsalicylic >3g/ngày, ức chế không chọn lọc), tác dụng hạ huyết áp của irbesartan có thể bị giảm đi bởi các thuốc này.

Như các thuốc ức chế men chuyển, sử dụng đồng thời thuốc ức chế thụ thể angiotensin II và NSAID có thể dẫn đến nguy cơ suy giảm chức năng thận, bao gồm suy thận cấp và có thể tăng kali huyết đặc biệt là ở những bệnh nhân từng suy thận. Nên thận trọng khi kết hợp ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được bổ sung nước đầy đủ và cần cân nhắc để theo dõi chức năng thận định kì sau khi bắt đầu điều trị đồng thời.

**Các thông tin khác về tương tác của irbesartan:** dược động học của irbesartan không bị ảnh hưởng khi dùng kết hợp với hydrochlorothiazid. Irbesartan được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP2C9 và ở mức độ ít hơn bởi glucurono hoá. Chưa có nghiên cứu dược động học và dược lực học được quan sát thấy khi dùng chung irbesartan và warfarin - thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9. Tác dụng của chất cảm ứng CYP2C9 như rifampicin trên dược động học của irbesartan vẫn chưa được xác định. Không thấy sự thay đổi dược động học khi dùng đồng thời digoxin với irbesartan.

#### **Tương kỵ:**

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

#### **10. Tác dụng không mong muốn của thuốc**

Trong các thử nghiệm kiểm soát giả dược ở những bệnh nhân tăng huyết áp, không thấy có sự khác nhau về tỷ lệ mắc phải các tác dụng không mong muốn giữa nhóm irbesartan (56,2%) và nhóm giả dược (56,5%). Việc ngưng sử dụng thuốc do bất kỳ tác dụng không mong muốn nào trên lâm sàng hay xét nghiệm thường ít xảy ra đối với các bệnh nhân trị liệu với irbesartan (3,3%) hơn là các bệnh nhân dùng giả dược (4,5%). Tỷ lệ mắc phải các tác dụng không mong muốn không liên quan đến liều dùng (trong dãy liều dùng đã khuyến cáo), giới tính, tuổi tác, chủng tộc hoặc thời gian điều trị.

Ở những bệnh nhân đái tháo đường kèm theo tăng huyết áp có albumin niệu vi lượng và chức năng thận bình thường, 0,5% bệnh nhân được báo cáo là có dấu hiệu chóng mặt khi thay đổi tư thế và hạ huyết áp tư thế (ít gặp) nhưng lại nhiều hơn so với giả dược.

Bảng sau đây trình bày các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo trong thử nghiệm kiểm soát giả dược, trong đó 1,965 bệnh nhân tăng huyết áp được điều trị với irbesartan. Những nhóm được đánh dấu (\*) để tham khảo các tác dụng không mong muốn được báo cáo bổ sung trong >2% bệnh nhân đái tháo đường kèm theo tăng huyết áp và suy thận mãn tính có protein niệu và nhiều hơn giả dược.

Tần số tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo quy ước sau: rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $<1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1 / 1.000$  đến  $<1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1 / 10.000$  đến  $<1 / 1.000$ ); rất hiếm gặp ( $<1 / 10.000$ ). Trong mỗi nhóm tần số, tác dụng không mong muốn được xếp theo mức độ giảm dần.

Tác dụng không mong muốn được báo cáo thêm từ kinh nghiệm sau khi ra thị trường cũng được liệt kê. Các tác dụng không mong muốn này nhận được từ những bài báo cáo không chính thống.

**Rối loạn hệ thống miễn dịch**

Chưa được biết đến: phản ứng quá mẫn như phù nề, nổi mày đay.

**Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng**

Chưa được biết đến: tăng kali huyết.

**Rối loạn hệ thần kinh**

Thường gặp: chóng mặt, chóng mặt khi thay đổi tư thế\*

Chưa được biết đến: chóng mặt, nhức đầu.

**Rối loạn tai và tai trong**

Chưa được biết đến: ù tai.

**Rối loạn tim**

Ít gặp: nhịp tim nhanh

**Rối loạn trên mạch**

Thường gặp: hạ huyết áp tư thế \*

Ít gặp: đỏ bừng mặt

**Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất**

Ít gặp: ho.

**Rối loạn tiêu hóa**

Thường gặp: buồn nôn, nôn.

Ít gặp: tiêu chảy, rối loạn tiêu hóa/ ợ nóng.

Chưa được biết đến: loạn vị giác.

**Rối loạn gan mật**

Ít gặp: vàng da.

Chưa được biết đến: viêm gan, chức năng gan bất thường.

**Rối loạn da và mô dưới da**

Chưa được biết đến: viêm mạch máu quá mẫn.

**Rối loạn mô liên kết và cơ xương khớp**

Thường gặp: đau cơ xương\*

Chưa được biết đến: đau khớp, đau cơ (trong trường hợp tăng nồng độ creatinin kinase huyết), chuột rút.

**Rối loạn thận và tiết niệu**

Chưa được biết đến: suy giảm chức năng thận ở cả trường hợp suy thận trên bệnh nhân chỉ mắc nguy cơ (xem cảnh báo và thận trọng).

**Rối loạn hệ sinh sản và ngực**

Ít gặp: rối loạn chức năng tình dục.

**Rối loạn toàn thân và tình trạng vị trí dùng thuốc**

Thường gặp: mệt mỏi.

Ít gặp: đau ngực.

**Nghiên cứu**

Rất thường gặp: Tăng kali huyết\* thường xảy ra ở những bệnh nhân đái tháo đường được điều trị với irbesartan hơn là giả dược. Ở những bệnh nhân đái tháo đường kèm theo tăng huyết áp với albumin niệu vi lượng và chức năng thận bình thường thì mức tăng kali huyết  $\geq$

5,5 mEq/L xảy ra với tỷ lệ 29,4% ở nhóm bệnh nhân dùng 300mg irbesartan và 22% ở nhóm dùng giả dược. Ở những bệnh nhân đái tháo đường kèm theo tăng huyết áp và suy thận mãn tính, có protein niệu, tăng kali huyết  $\geq 5,5$  mEq/L xảy ra ở 46,3% bệnh nhân dùng irbesartan và 26,3% ở nhóm dùng giả dược.

**Thường gặp:** Tăng đáng kể creatinin kinase huyết (1,7%) trong những đối tượng được điều trị với irbesartan. Không có sự gia tăng liên quan đến các biến chứng cơ xương trên lâm sàng.

Trong 1,7% bệnh nhân tăng huyết áp kèm theo đái tháo đường tiến triển được điều trị với irbesartan, việc giảm nồng độ hemoglobin\* không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

#### **Trẻ em:**

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên của 318 trẻ em và thanh thiếu niên từ 6 – 18 tuổi mắc bệnh tăng huyết áp, các tác dụng phụ xảy ra trong 3 tuần theo giai đoạn mù đôi: nhức đầu (7,9%), hạ huyết áp (2,2%), chóng mặt (1,9%), ho (0,9%). Trong 26 tuần bắt đầu thử nghiệm những xét nghiệm bất thường thường gặp nhất quan sát được là tăng creatinin (6,5%) và chỉ số CK tăng trong 2% ở những trẻ được nhận điều trị.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ sau khi thuốc cấp phép lưu hành trên thị trường là quan trọng. Để có thể giúp theo dõi liên tục sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc. Cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào có nghi ngờ của thuốc thông qua trang: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard).

**“Báo cho bác sỹ trong trường hợp có bất kỳ tác dụng không mong muốn nào liên quan tới việc sử dụng thuốc”.**

#### **11. Quá liều và cách xử trí**

Kinh nghiệm cho thấy những người trưởng thành dùng liều tới 900 mg/ngày trong 8 ngày không bị ngộ độc. Những biểu hiện có thể do quá liều là hạ huyết áp và tim đập nhanh; nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra khi quá liều. Chưa có thông tin cụ thể về việc điều trị quá liều với irbesartan. Bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ, được điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Đề nghị xử trí bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt có thể được sử dụng trong điều trị quá liều. Irbesartan không bị loại trừ bởi sự thẩm tách máu.

#### **12. Đặc tính dược lực học**

**Mã ATC:** C09C A04.

**Nhóm dược lý:** nhóm đối kháng angiotensin II.

**Cơ chế tác dụng:** irbesartan là một chất đối kháng chọn lọc angiotensin II (receptor AT1), nó có tác dụng phong bế hoạt động của angiotensin II - chất được tạo nên từ angiotensin I trong phản ứng xúc tác men chuyển angiotensin (ACE kininase II). Sự đối kháng có chọn lọc trên angiotensin II (AT1) làm tăng nồng độ renin trong huyết tương và nồng độ angiotensin II dẫn đến làm giảm nồng độ aldosteron trong huyết tương. Khi dùng irbesartan với liều khuyến cáo, nồng độ kali huyết không thay đổi đáng kể. Irbesartan không ức chế ACE (kininase II), như vậy không ức chế sự giáng hóa bradykinin và các kinin khác, nên không gây ho khan dai dẳng, một triệu chứng vẫn thường gặp ở thuốc ức chế men chuyển khác.

**Hiệu quả lâm sàng:**

**Tăng huyết áp:**

Irbesartan làm giảm huyết áp nhưng tần số tim thay đổi rất ít. Tác dụng hạ huyết áp phụ

thuộc vào liều và có khuynh hướng không hạ thêm khi uống với liều cao hơn 300 mg/ 1 lần mỗi ngày. Liều 150 – 300 mg/ lần/ ngày gây hạ huyết áp tâm thu/ tâm trương ở tư thế nằm và ngồi trung bình từ 8 – 13/ 5 – 8 mmHg sau 24 giờ dùng thuốc, cao hơn khi dùng giả dược.

Hạ huyết áp tối đa có thể đạt được trong 3 – 6 giờ sau khi uống và tác dụng này duy trì ít nhất trong 24 giờ. Hiệu quả chống tăng huyết áp thể hiện trong vòng 1 – 2 tuần, hiệu quả tối đa đạt được trong vòng 4 – 6 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị và duy trì khi điều trị lâu dài. Nếu ngừng điều trị, huyết áp dần dần trở lại trạng thái ban đầu nhưng không có hiện tượng đột ngột trở lại khi ngừng thuốc.

Tác dụng hạ huyết áp của irbesartan cộng hợp với thuốc lợi tiểu thiazid. Ở bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp với irbesartan đơn độc, phối hợp với hydrochlorothiazid liều thấp 12,5 mg làm giảm huyết áp tâm thu/tâm trương thêm 7 – 10/ 3 – 6 mmHg.

Hiệu quả hạ huyết áp của irbesartan không bị ảnh hưởng bởi tuổi và giới tính. Như một số trường hợp của các thuốc hạ huyết áp khác tác động trên hệ renin – angiotensin, bệnh nhân da đen mắc bệnh tăng huyết áp ít đáp ứng với irbesartan đơn trị liệu. Khi irbesartan dùng đồng thời với hydrochlorothiazid (12,5 mg/ ngày), tác dụng hạ huyết áp ở bệnh nhân da đen gần như tương đương với bệnh nhân da trắng.

Không có báo cáo lâm sàng quan trọng về acid uric huyết hoặc sự bài tiết acid uric trong nước tiểu.

#### **Trẻ em:**

Liều tiêu chuẩn irbesartan được đánh giá trên 318 ca tăng huyết áp hoặc có nguy cơ tăng huyết áp (đái tháo đường, tiền sử gia đình có bệnh tăng huyết áp) ở trẻ em và thanh thiếu niên (6-16 tuổi) trong thời gian 3 tuần đầu, nhận thấy huyết áp giảm 0,5 mg/kg (nhẹ), 1,5 mg/kg (trung bình) và 4,5 mg/kg (mạnh). Ở 3 tuần cuối, mức giảm trung bình của huyết áp tâm thu (SeSBP) là 11,7 mmHg (liều thấp), 9,3 mmHg (liều trung bình), 13,2 mmHg (liều cao), không có sự khác biệt giữa các liều. Điều chỉnh liều trung bình của huyết áp tâm trương (SeDBP) như 3,8 mmHg (liều thấp), 3,2 mmHg (liều trung bình), 5,6 mmHg (liều cao). Ở 2 tuần sau, liều giả dược và hoạt chất được chỉ định lại ngẫu nhiên, người ta nhận thấy rằng ở những bệnh nhân dùng giả dược thì huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương tăng lần lượt là 2,4 và 2 mmHg so với 0,1 và 0,3 mmHg, tương ứng với tất cả những bệnh nhân dùng liều irbesartan.

#### **Tăng huyết áp và đái tháo đường tuýp 2 kèm theo suy thận**

“Thử nghiệm irbesartan trên bệnh đái tháo đường kèm theo bệnh lý thận (IDNT)” cho thấy irbesartan làm giảm sự tiến triển của bệnh thận ở những bệnh nhân suy thận mạn tính và đã thấy xuất hiện protein niệu rõ rệt. IDNT là một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên, có thể kiểm soát về tỷ lệ tử vong và thương tật nhằm so sánh với amlodipin và giả dược. Trong 1,715 bệnh nhân tăng huyết áp có kèm theo đái tháo đường tuýp 2, protein niệu  $\geq$  900 mg/ ngày và nồng độ creatinin huyết trong khoảng 1,0 – 3,0 mg/dl, theo dõi hiệu quả dùng irbesartan trong dài hạn (trung bình 2,6 năm) trên sự tiến triển của bệnh thận và có nguy cơ tử vong đã được kiểm tra. Tùy theo mức dung nạp, bệnh nhân được tăng liều irbesartan (hoặc giả dược) từ 75 mg đến liều duy trì 300 mg và amlodipin từ 2,5 mg đến 10 mg. Bệnh nhân ở tất cả các nhóm điều trị được dùng từ 2 đến 4 loại thuốc hạ huyết áp tùy theo tiêu chuẩn (gồm thuốc lợi tiểu, chẹn beta, chẹn alpha) để đạt được mức huyết áp mục tiêu dự kiến là  $\leq$  135/85 mmHg hay giảm được 10 mmHg huyết áp tâm thu nếu mức huyết áp ban đầu  $>$  160 mmHg.

60% bệnh nhân dùng giả dược đạt được mức huyết áp trong khi tỉ lệ này ở nhóm dùng irbesartan là 76% và nhóm dùng amlodipin là 78%. Irbesartan làm giảm đáng kể nguy cơ tương đối của nhiều tiêu chí chính gồm nồng độ creatinin huyết tương tăng gấp đôi, suy thận giai đoạn cuối hay do các nguyên nhân gây tử vong. Gần 33% bệnh nhân ở nhóm dùng irbesartan gặp các nguy cơ trên thận so với 39% và 41% ở nhóm dùng giả dược và amlodipin (mức giảm nguy cơ tương đối là 20% so với giả dược ( $p = 0,024$ ) và mức giảm tương đối 23% so với amlodipin ( $p = 0,006$ )). Khi phân tích từng thành phần trong tiêu chí chính, người ta thấy tiêu chí tử vong do mọi nguyên nhân không bị ảnh hưởng, trong lúc các tiêu chí như suy thận giai đoạn cuối có khuynh hướng giảm tích cực và tiêu chí tăng gấp đôi nồng độ creatinin giảm có ý nghĩa thống kê.

Các phân nhóm bao gồm giới tính, chủng tộc, tuổi tác, đái tháo đường, mức huyết áp chuẩn, creatinin huyết tương và tỉ lệ bài tiết albumin được đánh giá về hiệu quả điều trị. Trong nhóm nữ giới và da màu với tỷ lệ đại diện tương ứng là 32% và 26% trong nghiên cứu trên toàn thể dân số, lợi ích trên thận vẫn chưa thấy rõ mặc dù khoảng tin cậy vẫn chưa được loại trừ. Đối với các tiêu chí thứ cấp của các biến chứng tim mạch có thể gây tử vong hoặc không gây tử vong, không thấy sự khác biệt giữa ba nhóm trong tổng dân số mặc dù trong nhóm dùng irbesartan nhận thấy tăng tỷ lệ không gây tử vong do nhồi máu cơ tim (non-fatal MI) trên nữ giới và giảm tỷ lệ non-fatal MI trên nam giới so với nhóm dùng giả dược dựa trên phác đồ. Tăng tỷ lệ non-fatal MI và đột quy trên nữ giới dựa trên phác đồ irbesartan so với dựa trên phác đồ amlodipin, trong khi nhập viện do suy tim giảm trên tổng dân số. Tuy nhiên, chưa có giải thích hợp lý cho những phát hiện ở nữ giới được xác nhận.

Nghiên cứu "ảnh hưởng của irbesartan trên bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có albumin niệu vi lượng - IRMA 2" cho thấy irbesartan dùng ở liều 300mg làm giảm tiến trình dẫn đến protein niệu ở bệnh nhân có albumin niệu vi lượng. IRMA 2 là nghiên cứu mù đôi so sánh với giả dược về tỷ lệ thương tật trên 590 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có albumin niệu vi lượng (30-300 mg/ngày) và có chức năng thận bình thường (creatinin huyết thanh  $\leq 1,5$  mg/dl ở nam và  $< 1,1$  mg/dl ở nữ). Nghiên cứu theo dõi hiệu quả lâm sàng dài hạn (2 năm) của irbesartan cho thấy xuất hiện protein niệu (tỷ lệ bài tiết albumin  $> 300$  mg/ngày, và mức tăng bài tiết albumin ít nhất là 30% so với mức ban đầu). Mức huyết áp dự kiến cần đạt là 135/85mmHg. Có thể sử dụng kết hợp thêm các thuốc hạ áp khác (ngoại trừ thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II khác và chẹn calcium nhóm dihydropyridine) nếu thấy cần thiết để đạt được mức huyết áp mục tiêu như dự kiến. Khi mức huyết áp mong muốn là như nhau ở tất cả các nhóm, có một số bệnh nhân ở nhóm dùng irbesartan 300 mg (5,2%) so với nhóm dùng giả dược (14,9%) hoặc nhóm dùng irbesartan 150 mg (9,7%) xuất hiện protein niệu, với mức giảm nguy cơ tương đối là 70% so với giả dược ( $p = 0,0004$ ) ở liều cao. Trong 3 tháng đầu điều trị, không thấy cải thiện độ thanh thải của cầu thận. Hiện tượng làm chậm tiến trình dẫn đến protein niệu càng ngày càng rõ rệt trong 3 tháng đầu điều trị và tiếp tục duy trì theo dõi suốt 2 năm. Hiện tượng albumin niệu về mức bình thường thường gặp ở nhóm dùng irbesartan (34%) nhiều hơn là nhóm dùng giả dược (21%).

### 13. Đặc tính dược động học

Irbesartan được hấp thu tốt qua đường uống, sinh khả dụng đạt được khoảng 60 – 80%. Thức ăn không làm thay đổi nhiều đến sinh khả dụng của thuốc. Thuốc liên kết khoảng 96% protein huyết tương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 53 – 93 lít. Sau khi uống hoặc tiêm

tĩnh mạch, irbesartan đánh dấu bằng  $^{14}\text{C}$ , 80 – 85% hoạt tính phóng xạ trong huyết tương là do irbesartan. Thuốc chuyển hóa ở gan nhờ quá trình liên hợp glucuronic và oxy hóa. Chất chuyển hóa chính lưu thông trong máu là irbesartan glucuronic (khoảng 6%). Irbesartan được oxy hóa chủ yếu qua xúc tác của isoenzym CYP2C9 của cytochrom P<sub>450</sub>, isoenzym CYP3A4 có tác dụng không đáng kể.

Irbesartan có tính tuyến tính theo liều và nằm trong khoảng từ 10 đến 600 mg. Cơ chế hấp thu qua đường uống với liều cao hơn 600 mg (gấp đôi liều khuyến cáo) chưa rõ và vẫn đang được theo dõi.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 1,5 – 2 giờ sau khi uống. Độ thanh thải toàn phần là 157 – 176 ml/phút và tại thận là 3 – 3.5 ml/phút. Thời gian bán thải của thuốc là 11 – 15 giờ. Nồng độ huyết tương ổn định sau 3 ngày, với liều dùng ngày 1 lần. Khi dùng liều lặp lại, tỉ lệ tích lũy của irbesartan < 20%. Trong các nghiên cứu được quan sát ở bệnh nhân nữ tăng huyết áp thì nồng độ irbesartan trong huyết tương tăng nhẹ hơn bình thường nhưng không có sự khác biệt về thời gian bán thải và việc tích lũy thuốc nên không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này. Các giá trị AUC và C<sub>max</sub> của người cao tuổi (≥ 65 tuổi) cao hơn so với thanh niên (18 – 40 tuổi), tuy nhiên thời gian bán hủy là tương đương nhau vì thế điều chỉnh liều ở người cao tuổi là không cần thiết.

Irbesartan và các chất chuyển hóa của nó được đào thải qua mật và nước tiểu. Sau khi tiêm hoặc uống, khoảng 20% lượng đồng vị phóng xạ  $^{14}\text{C}$  irbesartan được phát hiện ở nước tiểu, phần còn lại trong phân. Dưới 2% irbesartan được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

#### **Trẻ em:**

Đánh giá dược động học của 23 trẻ em bị tăng huyết áp sau khi tiêm liều đơn hàng ngày (2 mg/ ngày) và tăng lên liều tối đa hàng ngày (150 mg) trong 4 tuần, trong đó, 21 trẻ em có thể so sánh được với dược động học với người lớn (12 trẻ em > 12 tuổi, 9 trẻ em 6 – 12 tuổi). Kết quả cho thấy C<sub>max</sub>, AUC và độ thanh thải có thể quan sát được là 150 mg irbesartan. Khả năng tích lũy của irbesartan trong huyết tương khi dùng liều lặp lại là khoảng 18%.

**Suy thận hay chạy thận nhân tạo:** các thông số dược động học thay đổi không đáng kể. Irbesartan không thể loại bỏ bằng cách thẩm tách máu.

**Suy gan (xơ gan nhẹ đến trung bình):** các thông số dược động học thay đổi không đáng kể. Chưa có nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân suy gan nặng.

14. **Quy cách đóng gói:** Hộp 2 vỉ x 10 viên nén.

15. **Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**

- **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản dưới 30°C.
- **Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- **Tiêu chuẩn chất lượng:** USP.

16. **Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc**

**XL LABORATORIES PVT. LTD.**

E-1223, Phase-1 Extn, (Ghatal) RIICO Incl. Area, Bhiwadi, Rajasthan, 301019, Ấn Độ.

