

Rx Prescription only medicine

Ibartain ODT

Keep medicine out of reach of children

Read the leaflet insert carefully before use

For further information please ask Doctor's advice



1. Composition

Active ingredient: Irbesartan 100mg

Excipients: Microcrystallin cellulose, aspartame, tartaric acid, sodium hydroxide, povidone K30, menthol, sodium bicarbonate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide.

2. Pharmaceutical form

Oral dispersible tablets.

Round shaped, white tablet with 2 concave surfaces, intact edges and sides.

3. Therapeutic indications

Treatment of hypertension.

4. Posology and method of administration

Posology

The usual dose for adults is 50 mg to 100 mg once daily.

The dose may be increased or decreased depending on age and symptoms, the maximum is 200 mg/day.

At a dose of 100 mg once daily generally provides a better 24 hour blood pressure control than 50 mg. However, initiation of therapy with 50 mg could be considered, particularly in haemodialysed patients and in the elderly over 75 years.

In patients insufficiently controlled with 100 mg once daily, the dose of irbesartan can be increased to 200 mg, or other antihypertensive agents can be added (see sections 5, 6 and 9). In particular, the addition of a diuretic such as hydrochlorothiazide has been shown to have an additive effect with irbesartan (see section 9).

In hypertensive type 2 diabetic patients, therapy should be initiated at 100 mg irbesartan once daily and titrated up to 200 mg once daily as the preferred maintenance dose for treatment of renal disease.

The demonstration of renal benefit of irbesartan in hypertensive type 2 diabetic patients is based on studies where irbesartan was used in addition to other antihypertensive agents, as needed, to reach target blood pressure (see sections 5, 6 and 9).

Special Populations



Renal impairment

No dosage adjustment is necessary in patients with impaired renal function. A lower starting dose (50 mg) should be considered for patients undergoing haemodialysis (see section 6).

Hepatic impairment

No dosage adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment. There is no clinical experience in patients with severe hepatic impairment.

Older people

Although consideration should be given to initiating therapy with 50 mg in patients over 75 years of age, dosage adjustment is not usually necessary for older people.

Paediatric population

The safety and efficacy of irbesartan in children aged 0 to 18 has not been established.

Method of Administration

It can be taken without water because it disintegrates when placed on the tongue and moistened with saliva. It can also be taken with water. Do not allow patients to take it without water while lying down.

5. Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section *Excipients*.

Second and third trimesters of pregnancy (see sections 6 and 7).

The concomitant use of irbesartan with aliskiren-containing products is contraindicated in patients with diabetes mellitus or renal impairment (glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1.73m²) (see section 9).

6. Special warnings and precautions for use

Intravascular volume depletion: symptomatic hypotension, especially after the first dose, may occur in patients who are volume and/or sodium depleted by vigorous diuretic therapy, dietary salt restriction, diarrhoea or vomiting. Such conditions should be corrected before the administration of irbesartan.

Renovascular hypertension: there is an increased risk of severe hypotension and renal insufficiency when patients with bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a single functioning kidney are treated with medicinal products that affect the renin-angiotensin-aldosterone system. While this is not documented with irbesartan, a similar effect should be anticipated with angiotensin-II receptor antagonists.

Renal impairment and kidney transplantation: when irbesartan is used in patients with impaired renal function, a periodic monitoring of potassium and creatinine serum levels is recommended. There is no experience regarding the administration of irbesartan in patients with a recent kidney transplantation.

Hypertensive patients with type 2 diabetes and renal disease: the effects of irbesartan both on renal and cardiovascular events were not uniform across all subgroups, in an analysis carried out in the study with patients with advanced renal disease. In particular, they appeared less

382
ONG
N.H
QC
LLP
HET
DU

favourable in women and non-white subjects.

Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS): there is evidence that the concomitant use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren increases the risk of hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure). Dual blockade of RAAS through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is therefore not recommended (see section 9). If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure. ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

Hyperkalaemia: as with other medicinal products that affect the renin-angiotensin-aldosterone system, hyperkalaemia may occur during the treatment with irbesartan, especially in the presence of renal impairment, overt proteinuria due to diabetic renal disease, and/or heart failure. Close monitoring of serum potassium in patients at risk is recommended (see section 9).

Lithium: the combination of lithium and irbesartan is not recommended (see section 9).

Aortic and mitral valve stenosis, obstructive hypertrophic cardiomyopathy: as with other vasodilators, special caution is indicated in patients suffering from aortic or mitral stenosis, or obstructive hypertrophic cardiomyopathy.

Primary aldosteronism: patients with primary aldosteronism generally will not respond to antihypertensive medicinal products acting through inhibition of the renin-angiotensin system. Therefore, the use of irbesartan is not recommended.

General: in patients whose vascular tone and renal function depend predominantly on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (e.g. patients with severe congestive heart failure or underlying renal disease, including renal artery stenosis), treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin-II receptor antagonists that affect this system has been associated with acute hypotension, azotaemia, oliguria, or rarely acute renal failure. As with any antihypertensive agent, excessive blood pressure decrease in patients with ischaemic cardiopathy or ischaemic cardiovascular disease could result in a myocardial infarction or stroke.

As observed for angiotensin converting enzyme inhibitors, irbesartan and the other angiotensin antagonists are apparently less effective in lowering blood pressure in black people than in non-blacks, possibly because of higher prevalence of low-renin states in the black hypertensive population.

Pregnancy: angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs) should not be initiated during pregnancy. Unless continued AIIRA therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with AIIRAs should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started (see sections 5 and 7).

Paediatric population: irbesartan has been studied in paediatric populations aged 6 to 16 years old but the current data are insufficient to support an extension of the use in children until further data become available (see section 10).

7. Fertility, pregnancy and breast-feeding

Pregnancy

The use of AIIRAs is not recommended during the first trimester of pregnancy (see section 6). The use of AIIRAs is contraindicated during the second and third trimesters of pregnancy (see sections 6).

Epidemiological evidence regarding the risk of teratogenicity following exposure to ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy has not been conclusive; however a small increase in risk cannot be excluded. Whilst there is no controlled epidemiological data on the risk with Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIRAs), similar risks may exist for this class of drugs. Unless continued AIIRA therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative antihypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with AIIRAs should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started.

Exposure to AIIRA therapy during the second and third trimesters is known to induce human foetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia).

Should exposure to AIIRAs have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended.

Infants whose mothers have taken AIIRAs should be closely observed for hypotension (see sections 5 and 6).

Breast-feeding

Because no information is available regarding the use of irbesartan during breast-feeding, irbesartan is not recommended and alternative treatments with better established safety profiles during breast-feeding are preferable, especially while nursing a newborn or preterm infant.

It is unknown whether irbesartan or its metabolites are excreted in human milk.

Available pharmacodynamic/toxicological data in rats have shown excretion of irbesartan or its metabolites in milk.

Fertility

Irbesartan had no effect upon fertility of treated rats and their offspring up to the dose levels inducing the first signs of parental toxicity.

8. Effects on ability to drive or use machines

Based on its pharmacodynamic properties, irbesartan is unlikely to affect the ability to drive and use machines. When driving vehicles or operating machines, it should be taken into account that dizziness or weariness may occur during treatment.

9. Drug interactions and incompatibilities

Diuretics and other antihypertensive agents: other antihypertensive agents may increase the hypotensive effects of irbesartan; however irbesartan has been safely administered with other antihypertensive agents, such as beta-blockers, long-acting calcium channel blockers, and thiazide diuretics. Prior treatment with high dose diuretics may result in volume depletion and a risk of hypotension when initiating therapy with irbesartan (see section 6).

Aliskiren-containing products and ACE-inhibitors: clinical trial data has shown that dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) through the combined use of ACE-inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is associated with a higher frequency of adverse events such as hypotension, hyperkalaemia and decreased renal function (including acute renal failure) compared to the use of a single RAAS-acting agent (see sections 5 and 6).

Potassium supplements and potassium-sparing diuretics: based on experience with the use of other medicinal products that affect the renin-angiotensin system, concomitant use of potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium or other medicinal products that may increase serum potassium levels (e.g. heparin) may lead to increases in serum potassium and is, therefore, not recommended (see section 6).

Lithium: reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with angiotensin converting enzyme inhibitors. Similar effects have been very rarely reported with irbesartan so far. Therefore, this combination is not recommended (see section 6). If the combination proves necessary, careful monitoring of serum lithium levels is recommended.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs: when angiotensin II antagonists are administered simultaneously with non-steroidal anti-inflammatory drugs (i.e. selective COX-2 inhibitors, acetylsalicylic acid (> 3 g/day) and non-selective NSAIDs), attenuation of the antihypertensive effect may occur.

As with ACE inhibitors, concomitant use of angiotensin II antagonists and NSAIDs may lead to an increased risk of worsening of renal function, including possible acute renal failure, and an increase in serum potassium, especially in patients with poor pre-existing renal function. The combination should be administered with caution, especially in the elderly. Patients should be adequately hydrated and consideration should be given to monitoring renal function after initiation of concomitant therapy, and periodically thereafter.

Additional information on irbesartan interactions: in clinical studies, the pharmacokinetic of irbesartan is not affected by hydrochlorothiazide. Irbesartan is mainly metabolised by CYP2C9 and to a lesser extent by glucuronidation. No significant pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions were observed when irbesartan was coadministered with warfarin, a medicinal product metabolised by CYP2C9. The effects of CYP2C9 inducers such as rifampicin on the pharmacokinetic of irbesartan have not been evaluated. The pharmacokinetic of digoxin was not altered by coadministration of irbesartan.

10. Undesirable effects

In placebo-controlled trials in patients with hypertension, the overall incidence of adverse events did not differ between the irbesartan (56.2%) and the placebo groups (56.5%). Discontinuation due to any clinical or laboratory adverse event was less frequent for irbesartan-treated patients (3.3%) than for placebo-treated patients (4.5%). The incidence of adverse events was not related to dose (in the recommended dose range), gender, age, race, or duration of treatment.

In diabetic hypertensive patients with microalbuminuria and normal renal function, orthostatic dizziness and orthostatic hypotension were reported in 0.5% of the patients (i.e., uncommon) but in excess of placebo.

The following table presents the adverse drug reactions that were reported in placebo-controlled

trials in which 1,965 hypertensive patients received irbesartan. Terms marked with a star (*) refer to the adverse reactions that were additionally reported in > 2% of diabetic hypertensive patients with chronic renal insufficiency and overt proteinuria and in excess of placebo.

The frequency of adverse reactions listed below is defined using the following convention:

very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse reactions additionally reported from post marketing experience are also listed. These adverse reactions are derived from spontaneous reports.

Blood and lymphatic system disorders

Not known: thrombocytopenia

Immune system disorders

Not known: hypersensitivity reactions such as angioedema, rash, urticaria, anaphylactic reaction, anaphylactic shock

Metabolism and nutrition disorders

Not known: hyperkalaemia

Nervous system disorders

Common: dizziness, orthostatic dizziness*

Not known: vertigo, headache

Ear and labyrinth disorder

Not known: tinnitus

Cardiac disorders

Uncommon: tachycardia

Vascular disorders

Common: orthostatic hypotension*

Uncommon: flushing

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Uncommon: cough

Gastrointestinal disorders

Common: nausea/vomiting

Uncommon: diarrhoea, dyspepsia/heartburn

Not known: dysgeusia

Hepatobiliary disorders

Uncommon: jaundice

Not known: hepatitis, abnormal liver function

Skin and subcutaneous tissue disorders

Not known: leukocytoclastic vasculitis

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: musculoskeletal pain*

Not known: arthralgia, myalgia (in some cases associated with increased plasma creatine kinase levels), muscle cramps

Renal and urinary disorders

Not known: impaired renal function including cases of renal failure in patients at risk (see section 6)

Reproductive system and breast disorders

Uncommon: sexual dysfunction

General disorders and administration site conditions

Common: fatigue

Uncommon: chest pain

Investigations

Very common: Hyperkalaemia* occurred more often in diabetic patients treated with irbesartan than with placebo. In diabetic hypertensive patients with microalbuminuria and normal renal function, hyperkalaemia (≥ 5.5 mEq/L) occurred in 29.4% of the patients in the irbesartan 300 mg group and 22% of the patients in the placebo group. In diabetic hypertensive patients with chronic renal insufficiency and overt proteinuria, hyperkalaemia (≥ 5.5 mEq/L) occurred in 46.3% of the patients in the irbesartan group and 26.3% of the patients in the placebo group.

Common: significant increases in plasma creatine kinase were commonly observed (1.7%) in irbesartan treated subjects. None of these increases were associated with identifiable clinical musculoskeletal events.

In 1.7% of hypertensive patients with advanced diabetic renal disease treated with irbesartan, a decrease in haemoglobin*, which was not clinically significant, has been observed.

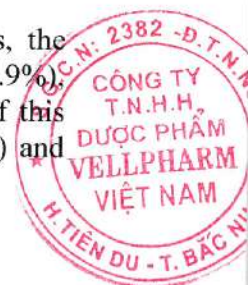
Paediatric population

In a randomised trial of 318 hypertensive children and adolescents aged 6 to 16 years, the following adverse reactions occurred in the 3-week double-blind phase: headache (7.9%), hypotension (2.2%), dizziness (1.9%), cough (0.9%). In the 26-week open-label period of this trial the most frequent laboratory abnormalities observed were creatinine increases (6.5%) and elevated CK values in 2% of child recipients.

Side effects may occur during administration should be reported to Doctor.

11. Overdose

Experience in adults exposed to doses of up to 900 mg/day for 8 weeks revealed no toxicity. The most likely manifestations of overdose are expected to be hypotension and tachycardia; bradycardia might also occur from overdose. No specific information is available on the



treatment of overdose with irbesartan. The patient should be closely monitored, and the treatment should be symptomatic and supportive. Suggested measures include induction of emesis and/or gastric lavage. Activated charcoal may be useful in the treatment of overdose. Irbesartan is not removed by haemodialysis.

12. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Angiotensin-II antagonists, plain.

ATC code: C09C A04.

Mechanism of action: Irbesartan is a potent, orally active, selective angiotensin-II receptor (type AT1) antagonist. It is expected to block all actions of angiotensin-II mediated by the AT1 receptor, regardless of the source or route of synthesis of angiotensin-II. The selective antagonism of the angiotensin-II (AT1) receptors results in increases in plasma renin levels and angiotensin-II levels, and a decrease in plasma aldosterone concentration. Serum potassium levels are not significantly affected by irbesartan alone at the recommended doses. Irbesartan does not inhibit ACE (kininase-II), an enzyme which generates angiotensin-II and also degrades bradykinin into inactive metabolites. Irbesartan does not require metabolic activation for its activity.

13. Pharmacokinetic properties

After oral administration, irbesartan is well absorbed: studies of absolute bioavailability gave values of approximately 60-80%. Plasma protein binding is approximately 96%, with negligible binding to cellular blood components. The volume of distribution is 53 - 93 litres. Irbesartan is metabolised by the liver via glucuronide conjugation and oxidation.

Peak plasma concentrations are attained at 1.5-2 hours after dosing. The terminal elimination half-life of irbesartan is 11-15 hours. Steady state of plasma drug concentrations are attained within 3 days after initiation of a once-daily dosing regimen. No dosage adjustment is necessary in elderly patients.

Renal impairment: in patients with renal impairment or those undergoing haemodialysis, the pharmacokinetic parameters of irbesartan are not significantly altered. Irbesartan is not removed by haemodialysis.

Hepatic impairment: in patients with mild to moderate cirrhosis, the pharmacokinetic parameters of irbesartan are not significantly altered. Studies have not been performed in patients with severe hepatic impairment.

14. Package: Box of 60 tablets in HDPE bottle with a packed silica-gel Desiccant.

15. Storage condition: Do not store above 30°C.

16. Shelf-life: 24 months from the manufacturing date.

17. Specification: In-house.

Manufactured by:

Vellpharm Company Limited Vietnam

Address: No. 8, Road TS3, Tien Son Industrial Zone, Hoan Son Commune, Tien Du District, Bac Ninh Province, Vietnam.

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Ibartaín ODT

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ



1. Thành phần

Thành phần dược chất: Irbesartan 100mg

Thành phần tá dược: Microcrystallin cellulose, aspartame, tartaric acid, sodium hydroxide, povidone K30, menthol, sodium bicarbonate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide.

2. Dạng bào chế

Viên nén phân tán trong miệng.

Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt lõm, cạnh và thành viên lành lặn

3. Chỉ định

Điều trị tăng huyết áp.

4. Liều dùng và cách dùng

Liều dùng

Liều thông thường cho người lớn là từ 50mg đến 100mg dùng mỗi ngày một lần.

Liều có thể tăng hoặc giảm tùy theo độ tuổi và triệu chứng bệnh, nhưng tối đa là 200mg/ngày.

Với liều 100 mg hàng ngày thường mang lại khả năng kiểm soát huyết áp trong 24 giờ tốt hơn so với liều 50 mg. Tuy nhiên, liều khởi đầu 50 mg có thể được cân nhắc, đặc biệt là ở những bệnh nhân thâm tách máu và người già trên 75 tuổi.

Ở những bệnh nhân không kiểm soát được với liều 100 mg x 1 lần/ngày, có thể tăng liều irbesartan lên 200 mg, hoặc có thể thêm các thuốc hạ huyết áp khác (xem phần 5, 6 và 9). Đặc biệt, việc bổ sung thuốc lợi tiểu như hydrochlorothiazide đã cho thấy có tác dụng hiệp đồng với irbesartan (xem phần 9).

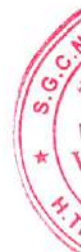
Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 tăng huyết áp, nên khởi đầu điều trị với liều 100 mg irbesartan một lần mỗi ngày, sau đó điều chỉnh đến 200 mg một lần mỗi ngày như liều duy trì trong điều trị bệnh thận.

Việc phát hiện lợi ích trên thận của irbesartan ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có tăng huyết áp là dựa trên các nghiên cứu trong đó irbesartan được sử dụng kết hợp với các thuốc hạ huyết áp khác, nếu cần, để đạt được huyết áp mục tiêu (xem phần 5, 6 và 9).

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Không cần chỉnh liều đối với những bệnh nhân suy chức năng thận. Liều khởi đầu thấp hơn (50 mg) nên được cân nhắc cho bệnh nhân đang thâm tách máu (xem phần 6).



Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan mức độ vừa và nhẹ. Không có kinh nghiệm lâm sàng đối với những bệnh nhân suy gan nặng.

Người cao tuổi

Mặc dù nên cân nhắc khi bắt đầu điều trị với 50 mg ở bệnh nhân trên 75 tuổi, thường không cần điều chỉnh liều lượng đối với người lớn tuổi.

Bệnh nhi

Tính an toàn và hiệu quả của irbesartan ở trẻ em từ 0 đến 18 tuổi chưa được thiết lập.

Cách dùng

Có thể uống thuốc mà không cần dùng nước bởi vì thuốc có thể rã khi đặt trên lưỡi và làm ẩm bằng nước bọt. Thuốc cũng có thể được uống với nước. Không được để bệnh nhân uống thuốc mà không dùng nước trong tư thế nằm.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

Sử dụng thuốc ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem phần 6 và 7).

Chống chỉ định dùng đồng thời irbesartan với các thuốc có chứa aliskiren cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (mức lọc cầu thận (GFR) <60 ml/phút/1,73m²) (xem phần 9).

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Giảm thể tích nội mạch: hạ huyết áp có triệu chứng, đặc biệt sau liều đầu tiên, có thể xảy ra ở những bệnh nhân có giảm thể tích và/hoặc natri do dùng liệu pháp lợi tiểu mạnh, kiêng muối nghiêm ngặt, tiêu chảy hoặc nôn. Những tình trạng này nên điều chỉnh trước khi sử dụng irbesartan.

Tăng huyết áp do động mạch thận: tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận khi bệnh nhân hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến một thận chức năng được điều trị với các thuốc tác động trên hệ renin-angiotensin-aldosterone. Trong khi không có tài liệu của irbesartan, tác dụng tương tự nên được lường trước với các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin-II.

Suy thận và ghép thận: khi sử dụng irbesartan trên bệnh nhân suy chức năng thận, theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinin huyết thanh được khuyến cáo. Chưa có kinh nghiệm về việc sử dụng irbesartan trên những bệnh nhân mới ghép thận.

Bệnh nhân tăng huyết áp có đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận: tác dụng của irbesartan trên cả 2 biến cố thận và tim mạch không như nhau ở các phân nhóm trong một phân tích được thực hiện khi nghiên cứu với các bệnh nhân bệnh thận tiến triển. Nói riêng, ít tác dụng thuận lợi trên phụ nữ và những đối tượng không phải người da trắng.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): có bằng chứng cho thấy sử dụng đồng thời thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và suy giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó, ức chế kép hệ RAAS thông qua sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chặn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren không được khuyến cáo (xem phần 9). Nếu liệu pháp ức chế kép là thực sự cần thiết, điều này chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và phải thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp. Không nên sử

dùng đồng thời thuốc ức chế men chuyển và thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở các bệnh nhân bệnh thận do đái tháo đường.

Tăng kali máu: cũng như các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosterone khác, tăng kali máu có thể xảy ra trong quá trình điều trị với irbesartan, đặc biệt khi có suy thận, protein niệu rõ do bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường, và/hoặc suy tim. Khuyến cáo cần theo dõi chặt chẽ kali huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ (xem phần 9).

Lithium: việc kết hợp giữa lithium và irbesartan là không được khuyến cáo (xem phần 9).

Hẹp động mạch chủ và hẹp van 2 lá, bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn: như các thuốc giãn mạch khác, đặc biệt thận trọng khi chỉ định cho các bệnh nhân bị hẹp động mạch chủ, hoặc hẹp van 2 lá hoặc bệnh cơ tim phì đại tắc nghẽn.

Cường aldosterone nguyên phát: những bệnh nhân cường aldosterone nguyên phát nói chung, không đáp ứng với các thuốc hạ huyết áp thông qua ức chế hệ renin-angiotensin. Do đó, việc sử dụng irbesartan không được khuyến cáo.

Tổng quát: ở những bệnh nhân có trương lực mạch và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt động của hệ renin-angiotensin-aldosterone (như bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hoặc bệnh thận tiềm ẩn, kể cả hẹp động mạch thận), điều trị bằng thuốc ức chế men chuyển angiotensin hoặc các thuốc đối kháng thụ thể angiotensin -II làm ảnh hưởng đến hệ thống này đã gây ra hạ huyết áp cấp tính, tăng ure huyết, thiếu niệu, hoặc hiếm khi suy thận cấp. Như với bất kỳ thuốc hạ huyết áp khác, giảm huyết áp quá mức ở bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh tim mạch thiếu máu cục bộ có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hoặc đột quỵ.

Theo quan sát các chất ức chế men chuyển angiotensin, irbesartan và các thuốc đối kháng angiotensin khác dường như ít hiệu quả trong việc hạ huyết áp ở những người da đen hơn so với người không phải da đen, có thể vì tỷ lệ tình trạng renin thấp cao hơn trong dân số tăng huyết áp da đen.

Thời kỳ mang thai: không sử dụng các thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (AIIRAs) trong thời kỳ mang thai. Trừ khi tiếp tục điều trị với AIIRAs được xem là thiết yếu, bệnh nhân dự định mang thai nên được đổi sang liệu pháp hạ huyết áp khác mà độ an toàn để sử dụng trong thai kỳ đã được xác lập. Khi được chẩn đoán có thai, nên ngừng điều trị với AIIRAs ngay lập tức, và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế (xem phần 5 và 7).

Bệnh nhi: irbesartan đã được nghiên cứu trên các bệnh nhi từ 6 tuổi đến 16 tuổi nhưng dữ liệu hiện tại là không đủ để ủng hộ việc mở rộng điều trị cho trẻ em cho đến khi có thêm nhiều dữ liệu có giá trị (xem phần 10).

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

Phụ nữ có thai

Việc sử dụng AIIRAs không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ (xem phần 6). Việc sử dụng AIIRAs là chống chỉ định trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ (xem phần 6).

Bảng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi tiếp xúc với các thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu của thai kỳ chưa được kết luận, tuy nhiên một sự gia tăng nhỏ trong nguy cơ có thể không được loại trừ. Trong khi không có dữ liệu dịch tễ đối chứng về nguy cơ với các thuốc ức chế thụ thể Angiotensin II (AIIRAs), nguy cơ tương tự có thể tồn tại cho các thuốc này. Trừ khi điều trị tiếp tục với AIIRAs được xem là thiết yếu, bệnh nhân dự định mang thai nên được đổi sang liệu pháp hạ huyết áp khác mà độ an toàn để sử dụng

trong thai kỳ đã được xác lập. Khi được chẩn đoán mang thai, điều trị với AIIRAs nên được ngưng ngay lập tức, và nếu thích hợp, nên bắt đầu liệu pháp thay thế.

Điều trị với AIIRAs trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ được biết gây ra nhiễm độc bào thai (giảm chức năng thận, thiếu ôi, chậm cốt hóa xương sọ) và nhiễm độc sơ sinh (suy thận, tụt huyết áp, tăng kali máu).

Nếu tiếp xúc với AIIRAs trong 3 tháng giữa của thai kỳ, siêu âm kiểm tra chức năng thận và xương sọ được khuyến cáo.

Trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng AIIRAs nên được theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ huyết áp (xem phần 5 và 6).

Phụ nữ cho con bú

Vì không có thông tin về việc sử dụng irbesartan trong thời gian cho con bú, irbesartan không được khuyến cáo và ưu tiên những lựa chọn điều trị an toàn hơn cho việc sử dụng trong thời kỳ cho con bú đã được xác lập, đặc biệt trong khi chăm sóc trẻ sơ sinh hoặc trẻ sinh thiếu tháng.

Không rõ irbesartan hoặc các chất chuyển hóa của nó có được bài tiết vào sữa mẹ hay không.

Dữ liệu được lực học/độc tính hiện có ở chuột cho thấy sự bài tiết của irbesartan hoặc các chất chuyển hóa của nó trong sữa.

Khả năng sinh sản

Irbesartan không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản khi điều trị trên chuột và con của chúng cho đến mức liều gây ra những dấu hiệu đầu tiên của độc tính trên bố mẹ.

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

Dựa trên các đặc tính dược lực học, irbesartan không có khả năng ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi điều khiển tàu xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi trong quá trình điều trị.

9. Tương tác, tương kỵ thuốc

Thuốc lợi tiểu và các thuốc hạ huyết áp khác: các thuốc hạ huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của irbesartan; tuy nhiên irbesartan đã được sử dụng một cách an toàn với các thuốc hạ huyết áp khác, như các thuốc chẹn beta, các thuốc chẹn kênh calci tác dụng kéo dài và các thuốc lợi tiểu thiazide. Điều trị trước với các thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến giảm thể tích và có nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với irbesartan (xem phần 6).

Thuốc chứa aliskiren và thuốc ức chế men chuyển: dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy sự ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan tới tần suất gặp các tác dụng không mong muốn như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) cao hơn so với việc sử dụng đơn độc một thuốc tác động trên hệ RAAS (xem phần 5 và 6).

Các thuốc bổ sung kali và thuốc lợi tiểu giữ kali: dựa trên kinh nghiệm sử dụng các thuốc có tác động đến hệ renin-angiotensin, sử dụng đồng thời các thuốc lợi tiểu giữ kali, các thuốc bổ sung kali, các chất thay thế muối có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nồng độ kali huyết thanh (ví dụ như heparin) có thể dẫn đến tăng kali huyết thanh và, do đó, không được khuyến cáo (xem phần 6).

Lithium: tăng có thể hồi phục nồng độ lithium huyết thanh và độc tính đã được báo cáo trong việc dùng đồng thời lithium với các thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Các ảnh hưởng tương tự với irbesartan cho đến nay đã được báo cáo rất hiếm khi xảy ra. Do đó, sự kết hợp này không được khuyến cáo (xem phần 6). Nếu việc kết hợp là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithium huyết thanh.

Các thuốc chống viêm non-steroids: khi các thuốc đối kháng angiotensin II được sử dụng đồng thời với thuốc chống viêm không steroid (tức là các thuốc ức chế chọn lọc COX-2, axit acetylsalicylic (> 3 g/ngày) và NSAIDs không chọn lọc), có thể làm giảm hiệu quả hạ huyết áp.

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển, sử dụng đồng thời các thuốc đối kháng angiotensin II và NSAIDs có thể dẫn đến tăng nguy cơ trầm trọng hơn chức năng thận, có thể bao gồm cả suy thận cấp, và tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận kém từ trước. Sự kết hợp này cần được sử dụng một cách thận trọng, đặc biệt là ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên được cung cấp nước đầy đủ và cần theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị phối hợp, và định kỳ sau đó.

Thông tin bổ sung về các tương tác của irbesartan: trong các nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không bị ảnh hưởng bởi hydrochlorothiazide. Irbesartan được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và một mức độ thấp hơn bởi liên hợp với acid glucuronic. Không có tương tác dược động học hoặc dược lực học có ý nghĩa đã được quan sát khi sử dụng đồng thời irbesartan với warfarin, một thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9. Những ảnh hưởng 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 sử dụng đồng thời với irbesartan.

10. Tác dụng không mong muốn

Trong các nghiên cứu có đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân tăng huyết áp, tỷ lệ gặp các tác dụng không mong muốn nói chung không có sự khác biệt giữa nhóm dùng irbesartan (56,2%) và nhóm dùng giả dược (56,5%). Việc ngừng thuốc do bất kỳ tác dụng không mong muốn nào về lâm sàng hay xét nghiệm ở nhóm điều trị với irbesartan (3,3%) là thấp hơn so với nhóm điều trị giả dược (4,5%). Tỷ lệ gặp các tác dụng không mong muốn không liên quan đến liều dùng (trong khoảng liều khuyến cáo), giới tính, tuổi tác, chủng tộc hoặc thời gian điều trị.

Ở những bệnh nhân tăng huyết áp đái tháo đường có albumin niệu vi lượng và chức năng thận bình thường, chóng mặt thể đứng và hạ huyết áp thể đứng đã được báo cáo trong 0,5% (tức là ít gặp) nhưng cao hơn giả dược.

Bảng sau đây trình bày các tác dụng không mong muốn của thuốc đã được báo cáo trong các thử nghiệm có đối chứng với giả dược, trong 1.965 bệnh nhân tăng huyết áp dùng irbesartan. Các thuật ngữ được đánh dấu sao (*) liên quan đến các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo bổ sung trong > 2% bệnh nhân tăng huyết áp, đái tháo đường có suy thận mạn tính và protein niệu rõ và cao hơn giả dược.

Tần suất các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây được xác định sử dụng các 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 suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo bổ sung từ thời kỳ hậu mãi cũng được liệt kê. Những tác dụng không mong muốn này có nguồn gốc từ các báo cáo tự phát.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Chưa biết: giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ miễn dịch

Chưa biết: phản ứng quá mẫn như phù mạch, phát ban, mày đay, phản ứng phản vệ, sốc phản vệ

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Chưa biết: tăng kali máu

Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: chóng mặt, chóng mặt tư thế đứng*

Chưa biết: chóng mặt, nhức đầu

Rối loạn tai và mê đạo

Chưa biết: ù tai

Rối loạn tim

Ít gặp: nhịp tim nhanh

Rối loạn mạch

Thường gặp: tụt huyết áp tư thế đứng*

Ít gặp: đỏ bừng

Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất

Ít gặp: ho

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: buồn nôn/nôn

Ít gặp: tiêu chảy, khó tiêu/ợ chua

Chưa biết: rối loạn chức năng

Rối loạn hệ gan mật

Ít gặp: vàng da

Chưa biết: viêm gan, bất thường chức năng gan

Rối loạn da và mô dưới da

Chưa biết: viêm mạch quá mẫn

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết

Thường gặp: đau cơ xương khớp*

Chưa biết: đau khớp, đau cơ (trong một vài trường hợp liên quan đến tăng nồng độ creatine kinase trong huyết tương), chuột rút

Rối loạn thận và đường tiết niệu

Chưa biết: suy thận ở bệnh nhân có nguy cơ (xem phần 6)

Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú

Ít gặp: rối loạn chức năng tinh dục

Rối loạn chung và tại nơi dùng thuốc

Thường gặp: mệt mỏi

Ít gặp: đau ngực

Các nghiên cứu

- Rất thường gặp:** Tăng kali máu* xảy ra thường xuyên hơn ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng irbesartan so với giả dược. Ở bệnh nhân tăng huyết áp do đái tháo đường có albumin niệu vi lượng và chức năng thận bình thường, tăng kali máu ($\geq 5,5$ mEq/L) xảy ra ở 29,4% bệnh nhân trong nhóm irbesartan 300 mg và 22% bệnh nhân trong nhóm giả dược. Ở bệnh nhân tăng huyết áp đái tháo đường với suy thận mạn tính và protein niệu rõ, tăng kali máu ($\geq 5,5$ mEq/L) xảy ra ở 46,3% bệnh nhân trong nhóm irbesartan và 26,3% bệnh nhân trong nhóm giả dược.
- Thường gặp:** tăng creatine kinase huyết tương đáng kể đã được quan sát một cách thường gặp (1,7%) trong các đối tượng được điều trị với irbesartan. Không tăng các biến cố về cơ xương trên lâm sàng. Trong 1,7% số bệnh nhân tăng huyết áp với bệnh thận do đái tháo đường tiến triển được điều trị bằng irbesartan, giảm hemoglobin*, không có ý nghĩa lâm sàng, đã được quan sát.

Bệnh nhi

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên trên 318 trẻ em và thanh thiếu niên bị tăng huyết áp từ 6 đến 16 tuổi, các tác dụng không mong muốn liên quan sau đây xảy ra trong pha mù đôi 3 tuần: nhức đầu (7,9%), hạ huyết áp (2,2%), chóng mặt (1,9%), ho (0,9%). Trong giai đoạn mờ nhãn 26 tuần của thử nghiệm, các bất thường xét nghiệm thường gặp nhất được quan sát là tăng creatinin (6,5%) và tăng trị số CK ở 2% bệnh nhi.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. Quá liều

Kinh nghiệm ở người lớn sử dụng với liều đến 900 mg/ngày trong 8 tuần cho thấy không có độc tính. Những biểu hiện quá liều có khả năng xảy ra nhất là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm cũng có thể xảy ra. Chưa có biện pháp đặc hiệu trong điều trị quá liều irbesartan. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ, nên điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Các biện pháp được đề nghị bao gồm gây nôn và/hoặc rửa dạ dày. Than hoạt có thể hữu ích trong việc điều trị quá liều. Irbesartan không được loại bỏ bởi thẩm tách máu.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc đối kháng angiotensin-II.

Mã ATC: C09CA04.

Cơ chế tác dụng: Irbesartan là một chất đối kháng mạnh, tác động qua đường uống, và chọn lọc với thụ thể angiotensin-II (tuýp AT1). Nó chặn toàn bộ tác động của angiotensin-II qua trung gian thụ thể AT1, bất kể nguồn gốc hoặc con đường tổng hợp của angiotensin-II. Đối kháng chọn lọc thụ thể angiotensin-II (AT1) làm tăng nồng độ renin huyết tương và nồng độ angiotensin-II, và giảm nồng độ aldosterone huyết tương. Nồng độ kali huyết thanh không bị ảnh hưởng đáng kể bởi irbesartan đơn trị liệu ở các liều khuyến cáo. Irbesartan không ức chế

men chuyển (kininase-II), một loại enzyme tạo ra angiotensin-II và cũng có thể phân hủy bradykinin thành các chất chuyển hóa không hoạt động. Hoạt động của irbesartan không cần các hoạt động chuyển hóa.

13. Đặc tính dược động học

Sau khi uống, irbesartan được hấp thu tốt: các nghiên cứu về sinh khả dụng tuyệt đối cho các giá trị khoảng 60-80%. Gắn kết với protein huyết tương khoảng 96%, gắn kết không đáng kể với các thành phần tế bào máu. Thể tích phân bố là 53-93 lít. Irbesartan được chuyển hóa bởi gan thông qua quá trình oxy hóa và liên hợp glucuronide và oxy hóa.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được ở 1.5-2 giờ sau khi uống thuốc. Thời gian bán thải cuối cùng của irbesartan là 11-15 giờ. Trạng thái ổn định của nồng độ thuốc trong huyết tương đạt được sau 3 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc theo phác đồ uống một lần mỗi ngày. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Irbesartan và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua cả đường mật và thận. Có dưới 2% liều dùng irbesartan được bài tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi.

Suy thận: ở những bệnh nhân suy thận hoặc những bệnh nhân đang thẩm tách máu, các thông số dược động học của irbesartan không bị thay đổi đáng kể. Irbesartan không bị loại đi bởi thẩm tách máu.

Suy gan: ở những bệnh nhân xơ gan nhẹ đến vừa, các thông số dược động học của irbesartan không bị thay đổi đáng kể.

Các nghiên cứu chưa được thực hiện ở những bệnh nhân suy gan nặng.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 1 lọ nhựa HDPE chứa 60 viên và 1 gói hút ẩm silica gel.

15. Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30 °C.

16. Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Dược Phẩm Vellpharm Việt Nam

Địa chỉ: Số 8, Đường TS3, Khu công nghiệp Tiên Sơn, Xã Hoàn Sơn, Huyện Tiên Du, Tỉnh Bắc Ninh, Việt Nam.