

57
1401
86

Lisbosartan 150mg- Box

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 12 / 6 / 2014

Composition:
Each film-coated tablet contains: Irbesartan 150mg.
Indications, Contra-indications, Posology and Administration, Precautions and Warnings:
please see package insert.
Storage: store below 30°C, in a dry and cool place.
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN.

Oral Use
Lisbosartan
Film-coated Tablets
Irbesartan **150 mg**
4 blisters x 7 tablets

Rx-Thuốc bán theo đơn

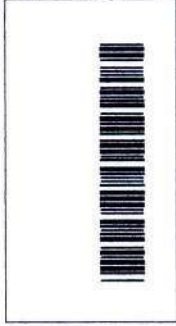
Lisbosartan

Film-coated Tablets
Irbesartan **150 mg**

Oral Use
4 blisters x 7 tablets

Sản xuất tại Bồ Đào Nha bởi:
West Pharma – Producoes de Especialidades Farmaceuticas, S.A.
Rua Joao de Deus, no 11, Venda Nova,
2700-486 Amadora - Portugal (Bồ Đào Nha)

Quy cách đóng gói: Hộp 4 vỉ x 7 viên nén bao phim.
Hoạt chất: Irbesartan 150mg/viên
NSX, HD, Số lô SX xem "Mfg Date", "Exp. Date", "Batch No" trên bao bì.
Bảo quản dưới 30°C, ở nơi khô ráo và thoáng mát.
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng, liều dùng, tác dụng không mong muốn và các dấu hiệu cần lưu ý: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng. Các thông tin khác đề nghị xem trong tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
SDK: VN-XXXX-XX
DNNK: XXXXX, địa chỉ: XXXXX



Batch No: XXXXX
Mfg. Date: dd/mm/yyyy
Exp. Date: dd/mm/yyyy



Lisbosartan
Film-coated Tablets
Irbesartan **150 mg**

Oral Use
4 blisters x 7 tablets

Trial	Control (○)	100 Hz (●)	200 Hz (□)	400 Hz (▲)
1	75	85	80	75
2	85	90	85	80
3	90	95	90	85
4	95	90	85	80
5	95	90	85	80

[illegible]

LS

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

LISBOSARTAN

Viên nén bao phim

Thành phần:

Mỗi viên có chứa:

- *Hoạt chất:*

Lisbosartan 150 mg: Irbesartan 150 mg

Lisbosartan 300 mg: Irbesartan 300 mg

- *Tá dược:*

Lõi viên: Lactose monohydrat, Microcrystalin cellulose, Croscarmellose natri, Hypromellose Coloidal silica khan, Magiê stearat.

Bao phim: Opadry II 32F28553 trắng bao gồm: Lactose monohydrat, Titan dioxide, Hypromellose, Macrogol 3350.

Chỉ định:

Điều trị tăng huyết áp tiên phát.

Điều trị bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 bị tăng huyết áp, là thành phần của phác đồ điều trị tăng huyết áp (xem mục Đặc tính dược lực học)

Liều lượng và cách dùng:

Liều khuyến nghị thông thường khởi đầu và duy trì là 150 mg ngày một lần, không liên quan bữa ăn. Lisbosartan 150 mg ngày một lần thường tạo được sự kiểm soát huyết áp hiệu quả hơn liều 75 mg. Tuy nhiên, có thể cân nhắc điều trị khởi đầu với liều 75 mg, đặc biệt ở bệnh nhân chạy thận nhân tạo và người trên 75 tuổi.

Có thể tăng liều Lisbosartan lên 300 mg, hay dùng thêm những thuốc trị tăng huyết áp khác ở bệnh nhân không kiểm soát được huyết áp với liều 150 mg. Đặc biệt việc dùng thêm 1 thuốc lợi tiểu như hydrochlorothiazide làm tăng thêm tác dụng của Lisbosartan (xem mục Tương tác với các thuốc khác và những hình thức tương tác khác)

Ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 bị tăng huyết áp, nên khởi đầu điều trị với irbesartan 150 mg ngày một lần và điều chỉnh liều đến 300 mg ngày một lần như là liều duy trì trong điều trị bệnh thận. Sự chứng tỏ lợi ích của Lisbosartan đối với thận ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 được dựa trên những nghiên cứu dùng irbesartan, ngoài những thuốc trị tăng huyết áp khác, khi cần, để đạt đến huyết áp mục tiêu (xem mục Đặc tính dược lực học).

Suy thận: không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận. Nên cân nhắc liều khởi đầu thấp hơn (75mg) ở bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng).

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy gan nặng (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng).

Người cao tuổi: thường không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi, tuy nhiên nên dùng liều khởi đầu 75mg ở người trên 75 tuổi (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng).

Bệnh nhi: không khuyến nghị dùng irbesartan cho trẻ em và thiếu niên do không đủ dữ liệu về độ an toàn và hiệu quả. (xem mục Tác dụng không mong muốn, Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học).

Chống chỉ định:

Quá mẫn với hoạt chất, hay bất kỳ tá dược. Ba tháng giữa và cuối thai kỳ (xem mục Những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng và Thai kỳ và cho con bú)

Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng:

Giảm thể tích nội mạch: hạ huyết áp có triệu chứng, nhất là sau liều đầu tiên, có thể xảy ra ở bệnh nhân bị giảm thể tích và/hay hạ natri do thuốc lợi tiểu mạnh, kiêng ăn muối, tiêu chảy hay nôn ói. Nên điều chỉnh những tình trạng này trước khi dùng Lisbosartan.

Tăng huyết áp mạch máu thân: Tăng nguy cơ hạ huyết áp nặng và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch thận đối với một thận còn chức năng mà được điều trị bằng những thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosterone. Không ghi nhận nguy cơ này khi dùng Lisbosartan, nhưng có thể tiên đoán tác dụng tương tự như vậy xảy ra khi dùng thuốc đối vận thụ thể angiotensin II.

Suy thận và ghép thận: Khuyến cáo theo dõi định kỳ nồng độ kali và creatinine khi dùng Lisbosartan cho bệnh nhân suy thận. Không có kinh nghiệm lâm sàng nào của việc dùng Lisbosartan ở người mới ghép thận.

Bệnh nhân tăng huyết áp bị đái tháo đường tuýp 2 và bệnh thận: Trong phân tích nghiên cứu được tiến hành ở bệnh nhân suy thận nặng, những tác dụng của irbesartan lên các biến cố thận và tim mạch thì không đồng nhất trong tất cả các phân nhóm; những tác dụng này kém hơn ở phụ nữ và người da màu (xem mục Đặc tính dược lực học).

Tăng kali máu: giống như các thuốc khác tác động lên hệ renin-angiotensin-aldosterone, tăng kali máu có thể xảy ra khi điều trị bằng Lisbosartan, nhất là khi có suy thận, đạm niệu đại thể do bệnh thận đái tháo đường, và/hoặc suy tim. Khuyến cáo theo dõi kỹ kali máu ở bệnh nhân có nguy cơ (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Lithium: không khuyến cáo dùng kết hợp lithium và Lisbosartan (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh lý cơ tim phì đại do tắc nghẽn: giống như các thuốc dẫn mạch khác, cần thận trọng đặc biệt khi dùng ở bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ và van hai lá, bệnh lý cơ tim phì đại do tắc nghẽn.

Cường aldosterone tiên phát: bệnh nhân bị cường aldosterone tiên phát nhìn chung sẽ không đáp ứng với các thuốc trị tăng huyết áp tác dụng thông qua sự ức chế hệ renin-angiotensin. Vì vậy, không khuyến cáo dùng Lisbosartan.

Tổng quan: ở bệnh nhân có trương lực mạch máu và chức năng thận phụ thuộc chủ yếu vào hoạt tính của hệ renin-angiotensin-aldosterone (ví dụ: bệnh nhân suy tim sung huyết nặng hay bệnh thận cơ bản, bao gồm hẹp động mạch thận), việc điều trị với thuốc ức chế men chuyển hay đối vận thụ thể angiotensin II đều gây hạ huyết áp cấp, tăng urê máu, thiếu niệu, hay hiếm gặp là suy thận cấp.

Giống như bất kỳ thuốc trị tăng huyết áp nào, việc hạ huyết áp quá mức ở bệnh nhân thiếu máu cơ tim hay bệnh tim mạch do thiếu máu có thể dẫn đến nhồi máu cơ tim hay đột quỵ.

Giống như các thuốc ức chế men chuyển, irbesartan và những thuốc đối vận angiotensin khác có tác dụng kém hơn trong việc hạ huyết áp ở người da đen, có lẽ do cơ địa renin thấp (xem mục Đặc tính dược lực học)

Thai kỳ: Không nên dùng thuốc đối vận thụ thể angiotensin II (AIIRAs) trong thai kỳ. Bệnh nhân dự định mang thai nên chuyển sang thuốc trị tăng huyết áp khác có độ an toàn đã khẳng định, trừ khi bắt buộc phải tiếp tục dùng AIIRAs. Ngưng AIIRAs ngay khi nhận được chẩn đoán có thai, và nếu có thể, chuyển sang thuốc khác (xem mục Chống chỉ định và Thai kỳ và Sự tạo sữa).

Lactose: Lisbosartan chứa lactose. Bệnh nhân với những rối loạn dung nạp galactose di truyền hiếm gặp, thiếu men lactase Lapp hay rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc

này.

Bệnh nhi: đã có nghiên cứu dùng irbesartan ở nhóm từ 6 – 16 tuổi, nhưng hiện tại chưa đủ dữ liệu hỗ trợ cho việc dùng rộng rãi cho bệnh nhi (xem mục Các tác dụng không mong muốn, Đặc tính dược lực học và Đặc tính dược động học).

Suy gan: sử dụng thuốc thận trọng cho bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Do chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân suy gan nặng, khuyến cáo không nên sử dụng cho bệnh nhân suy gan nặng.

Người cao tuổi: người cao tuổi có nguy cơ mắc các bệnh về gan, thận, chức năng tim mạch, có thể có thêm các bệnh khác và/hoặc đồng thời đang được điều trị bởi các thuốc khác. Do vậy khuyến cáo sử dụng thuốc thận trọng cho người cao tuổi.

Tương tác với các thuốc khác và những dạng tương tác khác:

Những thuốc lợi tiểu và hạ huyết áp khác: các thuốc trị tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của irbesartan; tuy nhiên, Lisbosartan đã được dùng an toàn với các thuốc trị tăng huyết áp khác, như ức chế beta, ức chế kênh canxi tác dụng kéo dài, và lợi tiểu thiazide. Điều trị lợi tiểu liều cao trước đó có thể gây giảm thể tích và nguy cơ tụt huyết áp khi bắt đầu dùng Lisbosartan (xem mục Những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng).

Các chất bổ sung kali và thuốc lợi tiểu giữ kali: dựa trên kinh nghiệm dùng những thuốc khác ảnh hưởng lên hệ renin-angiotensin, dùng đồng thời thuốc lợi tiểu giữ kali, những chất bổ sung kali, những chất thay thế muối có kali, và các thuốc làm tăng nồng độ kali máu (như heparin) có thể dẫn đến sự tăng kali; vì thế, không khuyến cáo dùng (xem mục Những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng).

Lithium: Đã ghi nhận sự tăng có hồi phục nồng độ lithium huyết thanh và độc tính khi dùng đồng thời lithium với thuốc ức chế men chuyển. Rất ít ghi nhận ảnh hưởng như vậy với irbesartan. Vì thế, không khuyến cáo dùng kết hợp (xem mục Những cảnh báo và thận trọng khi dùng). Khi cần kết hợp, nên theo dõi kỹ nồng độ lithium huyết thanh.

Thuốc kháng viêm không steroid: khi dùng đồng thời thuốc đối vận angiotensin II và kháng viêm không steroid (như là ức chế COX-2 chọn lọc, axit acetylsalicylic (> 3g/ngày) và kháng viêm không steroid không chọn lọc), hiệu quả hạ áp có thể yếu đi.

Giống như các thuốc ức chế men chuyển, dùng đồng thời thuốc đối vận angiotensin II và kháng viêm không steroid có thể làm tăng nguy cơ suy giảm chức năng thận, gây suy thận, và tăng kali máu, nhất là ở bệnh nhân đã bị kém chức năng thận từ trước. Nên thận trọng khi dùng kết hợp, nhất là ở người cao tuổi. Bệnh nhân nên uống nhiều nước và được theo dõi kỹ chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị, và định kỳ sau đó.

Những thông tin thêm về tương tác thuốc của irbesartan: trong những nghiên cứu lâm sàng, hydrochlorothiazide không ảnh hưởng đến dược động học của irbesartan. Irbesartan được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và ở mức độ thấp hơn bởi glucuronic hóa. Không có những tương tác dược động học và dược lực học đáng kể khi dùng kết hợp irbesartan và warfarin, một thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9. Chưa đánh giá các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9 như rifampicin lên dược động học của irbesartan. Dược động học của digoxin không bị thay đổi khi cùng dùng với irbesartan.

Mang thai và cho con bú:

Mang thai:

Không khuyến cáo dùng AIIRAs trong ba tháng đầu thai kỳ (xem mục Những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng). Chống chỉ định AIIRAs trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ (xem mục Chống chỉ định và Những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng).



Chưa kết luận bằng chứng dịch tễ học đề cập đến nguy cơ sinh quái thai sau khi dùng thuốc ức chế men chuyển trong ba tháng đầu thai kỳ; tuy nhiên, không thể loại trừ sự tăng nguy cơ nhẹ. Không có dữ liệu dịch tễ học có đối chứng về nguy cơ khi dùng AIIRAs, nhưng có thể có nguy cơ tương tự đối với loại thuốc này. Bệnh nhân dự định mang thai nên đổi sang thuốc trị tăng huyết áp khác với độ an toàn đã xác lập, trừ khi bắt buộc phải tiếp tục dùng AIIRAs.

Khi chẩn đoán có thai, nên ngưng ngay AIIRAs, và thay thuốc khác nếu phù hợp.

Dùng AIIRAs trong ba tháng giữa và cuối thai kỳ có thể gây nhiễm độc thai nhi (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm cốt hóa xương hộp sọ) và nhiễm độc sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Nếu đã dùng AIIRAs từ ba tháng giữa thai kỳ, khuyến cáo kiểm tra bằng siêu âm chức năng thận và xương hộp sọ. Nên theo dõi kỹ để phát hiện sự hạ huyết áp ở trẻ nữ nhi có mẹ đã dùng AIIRAs (xem thêm mục Chống chỉ định và Những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng).

Cho con bú: Khuyến cáo không dùng Lisbosartan và chuyển sang những thuốc đã xác định độ an toàn, nhất là trong thời gian cho trẻ sơ sinh hay trẻ sinh non bú sữa mẹ do chưa đủ thông tin về việc sử dụng thuốc trong thời gian này.

Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc:

Chưa tiến hành nghiên cứu về những ảnh hưởng lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Dựa trên các đặc tính dược lực học, irbesartan không gây ảnh hưởng đến khả năng này; tuy nhiên có thể bị chóng mặt hay mệt khi dùng thuốc trong lúc lái xe hay vận hành máy.

Tác dụng không mong muốn:

Trong các thử nghiệm đối chứng bằng giả dược ở bệnh nhân tăng huyết áp, suất độ chung của những phản ứng bất lợi không khác biệt giữa nhóm dùng irbesartan (56,2%) và nhóm giả dược (56,5%). Ngưng dùng do phản ứng bất lợi trên lâm sàng hay cận lâm sàng ít xảy ra ở nhóm dùng irbesartan (3,3%) hơn so với nhóm giả dược (4,5%), và suất độ này không liên quan đến liều (trong giới hạn liều được khuyến cáo), giới tính, tuổi, chủng tộc hay thời gian điều trị.

Bảng dưới đây trình bày những phản ứng bất lợi được ghi nhận trong các thử nghiệm đối chứng bằng giả dược ở 1.965 bệnh nhân tăng huyết áp dùng irbesartan. Những thuật ngữ được đánh dấu * đề cập đến phản ứng bất lợi được ghi nhận thêm trong > 2% bệnh nhân đái tháo đường bị tăng huyết áp với suy thận mạn, đạm niệu lâm sàng và tỉ lệ này cao hơn so với nhóm giả dược.

Tần suất các tác dụng phụ liệt kê dưới đây được xác định như sau: 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 phân nhóm tần xuất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo mức độ giảm dần.

Rất phổ biến: tăng kali máu* thường xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường được điều trị với irbesartan hơn so với dùng giả dược. Ở bệnh nhân đái tháo đường bị tăng huyết áp với albumin niệu vi thể và chức năng thận bình thường; tăng kali máu ($\geq 5,5$ mEq/L) xảy ra trong 29,4% ở nhóm dùng irbesartan 300 mg và 22% ở nhóm giả dược. Ở bệnh nhân đái tháo đường bị tăng huyết áp với suy thận mạn, đạm niệu đại thể; tăng kali máu ($\geq 5,5$ mEq/L) xảy ra trong 46,3% ở nhóm dùng irbesartan 300 mg và 26,3% ở nhóm giả dược.

Phổ biến: Thường quan sát thấy sự tăng đáng kể men creatine kinase huyết tương (1,7%) ở nhóm dùng irbesartan. Sự tăng này không liên quan đến các biến cố cơ xương có thể xác định được trên lâm sàng. Đã quan sát thấy* hemoglobin giảm không đáng kể trên lâm sàng ở 1,7% bệnh nhân tăng huyết áp bị bệnh thận do đái tháo đường tiến triển được điều trị với irbesartan.

Những rối loạn ở tim:

Không phổ biến: nhịp tim nhanh

Những rối loạn hệ thần kinh:

Phổ biến: chóng mặt, *chóng mặt thể đứng



Những rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Không phổ biến: ho

Những rối loạn tiêu hóa:

Phổ biến: buồn nôn/nôn ói

Không phổ biến: tiêu chảy, rối loạn tiêu hóa/ợ nóng

Những rối loạn cơ-xương và mô liên kết:

Phổ biến: * đau cơ xương

Những rối loạn mạch máu:

Phổ biến: * hạ huyết áp thể đứng

Không phổ biến: nóng bừng

Những rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc:

Phổ biến: mệt mỏi

Không phổ biến: đau ngực

Những rối loạn hệ sinh sản và vú:

Không phổ biến: rối loạn chức năng tình dục

Những phản ứng bất lợi thêm sau đây đã được báo cáo theo kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường; những báo cáo này xuất phát từ những bản tự báo cáo; vì thế chưa xác định được tần suất:

Những rối loạn hệ thần kinh:

Đau đầu

Những rối loạn ở tai và mê đạo:

Ù tai

Những rối loạn tiêu hóa:

Nuốt khó

Những rối loạn thân và tiết niệu:

Giảm chức năng thận bao gồm các trường hợp suy thận ở bệnh nhân có nguy cơ (xem mục Những cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng).

Những rối loạn da và mô dưới da:

Viêm mạch máu hủi bạch cầu

Những rối loạn cơ-xương và mô liên kết:

Đau khớp, đau cơ (trong vài trường hợp đi kèm với tăng men creatine kinase huyết tương), vọp bẻ

Những rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Tăng kali máu

Những rối loạn hệ miễn dịch:

Phản ứng quá mẫn như phù mạch, phát ban, nổi mề đay.

Những rối loạn gan mật:

Viêm gan, bất thường chức năng gan.

Bệnh nhi: trong một thử nghiệm ngẫu nhiên bao gồm 318 trẻ em và thiếu niên từ 6 – 16 tuổi bị tăng huyết áp, những tác dụng phụ không mong muốn sau đây đã xảy ra trong thời gian theo dõi mù đôi suốt ba tuần: đau đầu (7,9%), hạ huyết áp (2,2%), chóng mặt (1,9%), ho (0,9%). Trong giai đoạn theo dõi mở rộng kéo dài 26 tuần, những bất thường cần lưu ý xảy ra nhiều nhất là tăng creatinine (6,5%), tăng trị số CK ở 2% bệnh nhi.

Thông báo cho bác sĩ bất kỳ tác dụng không mong muốn nào gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều:

Ở người lớn, liều lên đến 900 mg/ngày không gây độc tính. Những biểu hiện hay gặp của quá liều có thể là hạ huyết áp và nhịp tim nhanh; cũng có thể bị nhịp tim chậm do quá liều. Không có sẵn



những thông tin chuyên biệt về điều trị quá liều Lisbosartan. Bệnh nhân nên được theo dõi kỹ, được điều trị triệu chứng và nâng đỡ. Các biện pháp được đề xuất bao gồm gây nôn và/hay rửa dạ dày. Có thể dùng than hoạt trong điều trị quá liều. Thăm phân máu không thanh thải được irbesartan.

Đặc tính dược lý:

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược trị liệu: đối vận angiotensin II, đơn thuần.

Mã ATC: C09C A04.

Cơ chế tác dụng: Irbesartan là thuốc đối vận thụ thể angiotensin II chọn lọc (tuýp AT 1) mạnh, tác dụng theo đường uống. Irbesartan có thể ức chế tất cả các tác động của angiotensin II qua trung gian thụ thể AT 1, bắt kể đến nguồn gốc hay con đường tổng hợp. Sự đối vận chọn lọc của thụ thể angiotensin II (AT 1) dẫn đến sự tăng nồng độ renin và angiotensin II, cùng với sự giảm nồng độ aldosterone trong huyết tương. Dùng duy nhất irbesartan ở liều khuyến cáo không ảnh hưởng đáng kể nồng độ kali máu. Irbesartan không ức chế men chuyển (kininase II), một enzym tạo angiotensin II và cũng không gây thoái biến bradykinin thành chất chuyển hóa bất hoạt. Hoạt tính của Irbesartan không đòi hỏi sự kích hoạt chuyển hóa.

Hiệu quả trên lâm sàng:

Tăng huyết áp: Irbesartan làm hạ huyết áp, không ảnh hưởng nhiều đến nhịp tim. Với liều dùng ngày một lần, tác dụng hạ huyết áp liên quan với liều dùng và có khuynh hướng ổn định với liều trên 300 mg. Liều 150 - 300 mg ngày một lần làm hạ huyết áp đáy (tức 24 giờ sau khi uống) đo ở tư thế nằm ngửa hoặc ngồi thì cho thấy tốt hơn so với giả dược. Định hạ huyết áp đạt được trong 3-6 giờ sau khi uống và duy trì tác dụng hạ huyết áp này tối thiểu trong 24 giờ. Sau 24 giờ, tác dụng này còn 60 – 70% so với tác dụng đỉnh ở liều khuyến cáo. Liều 150 mg ngày một lần hay ngày hai lần đều tạo được đáp ứng tương tự trong hạ huyết áp đáy và huyết áp trung bình. Tác dụng hạ huyết áp của irbesartan thấy rõ trong 1 – 2 tuần, tác dụng tối đa trong 4 – 6 tuần sau khi bắt đầu điều trị, và duy trì hiệu quả này trong điều trị lâu dài. Sau khi ngưng điều trị, huyết áp dần dần trở về mức cơ bản. Không có phản ứng dội tăng huyết áp.

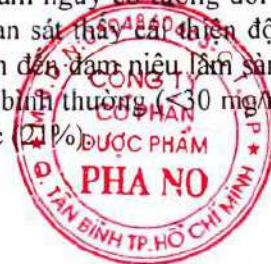
Tác dụng hạ huyết áp của irbesartan và lợi tiểu thiazide là cộng lực. Ở những bệnh không thể kiểm soát huyết áp đủ bằng irbesartan một mình, việc dùng thêm hydrochlorothiazide liều thấp (12,5 mg) sẽ làm hạ huyết áp đáy thêm 7-10/3-6 mm Hg (tâm thu/tâm trương) so với giả dược. Tuổi và giới tính không ảnh hưởng hiệu quả của Lisbosartan. Giống như trường hợp các thuốc tác động lên hệ renin-angiotensin khác, bệnh nhân da đen tăng huyết áp kém đáp ứng hơn khi chỉ dùng đơn trị liệu irberartan. Đáp ứng hạ huyết áp ở bệnh nhân da đen ngang bằng với đáp ứng ở người da trắng khi kết hợp dùng irbesartan và hydrochlorothiazide liều thấp (12,5 mg ngày một lần). Không có ảnh hưởng đáng kể về lâm sàng đối với axit uric trong máu và nước tiểu.

Tác dụng hạ huyết áp của irbesartan với liều dùng được điều chỉnh theo mục tiêu 0,5 mg/kg (liều thấp), 1,5 mg/kg (liều trung bình) và 4,5 mg/kg (liều cao) đã được đánh giá ở 318 trẻ em và thiếu niên bị tăng huyết áp hay có nguy cơ tăng huyết áp (đái tháo đường, tiền sử gia đình tăng huyết áp), tuổi từ 6 đến 16 trong thời gian 3 tuần. Vào cuối ba tuần, mức giảm trung bình so với ban đầu đối với các thông số chủ yếu về hiệu quả, huyết áp tâm thu đáy ở tư thế ngồi là 11,7 mm Hg (liều thấp), 9,3 mm Hg (liều trung bình), 13,2 mm Hg (liều cao). Không có sự khác biệt đáng kể giữa các liều này. Mức thay đổi trung bình về huyết áp tâm trương đáy ở tư thế ngồi được hiệu chỉnh như sau: 3,8 mmHg (liều thấp), 3,2 mmHg (liều trung bình), 5,6 mmHg (liều cao). Trong hai tuần tiếp sau đó, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào một trong hai nhóm hoặc dùng thuốc hoặc dùng giả dược; bệnh nhân ở nhóm giả dược có sự tăng huyết áp tâm thu đáy tư thế ngồi và tăng huyết áp tâm trương đáy tư thế ngồi là 2,4 mmHg và 2 mmHg, so với sự thay đổi tương ứng ở nhóm dùng irbesartan là +0,1 mmHg và -0.3 mmHg (xem mục Liều dùng và cách dùng).

Tăng huyết áp và đái tháo đường tuýp 2 với bệnh lý thận: “Thử nghiệm Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)” cho thấy irbesartan làm giảm sự tiến triển bệnh lý thận ở bệnh nhân suy thận mạn và đạm niệu đại thể. Đây là một thử nghiệm mù đôi, có kiểm chứng về bệnh suất và tử suất, so sánh dùng irbesartan, amlodipine và giả dược. Trong 1.715 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có tăng huyết áp, đạm niệu ≥ 900 mg/ngày và creatinine huyết thanh trong khoảng 1,0 – 3,0 mg/dl, đã khảo sát tác dụng lâu dài (trung bình 2,6 năm) của irbesartan lên sự tiến triển bệnh thận và tử suất do mọi nguyên nhân. Bệnh nhân được chỉnh liều Lisbosartan từ 75 mg đến liều duy trì là 300 mg, Amlodipine từ 2,5 mg đến 10 mg, hay giả dược khi dung nạp được. Bệnh nhân trong các nhóm điều trị đều dùng từ 2 – 4 loại thuốc trị tăng huyết áp (ví dụ, lợi tiểu, ức chế beta, ức chế alpha) để đạt được huyết áp mục tiêu đã định trước là $\leq 135/85$ mmHg hoặc giảm huyết áp tâm thu được 10 mmHg nếu mức ban đầu là >160 mmHg. 60% ở nhóm giả dược, 76% ở nhóm Irbesartan, và 78% ở nhóm Amlodipine đạt được huyết áp mục tiêu này. Irbesartan làm giảm đáng kể nguy cơ tương đối gộp các tiêu chí chính bao gồm tăng gấp đôi creatinine và suy thận giai đoạn cuối hay tử vong do mọi nguyên nhân. Khoảng 33% bệnh nhân ở nhóm Irbesartan đạt được tiêu chí gộp chính về bệnh thận, so với 39% ở nhóm giả dược, và 41% ở nhóm amlodipine [giảm nguy cơ tương đối 20% so với nhóm giả dược ($p = 0,024$) và giảm nguy cơ tương đối 23% so với nhóm Amlodipine ($p = 0,006$)]. Khi phân tích từng yếu tố riêng của tiêu chí chính này, không thấy có ảnh hưởng đối với tử suất do mọi nguyên nhân, trong khi có khuynh hướng tích cực trong giảm suy thận giai đoạn cuối và giảm đáng kể sự tăng gấp đôi creatinine huyết thanh. Đã đánh giá hiệu quả điều trị ở các phân nhóm bao gồm giới tính, chủng tộc, tuổi, thời gian bị đái tháo đường, huyết áp ban đầu, creatinine huyết thanh, và tốc độ bài tiết albumin. Ở phân nhóm nữ giới (32% dân số nghiên cứu) và phân nhóm da đen (26% dân số nghiên cứu), không thấy rõ lợi ích trên thận dù khoảng tin cậy không loại trừ điều này. Cũng như vậy đối với tiêu chí thứ yếu gồm các biến cố tim mạch gây tử vong và không gây tử vong, không có sự khác biệt ở ba nhóm; mặc dù có sự tăng suất độ nhồi máu cơ tim không tử vong ở nữ giới và giảm suất độ nhồi máu cơ tim không tử vong ở nam giới ở nhóm dùng Irbesartan so với nhóm giả dược. Suất độ nhồi máu cơ tim không tử vong và đột quỵ ở nhóm nữ dùng Irbesartan cao hơn so với nhóm dùng Amlodipine, và nhập viện do suy tim đều giảm ở dân số chung. Tuy nhiên, chưa lý giải chính xác được những biểu hiện này ở nhóm nữ.

Nghiên cứu “ Những tác dụng của Irbesartan lên albumin niệu vi thể ở bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2 có tăng huyết áp” cho thấy Irbesartan 300 mg làm chậm sự tiến triển đến đạm niệu đại thể. Đây là nghiên cứu mù đôi được kiểm chứng bằng giả dược về bệnh suất ở 590 bệnh nhân đái tháo đường tuýp 2, đạm niệu vi thể (30-300 mg/ngày) và chức năng thận bình thường (creatinine huyết thanh $\leq 1,5$ mg/dl ở nam và $< 1,1$ mg/dl ở nữ). Nghiên cứu này đã khảo sát các tác dụng lâu dài (2 năm) của Irbesartan lên sự tiến triển đến đạm niệu lâm sàng (đại thể) (tốc độ bài tiết albumin nước tiểu > 300 mg/ngày, và sự tăng tốc độ bài tiết albumin niệu tối thiểu 30% so với mức ban đầu). Huyết áp mục tiêu được xác định trước nghiên cứu là $\leq 135/85$ mmHg. Các thuốc trị tăng huyết áp hỗ trợ thêm (ngoại trừ ức chế men chuyển, đối vận thụ thể angiotensin II, và ức chế can-xi nhóm dihydropyridine) được dùng thêm khi cần để đạt được huyết áp mục tiêu. Trong khi đạt được huyết áp tương tự nhau ở tất cả các nhóm điều trị; có ít đối tượng hơn ở nhóm dùng Irbesartan 300 mg (5,2%) đạt được tiêu chí prôtêin niệu đại thể so với nhóm giả dược (14,9%) và nhóm dùng Irbesartan 150 mg (9,7%), điều này cho thấy giảm nguy cơ tương đối 70% ở nhóm dùng liều cao hơn so với giả dược ($p = 0,0004$). Không quan sát thấy các biến độ lọc cầu thận trong ba tháng đầu điều trị, nhưng thấy rõ sự chậm tiến triển đến đạm niệu lâm sàng ngay trong ba tháng đầu này và kéo dài suốt hai năm. Trở về đạm niệu bình thường (< 30 mg/ngày) ở nhóm dùng Irbesartan 300 mg (34%) cao hơn so với nhóm giả dược (21%).

Đặc tính dược động học:



Irbesartan được hấp thu tốt sau khi uống: các nghiên cứu về sinh khả dụng tuyệt đối cho giá trị là 60 – 80%. Bữa ăn không ảnh hưởng nhiều sinh khả dụng này. Sự gắn kết protein huyết tương khoảng 96%, gắn kết các tế bào máu không đáng kể. Thể tích phân bố là 53 – 93 lít. Sau khi uống hay tiêm ¹⁴C irbesartan, 80-85% hoạt tính phóng xạ huyết tương tuần hoàn được qui cho irbesartan dạng không biến đổi. Irbesartan được chuyển hóa bởi gan qua sự liên hợp và oxy hóa glucuronide. Chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn là glucuronide irbesartan (khoảng 6%). Nghiên cứu *in vitro* cho thấy Irbesartan được ôxít hóa chủ yếu bởi enzym cytochrome P450 CYP2C9; đồng enzym CYP3A4 tác dụng không đáng kể. Irbesartan biểu hiện được động học tuyến tính và tương ứng với liều dùng trong giới hạn từ 10 – 600 mg. Sự tăng tuyến tính này bị giảm khi dùng liều uống trên 600 mg (gấp đôi liều khuyến cáo tối đa), nhưng chưa rõ cơ chế. Nồng độ đỉnh huyết tương đạt được từ 1,5 đến 2 giờ sau khi uống. Độ thanh thải toàn cơ thể và ở thận lần lượt là 157 - 176 và 3 – 3,5 ml/phút. Thời gian bán hủy cuối cùng là 11 – 15 giờ. Đạt đến nồng độ ổn định trong huyết tương trong 3 ngày sau khi dùng liều khởi đầu ngày một lần. Có sự tích lũy liều hạn chế trong huyết tương (<20%) khi dùng liều lặp lại ngày một lần. Trong một nghiên cứu đã quan sát thấy nồng độ irbesartan hơi cao hơn ở bệnh nhân nữ tăng huyết áp. Tuy nhiên, không có khác biệt về thời gian bán hủy và tích lũy liều. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân nữ. Các trị số diện tích dưới đường cong nồng độ AUC và nồng độ đỉnh C_{max} của Irbesartan ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi) tương đối cao hơn so với người trẻ (18 - 40 tuổi); tuy nhiên thời gian bán hủy cuối không thay đổi đáng kể. Không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Irbesartan và các chất chuyển hóa của nó được đào thải theo hai đường thận và mật. Sau khi uống hay tiêm tĩnh mạch ¹⁴C irbesartan, khoảng 20% hoạt tính phóng xạ có trong nước tiểu, phần còn lại trong phân. < 2% được bài tiết trong nước tiểu ở dạng không đổi.

Được động học của irbesartan đã được đánh giá trong 23 trẻ bị tăng huyết áp sau khi cho liều duy nhất hoặc liều lặp lại mỗi ngày (2mg/kg) đến liều tối đa là 150 mg/ngày trong 4 tuần. 21 trong số 23 trẻ được đánh giá để so sánh với được động học ở người lớn (12 trẻ trên 12 tuổi, 9 trẻ từ 6 – 12 tuổi). Kết quả cho thấy C_{max} , AUC, và tốc độ thanh thải tương đương với người lớn dùng liều 150 mg/ngày. Khi dùng lặp lại liều ngày một lần, có sự tích lũy liều hạn chế trong huyết tương (18%).

Suy thận: các thông số được động học của irbesartan không bị thay đổi đáng kể ở bệnh nhân suy thận hay đang thẩm phân máu. Thẩm phân máu không loại bỏ được irbesartan.

Suy gan: các thông số được động học của irbesartan không bị thay đổi đáng kể ở bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình. Chưa tiến hành nghiên cứu ở người bị suy gan nặng.

Tương kỵ: không áp dụng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản: Bảo quản dưới 30°C.

Đóng gói: Hộp 04 vỉ x 07 viên.

Sản xuất bởi:

West Pharma – Producoes de Especialidades Farmaceuticas, S.A. (Fab. Venda Nova)
Rua Joao de Deus, nº 11, Venda Nova, 2700-486 Amadora - Portugal (Bồ Đào Nha)



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh