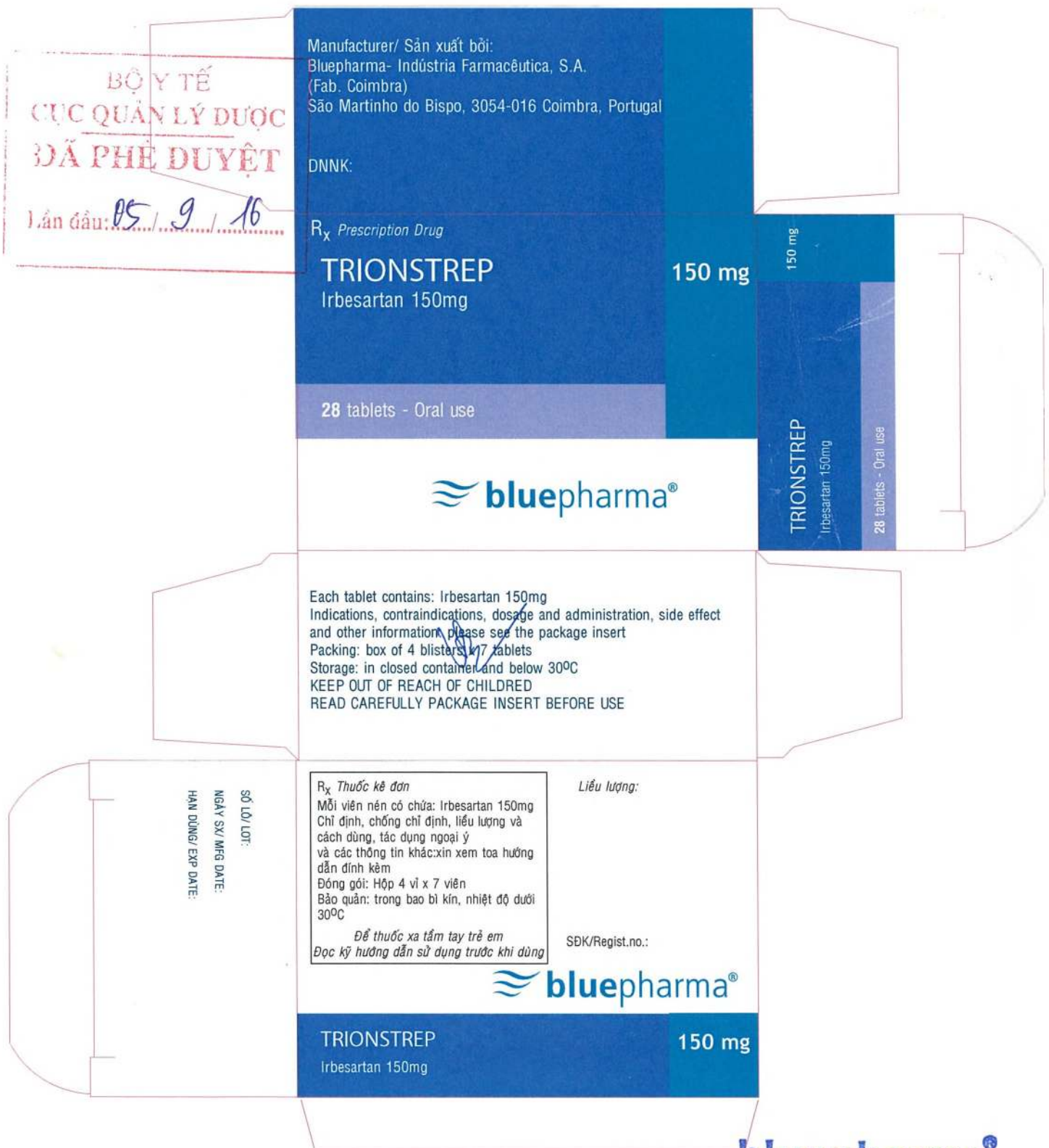


CTB

56194

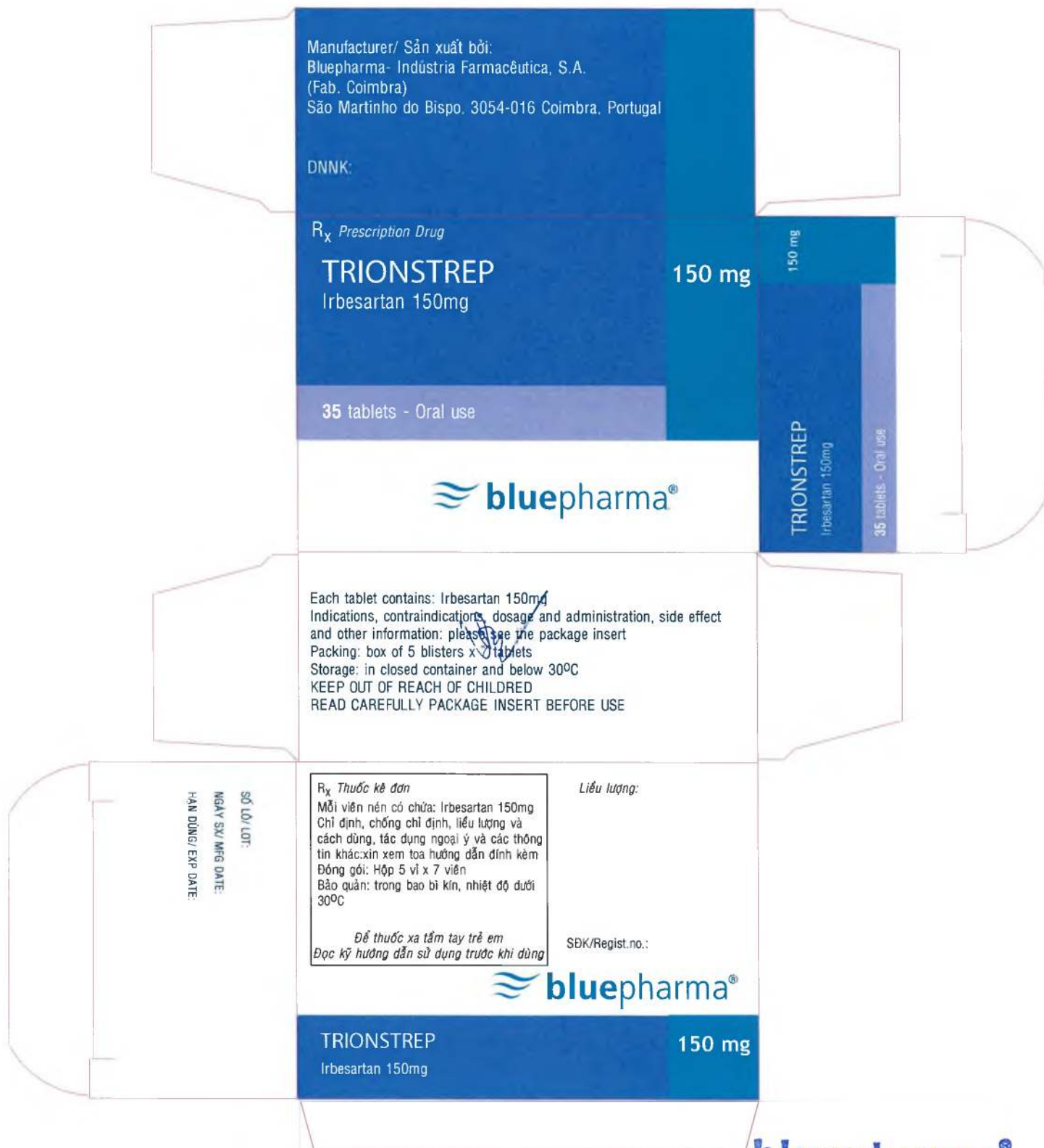


**bluepharma**<sup>®</sup>  
Indústria Farmacêutica, S.A.

*[Handwritten Signature]*

**Paulo Jorge Barradas de Oliveira Rebelo**  
President

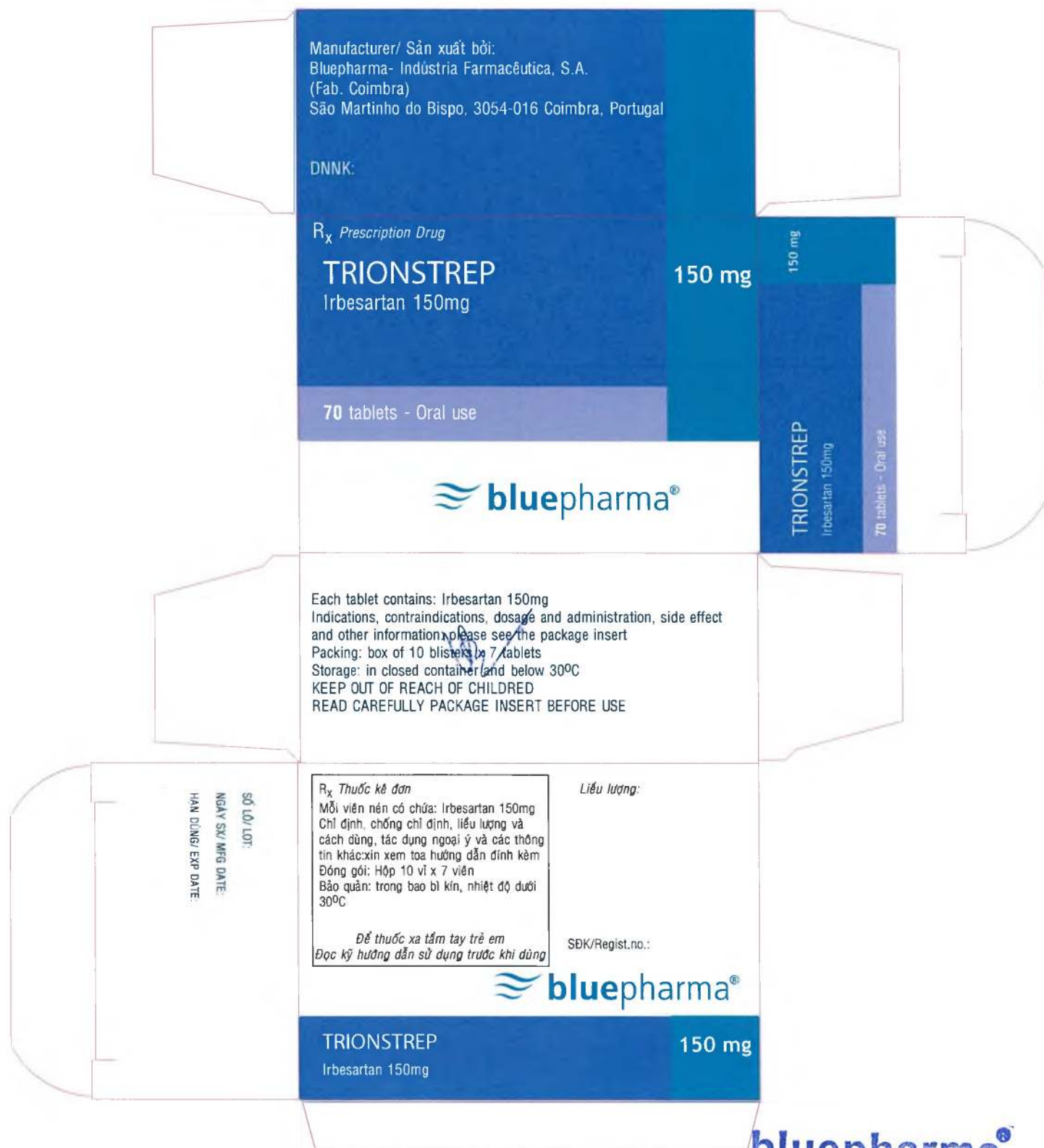
DESIGN OF CARTON BOX OF 5 BLISTERS X 7 TABLETS



**bluepharma**<sup>®</sup>  
Indústria Farmacêutica, S.A.

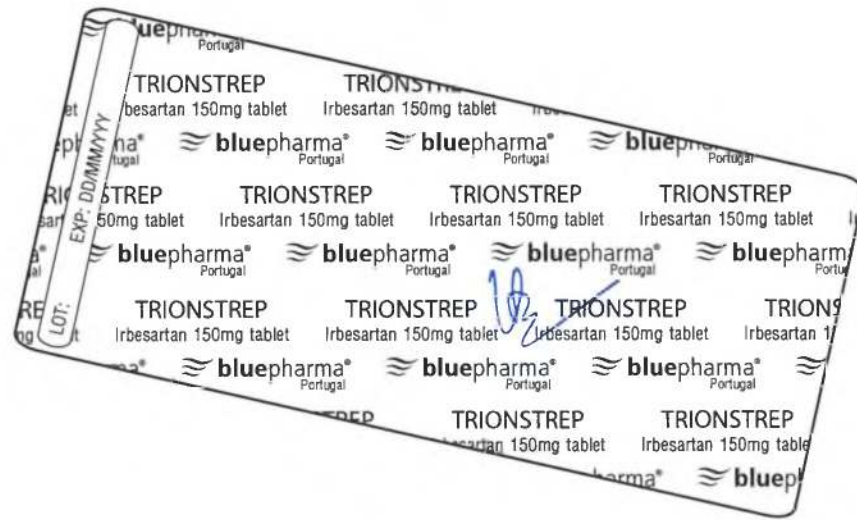
Jorge Barradas de Oliveira Rebelo  
President

Design carton box of 10 blisters x 7 tablets



**bluepharma**<sup>®</sup>  
Indústria Farmacêutica, S.A.

**Paulo Jorge Barradas de Oliveira Rebelk**  
President



**bluepharma**<sup>®</sup>  
Industria Farmacêutica, S.A.

*Paulo Jorge Barradas de Oliveira Rebelo*

Paulo Jorge Barradas de Oliveira Rebelo  
President



*Rx Thuốc bán theo đơn*

## Viên nén bao phim TRIONSTREP

(Irbesartan 150mg)

**Thành phần:** Mỗi viên nén bao phim chứa:

Irbesartan ..... 150 mg

Tá dược: magnesi stearate, colloidal anhydrous silica, hypromellose, microcrystalline cellulose, croscarmellose natri, lactose monohydrat, titan dioxid, talc, macrogol 3350, polyvinylalcohol partially hydrolysed.

**Mô tả:** Viên nén bao phim màu trắng, hình ellip, hai mặt lồi, một mặt có khắc IRB150.

### **Tính chất dược lý**

#### **Các đặc tính dược lực học**

Nhóm dược lý trị liệu: Thuộc nhóm chất đối kháng thụ thể angiotensin II.

Mã ATC: C09C A04

#### **Cơ chế hoạt động:**

Irbesartan là một thuốc đối kháng chọn lọc trên thụ thể angiotensin-II ( $AT_1$ ) dùng đường uống. Thuốc ức chế toàn bộ hoạt động của angiotensin-II qua trung gian thụ thể  $AT_1$  bất kể nguồn gốc hoặc đường tổng hợp của angiotensin-II. Đối kháng chọn lọc thụ thể angiotensin-II ( $AT_1$ ) làm tăng nồng độ rennin/huyết tương và nồng độ angiotensin-II, đồng thời làm giảm nồng độ aldosteron huyết tương. Irbesartan đơn độc ở các liều khuyến cáo không làm ảnh hưởng đến nồng độ kali trong huyết tương. Irbesartan không ức chế men chuyển (kininase-II), là men tạo ra angiotensin-II và cũng không tác động lên sự thoái biến của bradykinin thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Irbesartan không cần phải chuyển hoá thành các chất chuyển hoá để có tác động này.

#### **Hiệu quả lâm sàng:**

##### **Tăng huyết áp**

Irbesartan làm hạ huyết áp với thay đổi tối thiểu tần số nhịp tim. Tác dụng hạ huyết áp ở các liều 1 lần/ngày và có khuynh hướng không hạ thêm khi uống một liều cao hơn 300mg/1 lần mỗi ngày. Liều 150-300mg 1 lần/ngày làm hạ huyết áp tâm thu và tâm trương tư thế nằm và ngồi (sau 24 giờ) trung bình là 8-13/5-8mm Hg (tâm thu/tâm trương) tốt hơn ở những người dùng giả dược.

Tác dụng giảm huyết áp tối đa đạt được trong khoảng 3-6 giờ sau khi uống thuốc và tác dụng hạ huyết áp được duy trì ít nhất trong 24 giờ. Trong 24h huyết áp hạ 60-70% đỉnh tương ứng tâm trương và tâm thu ở các liều khuyến cáo. Với liều 150mg 1 lần/ ngày làm hạ huyết áp đáy và huyết áp trung bình trong 24h tương tự như khi dùng tổng liều đó nhưng chia làm 2 lần/ngày.

Tác dụng hạ huyết áp của irbesartan rõ rệt sau trong 1-2 tuần, với hiệu quả hạ huyết áp tối đa xuất hiện sau khi bắt đầu trị liệu 4-6 tuần. Tác dụng chống tăng huyết áp được duy trì trong suốt trị liệu. Sau khi ngưng trị liệu, huyết áp lại dần dần trở lại trị số ban đầu. Hiện tượng tăng huyết áp dội ngược không xảy ra.

Tác dụng chống tăng huyết áp của irbesartan và thuốc lợi tiểu thiazid có tính chất cộng hưởng.

Ở bệnh nhân không được kiểm soát tốt huyết áp khi dùng irbesartan đơn độc, phối hợp hydrochlorothiazid liều thấp 12,5 mg với irbesartan 1 lần/ngày làm giảm nhiều hơn mức huyết áp đáy so với giả dược là 7- 10/3-6 mmHg (tâm thu/tâm trương).

Hiệu quả của irbesartan không bị ảnh hưởng bởi tuổi và giới tính. Cũng như các thuốc tác động tới hệ thống rennin-angiotensin, ở các bệnh nhân da đen tăng huyết áp khi dùng irbesartan đơn trị liệu thì có mức đáp ứng kém hơn. Khi irbesartan được điều trị đồng thời với hydrochlorothiazid liều thấp (ví dụ 12,5 mg /ngày), đáp ứng hạ huyết áp ở người da đen tương tự người da trắng.

Không có tác động lâm sàng quan trọng nào trên acid uric huyết thanh hay bài tiết acid uric nước tiểu.

Hạ áp với các liều đích đã được chuẩn độ 0,5mg/kg (thấp); 1,5 mg/kg (trung bình) và 4,5 mg/kg (cao) của irbesartan được đánh giá trên 318 trẻ em và trẻ em vị thành niên ở độ tuổi 6-16 bị tăng huyết áp hoặc có nguy cơ (đái tháo đường hoặc gia đình có tiền sử bị tăng huyết áp) trong giai đoạn tuần thứ 3. Ở thời điểm cuối của tuần thứ ba giảm huyết áp về trị số ban đầu huyết áp tâm thu đáy ở tư thế ngồi (SeSBP) là 11,7mmHg (liều thấp), 9,3 mmHg (liều trung bình), 13,2 mmHg (liều cao). Không có sự khác biệt đáng kể nào được thấy giữa các liều trên. Thay đổi huyết áp tâm trương ở tư thế ngồi (SeSDBP) được điều chỉnh trung bình như sau: 3,8 mmHg (liều thấp); 3,2 mmHg (liều trung bình); 5,6 mmHg (liều cao). Qua khoảng 2 tuần sau, bệnh nhân được dùng lại ngẫu nhiên với cả thuốc có hoạt tính và giả dược, bệnh ở nhóm giả dược có sự tăng huyết áp tâm thu đáy và tâm trương đáy ở tư thế ngồi là 2,4 và 2,0 mmHg so với bệnh nhân ở nhóm irbesartan trên tất cả các liều có sự thay đổi tương ứng là + 0,1 và - 0,3 mmHg.

#### Tăng huyết áp và bệnh thận ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2:

Nghiên cứu bệnh thận do tiểu đường dùng irbesartan cho thấy irbesartan làm giảm tiến trình của bệnh thận ở bệnh nhân bị suy thận mạn đã xuất hiện protein niệu. IDNT là một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên có kiểm soát và tỷ lệ tử vong và thương tật nhằm so sánh irbesartan với amlodipin và giả dược. Trong 1,715 bệnh nhân bị tăng huyết áp với đái tháo đường týp 2, có protein niệu  $\geq 900$  mg/ngày và nồng độ creatinin huyết tương trong khoảng 1,0 -3,0mg/dl, theo dõi hiệu quả dùng irbesartan kéo dài (trung bình khoảng 2,6 năm) trên sự tiến triển của bệnh thận và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân. Các bệnh nhân đã được điều chỉnh liều từ 75mg tới liều duy trì 300 mg irbesartan và amlodipin từ 2,5 mg tới 10mg, hay giả dược tùy theo mức dung nạp. Bệnh nhân ở cả các nhóm trị liệu được dùng từ 2 - 4 loại thuốc hạ áp (ví dụ: thuốc lợi tiểu, chẹn beta, chẹn alpha) để đạt được mức huyết áp mục tiêu dự kiến là  $\leq 135/85$ mmHg hoặc giảm được 10mmHg huyết áp tâm thu nếu mức huyết áp ban đầu  $> 160$ mmHg. 60% bệnh nhân ở nhóm giả dược đạt được huyết áp mục tiêu trong khi tỷ lệ này ở nhóm irbesartan là 76% và amlodipin là 78%. Irbesartan làm giảm có ý nghĩa thống kê nguy cơ tương đối gộp các tiêu chí chính gồm nồng độ creatin huyết thanh tăng gấp đôi, suy thận đến giai đoạn cuối (ESRD) hay tử vong do mọi nguyên nhân. Xấp xỉ 33% bệnh nhân ở nhóm irbesartan đạt được tiêu chí chính về thận ban đầu 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 từng thành phần của tiêu chí chính được phân tích, người ta thấy tiêu chí tử vong do mọi nguyên nhân không bị ảnh hưởng trong khi tiêu chí như suy thận giai đoạn cuối có khuynh hướng giảm tốt và tiêu chí tăng gấp đôi nồng độ creatinin giảm đáng kể.

Các phân nhóm bao gồm giới tính, chủng tộc, độ tuổi và thời gian bị đái tháo đường, mức huyết áp ban đầu, nồng độ creatinin trong huyết thanh và tỷ lệ bài tiết albumin cần được kiểm tra để có hiệu quả trị liệu. Trong nhóm người da đen và nữ giới tương ứng là 32% và 26% trên tổng số người bệnh được nghiên cứu. Lợi ích cho thận chưa rõ, mặc dù



khoảng xác định không loại trừ tác dụng này. Cũng như tiêu chí thứ phát đối với các bệnh nhân tử vong và không tử vong do tim mạch, không có sự khác biệt giữa các nhóm này trên tổng số bệnh nhân, mặc dù tỷ lệ bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim không gây tử vong thấy tăng lên ở bệnh nhân nữ và tỷ lệ bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim không gây tử vong thấy giảm ở bệnh nhân nam của nhóm irbesartan so với nhóm dùng giả dược. Tỷ lệ nhồi máu cơ tim không gây tử vong và đột quỵ ở bệnh nhân nữ thấy tăng ở nhóm dùng irbesartan so với nhóm dùng amlodipin. Trong khi đó, suy tim phải nhập viện giảm trên tổng bệnh nhân. Tuy nhiên, chưa có lời giải thích hợp cho những phát hiện ở những phụ nữ đã được xác định này.

Nghiên cứu tác dụng của irbesartan trên vi albumin niệu ở bệnh nhân tăng huyết áp bị tiểu đường tít 2 = IRMA 2 cho thấy irbesartan dùng ở liều 300mg làm chậm tiến trình dẫn đến tiểu protein niệu ở các bệnh nhân bị vi albumin niệu. IRMA 2 là một nghiên cứu mù đôi có kiểm soát so sánh với giả dược về thương tật trên 590 bệnh nhân đái tháo đường loại 2, vi albumin niệu (30-300mg/ngày) và chức năng thận bình thường (nồng độ creatinin huyết thanh  $\leq 1,5$  mg/dl ở nam và  $< 1,1$ mg/dl ở nữ). Nghiên cứu theo dõi trong dài hạn (2 năm) hiệu quả của irbesartan trên tiến trình dẫn đến protein niệu lâm sàng (tỷ lệ bài tiết albumin trong nước tiểu (UAER)  $> 300$ mg/ngày, và mức tăng bài tiết albumin ít nhất là 30% so với trị số ban đầu). Huyết áp dự kiến cần đạt là  $\leq 135/85$  mmHg.

Các thuốc chống tăng huyết áp khác (ngoại trừ thuốc ức chế men chuyển, đối kháng thụ thể angiotensin II và chẹn calci nhóm dihydropyridin) nếu thấy cần thiết để nhằm đạt được huyết áp mục tiêu đã dự kiến. Trong khi huyết áp đã được như mong muốn là như nhau ở tất cả các nhóm, có ít bệnh nhân ở nhóm dùng irbesartan 300mg (5,2%) so với nhóm dùng giả dược (14,9%) hoặc nhóm dùng irbesartan 150mg (9,7%) đạt được tiêu chí đối với protein niệu, với mức giảm nguy cơ tương đối là 70% so với giả dược (0,0004) ở liều cao. Trong 3 tháng đầu điều trị người ta không thấy hiện tượng cải thiện độ thanh thải của cầu thận. Hiện tượng làm chậm tiến trình dẫn đến protein niệu lâm sàng càng ngày càng rõ rệt trong 3 tháng đầu điều trị và tiếp tục duy trì trong suốt giai đoạn 2 năm theo dõi. Hiện tượng albumin niệu về mức bình thường gặp ở nhóm irbesartan 300mg (34%) nhiều hơn là nhóm dùng giả dược (21%).

### **Dược động học**

Sau khi uống, irbesartan được hấp thu tốt: nghiên cứu sinh khả dụng tuyệt đối cho các giá trị vào khoảng 60-80%. Uống thuốc trong khi ăn không ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của irbesartan. Tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương là 96%, và gắn kết không đáng kể với các thành phần của tế bào máu. Thể tích phân bố là 53 -93 lít. Sau khi uống hay tiêm tĩnh mạch irbesartan đánh dấu  $^{14}C$ , 80-85% hoạt tính phóng xạ trong huyết tương là của irbesartan dạng không thay đổi. Irbesartan được chuyển hoá tại gan qua liên hợp glucuronid và oxy hoá. Chất chuyển hoá trong tuần hoàn chính là irbesartan glucuronid (xấp xỉ 6%). Nghiên cứu in vitro cho rằng irbesartan bị oxy hoá chủ yếu bởi men cytochrom P450 men CYP2C9, iso-enzym CYP3A4 có tác động không đáng kể.

Irbesartan cho dược động học tuyến tính và tỷ lệ trên khoảng liều từ 10-600mg. Ở liều trên 600mg (gấp đôi liều khuyến cáo tối đa), sự tăng cân xứng của sự hấp thu theo đường uống giảm đi đã được quan sát; cơ chế của hiện tượng này chưa rõ. Nồng độ đỉnh của thuốc trên huyết tương đạt được trong 1,5 - 2h sau khi uống thuốc. Độ thanh thải toàn thân và độ thanh thải thận tương ứng là 157 - 176 và 3 - 3,5 ml/phút. Thời gian bán thải cuối là 11-15h. Nồng độ của thuốc ở trạng thái ổn định trong huyết tương đạt được sau 3 ngày kể từ khi bắt đầu chế độ liều một lần/ ngày. Tích lũy giới hạn của irbesartan ( $<20\%$ ) trên huyết tương tùy thuộc vào liều được lặp lại một lần mỗi ngày. Trong một nghiên

cứu quan sát thấy nồng độ của thuốc trên huyết tương hơi cao ở các bệnh nhân nữ bị tăng áp. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về thời gian bán hủy và tỷ lệ tích lũy của thuốc. Do đó, không cần thiết phải điều chỉnh liều ở các bệnh nhân nữ. Diện tích dưới đường cong và  $C_{max}$  của irbesartan đôi khi cũng cao hơn ở những người già ( $\geq 65$  tuổi) so với người trẻ tuổi (18-40 tuổi). Tuy nhiên thời gian bán hủy cuối cùng không bị ảnh hưởng rõ rệt do đó không cần thiết phải điều chỉnh liều ở người già.

Irbesartan và các chất chuyển hoá của nó được thải trừ qua cả hai đường mật và thận. Sau khi uống hay tiêm tĩnh mạch irbesartan có đánh dấu C14, có khoảng 20% hoạt tính phóng xạ được hồi phục trong nước tiểu và phần còn lại trong phân. Dưới 2% liều được bài tiết vào nước tiểu dưới dạng không biến đổi.

Được động học của irbesartan ở trẻ em được đánh giá trên 23 trẻ bị tăng huyết áp khi uống liều đơn hoặc liều đa mỗi ngày (2mg/kg) cho tới liều cực đại 150mg mỗi ngày trong 4 tuần. Trong số 23 trẻ này, 21 trẻ ước tính so với được động của người lớn (trong đó, 12 trẻ trên 12 tuổi, 9 trẻ trong khoảng 6 -12 tuổi). Kết quả cho thấy là  $C_{max}$ , AUC và tỷ lệ thanh thải trên trẻ em có thể so sánh được với các thống số này ở người lớn cũng nhận liều 150mg irbesartan mỗi ngày. Tích lũy giới hạn của irbesartan trong huyết tương (18%) tùy thuộc vào liều được lặp lại mỗi ngày.

### **Suy thận**

Ở các bệnh nhân suy thận hoặc đang bị thẩm tách máu, các thông số được động học của thuốc không thay đổi đáng kể. Irbesartan không bị loại bỏ khi thẩm tách máu.

### **Suy gan**

Ở các bệnh nhân bị xơ gan nhẹ đến trung bình, các thông số được động học của thuốc không bị thay đổi đáng kể. Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành trên các bệnh nhân suy gan nặng.

### **Chỉ định**

Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.

Điều trị bệnh thận ở các bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có tăng huyết áp với vai trò là một phần của chế độ thuốc chống tăng huyết áp.

### **Liều khuyến cáo**

Liều khởi đầu và duy trì thường được khuyến cáo là 150mg/1lần/ngày, uống cùng với thức ăn hoặc không. Irbesartan ở liều 150mg/1 lần/ngày thường kiểm soát huyết áp trong 24 giờ tốt hơn liều 75mg. Tuy nhiên, nên khởi đầu điều trị với liều 75mg, nhất là đối với bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo và những bệnh nhân trên 75 tuổi. Những bệnh nhân mà huyết áp không kiểm soát được ở liều 150mg/1 lần/ngày, thì có thể tăng liều lên 300mg, hoặc dùng kết hợp thêm với thuốc điều trị cao huyết áp khác. Đặc biệt khi kết hợp với thuốc lợi tiểu như hydrochlorothiazid thấy làm tăng tác dụng của irbesartan

Đối với bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có tăng huyết áp, nên khởi đầu ở liều 150mg 1 lần/ngày và điều chỉnh lên đến 300mg 1 lần/ ngày như là liều duy trì trong điều trị bệnh thận. Việc phát hiện lợi ích trên thận của irbesartan đối với bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có tăng áp là dựa trên các nghiên cứu trong đó irbesartan được dùng kết hợp thuốc điều trị tăng huyết áp khác khi cần thiết để đạt mức huyết áp mong đợi.



**Suy thận:** Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân bị suy chức năng thận. Nên dùng liều khởi đầu thấp (75mg) đối với những bệnh nhân đang bị thâm tách máu.

**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 già:** mặc dù nên điều trị với liều khởi đầu là 75mg ở các bệnh nhân trên 75 tuổi, thông thường cũng không cần thiết điều chỉnh liều đối với người già.

**Trẻ em:** irbesartan không được khuyến khích sử dụng ở trẻ và trẻ vị thành niên do dữ liệu về tính hiệu quả và an toàn của Irbesartan không đầy đủ.

## **Chống chỉ định**

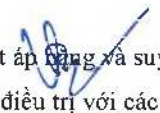
Irbesartan chống chỉ định đối với bệnh nhân:

- Dị ứng với các thành phần của thuốc
- Phụ nữ có thai (toàn bộ thai kỳ)
- Phụ nữ đang cho con bú

## **Cảnh báo và thận trọng**

### **Giảm thể tích nội mạch:**

Triệu chứng hạ huyết, đặc biệt sau liều đầu tiên, có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm thể tích và/hoặc giảm natri do dùng biện pháp lợi tiểu mạnh, ăn kiêng hạn chế muối, tiêu chảy hoặc nôn mửa. Những trường hợp như vậy cần điều chỉnh trước khi bắt đầu trị liệu với irbesartan.

**Tăng huyết áp do động mạch thận:** Có nguy cơ gia tăng tụt huyết áp  và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch của một thận chức năng được điều trị với các thuốc có tác động lên hệ thống rennin-angiotensin-aldosteron. Điều này chưa được thấy đối với irbesartan nhưng một tác dụng tương tự đã được thấy đối với kháng thụ thể angiotensin II.

### **Suy thận và ghép thận:**

Khi dùng irbesartan cho 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 cao huyết áp với đái tháo đường týp 2 và bệnh thận.**

Irbesartan có tác dụng ở cả bệnh nhân bị bệnh tim mạch và bệnh thận nhưng không giống nhau giữa các nhóm, trong một phân tích được tiến hành nghiên cứu ở bệnh nhân bị bệnh thận tiến triển. Đặc biệt, phụ nữ và người da màu dường như ít có hiệu quả.

### **Tăng kali huyết:**

Khi dùng với các thuốc khác có tác động lên hệ thống rennin-angiotensin-aldosteron, tăng kali huyết có thể xuất hiện trong khi điều trị cùng với irbesartan, nhất là những người đang bị suy thận, tiểu protein do tiểu đường và/hoặc suy tim. Cần theo dõi đầy đủ nồng độ kali trong huyết thanh ở những bệnh nhân được khuyến cáo có nguy cơ.

**Lithi:** Không được khuyến cáo dùng kết hợp với irbesartan.

### **Chứng hẹp van 2 lá và hẹp van động mạch chủ, bệnh cơ tim tắc nghẽn phì đại:**

Cũng như các thuốc gây giãn mạch, 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.

#### Tăng aldosteron nguyên phát:

Các bệnh nhân bị tăng aldosteron nguyên phát thường sẽ không đáp ứng với thuốc chống tăng áp do tác động qua sự ức chế của hệ rennin-angiotensin. Do đó, không khuyến cáo dùng irbesartan.

#### **Thận trọng chung:**

Ở các bệnh nhân có chức năng thận và nhịp tim phụ thuộc chủ yếu vào các hoạt động của hệ rennin-angiotensin-aldosteron (ví dụ: các bệnh nhân bị suy tim sung huyết nặng hoặc đang bị bệnh thận, bao gồm cả hẹp động mạch thận), trị liệu với các chất ức chế men chuyển angiotensin hoặc kháng thụ thể angiotensin-II mà có ảnh hưởng đến hệ thống có liên quan đến giảm huyết áp cấp tính, nitor huyết, giảm niệu, hoặc suy thận cấp đặc biệt. Cũng như các thuốc chống tăng áp, giảm huyết áp quá mức ở các bệnh nhân bị 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.

Như đã được thấy đối với các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, irbesartan và các kháng angiotensin khác dường như ít có tác dụng đối với hạ áp ở người da đen hơn người da màu khác, có thể là do bề ngoài của thể trạng rennin thấp ở người da đen bị tăng áp cao hơn.

#### **Phụ nữ có thai**

Kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs) không nên được dùng trong suốt thai kỳ. Trừ phi, trị liệu với AIIRA được xem là cần thiết, các bệnh nhân có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang một trị liệu chống tăng huyết áp thay thế mà dữ liệu về tính an toàn của thuốc khi sử dụng cho phụ nữ mang thai đã được thiết lập. Khi được chuẩn đoán mang thai, trị liệu với kháng thụ thể angiotensin II phải ngừng lại ngay và ~~lập~~ bắt đầu với trị liệu thay thế phù hợp.

**Lactose:** Thuốc này có chứa đường lactose. Bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp đường galactose, thiếu lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không được dùng thuốc này.

#### **Trẻ em:**

Irbesartan đã được nghiên cứu trên các trẻ em ở độ tuổi 6-16 tuổi, nhưng dữ liệu hiện nay chưa đầy đủ để hỗ trợ cho sử dụng ở trẻ em đến khi có thêm các dữ liệu.

#### **Tương tác với các thuốc khác:**

##### Các thuốc chống tăng huyết áp khác và thuốc lợi tiểu:

Các thuốc chống tăng huyết áp khác có thể làm tăng tác dụng hạ áp của irbesartan; Tuy nhiên irbesartan được sử dụng an toàn với các thuốc chống tăng huyết áp khác như các thuốc chẹn beta, các thuốc chẹn canci có tác dụng lâu dài và thuốc lợi tiểu thiazid. Trị liệu ban đầu với các thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến giảm tích và nguy cơ giảm huyết áp khi bắt đầu trị liệu với irbesartan.

##### Các thuốc lợi tiểu kali và bổ sung kali:

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

##### *Lithi:*



Tăng thuận nghịch các nồng độ lithi trên huyết tương và độc tính đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời lithi với các thuốc ức chế men chuyển angiotensin. Đến nay các tác dụng tương tự đối với irbesartan đã được báo cáo nhưng rất ít. Do đó dạng kết hợp này không được khuyến cáo sử dụng. Nếu dạng kết hợp này là cần thiết, khuyến cáo kiểm tra thận trọng các nồng độ lithi trên huyết tương.

#### Các thuốc chống viêm không steroid.

Khi sử dụng các kháng angiotensin II đồng thời với các thuốc chống viêm không steroid (ví dụ: các thuốc ức chế COX-2 có chọn lọc, acid acetylsalicylic (> 3g/ngày) và NSAIDs không chọn lọc, giảm tác dụng chống tăng áp có thể xuất hiện.

Cũng như các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, khi sử dụng đồng thời kháng angiotensin II và NSAIDs có thể dẫn đến tăng nguy cơ làm cho chức năng thận xấu hơn, có thể bao gồm suy thận cấp, tăng kali trên huyết tương, đặc biệt ở các bệnh nhân yếu thận. Dạng kết hợp này nên được sử dụng thận trọng, đặc biệt ở người cao tuổi. Các bệnh nhân nên được bổ sung đầy đủ nước và xem xét kiểm tra chức năng thận khi bắt đầu trị liệu kết hợp, và kiểm tra định kỳ sau đó.

#### Các thông tin bổ sung đối với tương tác irbesartan

Trong các nghiên cứu lâm sàng, dược động học của irbesartan không ảnh hưởng bởi hydrochlorothiazid. Irbesartan được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9 và ở một mức độ ít hơn bởi glucuronidation. Không có tương tác đáng kể nào được thấy ở cả dược động học và dược lực học khi irbesartan được sử dụng đồng thời với warfarin, hay thuốc được chuyển hóa bởi men CYP2C9. Ảnh hưởng của các tác nhân gây cảm ứng CYP2C9 như rifampicin trên dược động học của irbesartan chưa được đánh giá. Dược động học của digoxin không thay đổi khi sử dụng đồng thời với irbesartan

#### **Phụ nữ mang thai và phụ nữ đang cho con bú**

##### **Phụ nữ mang thai**

- Không khuyến cáo sử dụng AIIRAs trong thời kỳ đầu của thai kỳ. Chống chỉ định dùng các thuốc AIIRAs cho phụ nữ mang thai trong quý thứ 2 và thứ 3 của thai kỳ.

- Những bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi phơi nhiễm các thuốc ức chế men chuyển angiotensin trong thời kỳ đầu của thai nghén chưa được xác định. Tuy nhiên vẫn có sự gia tăng nhẹ đối với nguy cơ này. Trong khi, không có dữ liệu dịch tễ học nào được kiểm soát nguy cơ với kháng thụ thể angiotensin II (AIIRAs), các nguy cơ tương tự có thể vẫn tồn tại đối với dạng thuốc này. Trừ phi trị liệu với AIIRA vẫn được xem là cần thiết, các bệnh nhân dự định mang thai nên được chuyển sang trị liệu chống tăng huyết áp thay thế mà dữ liệu về tính an toàn của thuốc cho phụ nữ mang thai đã được thiết lập. Khi được chuẩn đoán có thai, cần ngưng trị liệu với AIIRAs ngay và nên bắt đầu với trị liệu thay thế.

Phơi nhiễm với trị liệu AIIRA trong quý thứ 2 và quý thứ 3 của thai kỳ được biết gây độc cho bào thai (giảm chức năng thận, ít nước ối, chậm cốt hoá xương sọ) và gây độc cho trẻ sau khi sinh (suy thận, hạ áp, tăng kali huyết). Nếu đã dùng thuốc trong quý thứ 2 của thai kỳ, cần kiểm tra chụp sọ và chức năng thận bằng siêu âm cho thai nhi.

Các trẻ sơ sinh mà mẹ đã dùng AIIRAs nên được theo dõi hạ huyết áp chặt chẽ.

##### **Phụ nữ đang cho con bú:**



Do không có sẵn các thông tin về sử dụng thuốc trong khi đang cho con bú, irbesartan không được khuyến cáo và nên có trị liệu thay thế mà dữ liệu về tính an toàn của thuốc dùng cho phụ nữ đang cho con bú đã được thiết lập, nhất là đối với trẻ mới sinh hay trẻ đẻ non.

## **Tác dụng của thuốc lên lái xe và vận hành máy móc:**

Trong khi điều trị có thể xảy ra tác dụng phụ chóng mặt hoặc mệt mỏi vì vậy khi lái xe hoặc vận hành máy cần lưu ý đến các tác dụng phụ này.

## **Tác dụng phụ**

Trong các thử nghiệm giả dược có kiểm soát ở bệnh nhân bị tăng huyết áp, tỷ lệ tác dụng phụ không khác giữa irbesartan (56.2%) và nhóm giả dược là (56.5%). Việc ngưng sử dụng thuốc do bất kỳ tác dụng phụ nào trên lâm sàng hay xét nghiệm thường ít xảy ra đối với các bệnh nhân trị liệu với irbesartan (3,3%) so với là các bệnh nhân dùng giả dược (4,5%). Tỷ lệ mắc các tác dụng phụ không liên quan đến liều dùng (đối với khoảng liều được khuyến cáo), giới tính, tuổi tác, chủng tộc hoặc thời gian trị liệu.

Các bệnh nhân tăng huyết áp đái tháo đường với chức năng thận bình thường và có albumin niệu, chóng mặt và hạ huyết áp thể đứng được báo cáo ở 0,5% bệnh nhân (v.v, không phổ biến) nhưng lại vượt nhóm giả dược.

Bảng sau thể hiện tác dụng phụ của thuốc đã được báo cáo trong các thử nghiệm có kiểm soát so sánh với giả dược khác tiến hành trên 1,965 bệnh nhân bị tăng huyết áp đã dùng irbesartan. Các phản ứng được đánh dấu "\*" tham khảo các phản ứng phụ được báo cáo bổ sung >2% ở các bệnh nhân tăng huyết áp và đái tháo đường có suy thận mạn tính dẫn đến có protein niệu vượt trên nhóm dùng giả dược.

Các tác dụng phụ được liệt kê với tần suất 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 mỗi nhóm tần suất, các tác dụng phụ được thể hiện theo thứ tự giảm dần.

## **Điều tra nghiên cứu:**

**Rất phổ biến:** tăng kali huyết\* thường xuất hiện nhiều ở các bệnh nhân đái tháo đường được trị liệu với irbesartan hơn là ở nhóm dùng giả dược. Các bệnh nhân đái tháo đường có tăng huyết áp, có albumin niệu và chức năng thận bình thường, tăng kali huyết ( $\geq 5,5\text{mEq/L}$ ) gặp ở 29,4% bệnh nhân của nhóm dùng irbesartan 300mg và 22% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược. Các bệnh nhân đái tháo đường có tăng huyết áp với thiếu năng thận mạn tính và protein niệu, tăng kali huyết ( $\geq 5,5\text{ mEq/L}$ ) gặp ở 46,3% bệnh nhân của nhóm dùng irbesartan và 26,3% bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược.

**Phổ biến:** Làm tăng đáng kể creatin huyết tương xảy ra thường xuyên ở các bệnh nhân được trị liệu với irbesartan là 1,7%. Trong đó, không có sự gia tăng nào ảnh hưởng đến cơ xương được thấy trong lâm sàng.

Trong 1,7% bệnh nhân tăng áp và đái tháo đường có bệnh thận tiến triển trị liệu với irbesartan, quan sát thấy có sự giảm hồng cầu\* nhưng không đáng kể trên lâm sàng.

## **Rối loạn nhịp tim**

Không phổ biến: Nhịp tim nhanh.

## **Rối loạn hệ thần kinh:**

Phổ biến: Chóng mặt, chóng mặt thể đứng \*

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

Không phổ biến: Ho

**Rối loạn đường tiêu hoá**

Phổ biến: buồn nôn/ nôn

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

**Rối loạn cơ xương và mô liên kết.**

Phổ biến: đau cơ xương \*

**Rối loạn mạch**

Phổ biến: hạ huyết áp thể đứng

Không phổ biến: chứng đỏ bì

**Rối loạn toàn thân và bệnh lý tại nơi dùng thuốc**

Phổ biến: mệt mỏi

Không phổ biến: đau ngực

**Rối loạn vú và hệ thống sinh sản**

Không phổ biến: Loạn giới tính

**Các tác dụng phụ bổ sung sau đã được báo cáo sau khi lưu hành thuốc:**

Những tác dụng phụ này có được từ các báo cáo tự phát, do đó tần suất của các phản ứng này chưa được biết.

**Rối loạn hệ thần kinh:** Đau đầu

**Rối loạn tai và tiền đình:** Ò tai

**Rối loạn dạ dày ruột:** Loạn vị giác

**Rối loạn thận và đường tiết niệu:** Suy chức năng thận bao gồm cả những trường hợp hư thận ở các bệnh nhân có nguy cơ.

**Rối loạn da và mô dưới da:** Viêm mạch tách bạch cầu

**Rối loạn cơ xương và mô liên kết:** Đau khớp, đau cơ (trong một số trường hợp có tăng nồng độ creatine kinase huyết tương), cơ cứng cơ.

**Rối loạn trao đổi chất và dinh dưỡng:** Tăng kali huyết

**Rối loạn hệ miễn dịch:** Các phản ứng mẫn cảm như phù nề mạch máu, ban, mày đay.

**Rối loạn gan ống mật:** Viêm gan, chức năng gan không bình thường

**Bệnh nhân nhi:** Trong các thử nghiệm ngẫu nhiên trên 318 trẻ bị tăng huyết áp và trẻ có độ tuổi 6 – 16 tuổi. Các tác dụng phụ sau đã được ghi nhận trong thử nghiệm 3 tuần: đau đầu (7,9%); hạ huyết áp (2,2%); chóng mặt (1,9%); ho (0,9%), Trong thời gian thử nghiệm 26 tuần, các khác thường của hầu hết các xét nghiệm thường xuyên được quan sát là: tăng creatine (6,5%) và 2% các trị số CK cao ở trẻ em nhận truyền máu.

**Thông báo cho bác sỹ những tác dụng phụ gặp phải khi sử dụng thuốc**

**Quá liều và điều trị**

Kinh nghiệm được thấy ở người lớn với các liều từ 900mg/ngày trong 8 tuần không bị ngộ độc. Hầu hết các biểu hiện của quá liều là hạ huyết áp và tim đập nhanh, nhịp tim nhanh cũng có thể xuất hiện ở trường hợp quá liều. Chưa có thông tin cụ thể về điều trị quá liều với irbesartan. Bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ, điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Đề nghị xử trí bao gồm gây nôn và / rửa dạ dày. Than hoạt có thể được sử dụng trong điều trị quá liều. Irbesartan không bị loại trừ bởi sự thâm tách máu.

**Trình bày:** Hộp 4 vi x 7 viên; Hộp 5 vi x 7 viên; Hộp 10 vi x 7 viên.

**Bảo quản:** Nơi khô mát, ở nhiệt độ dưới 30°C

**Để xa tầm với trẻ em**

**Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất

**Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng**

**Tiêu chuẩn áp dụng:** Tiêu chuẩn nhà sản xuất

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng  
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ**

**Sản xuất và đóng gói bởi:**

BLUEPHARMA-INDÚSTRIA FARMACÊUTICA, S.A. (Fab. Coimbra)

São Martinho do Bispo 3045-016 Coimbra Portugal

**bluepharma**<sup>®</sup>  
Indústria Farmacêutica, S.A.

**Paulo Jorge Barradas de Oliveira Rebelo**  
President



TUQ. CỤC TRƯỞNG  
P. TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Huy Hùng*