




MẪU VĨ APICOZOL 100

Kích thước:
Dài: 130 mm
Rộng: 60 mm



Vị trí dòng số lô sản xuất và hạn dùng
Số lô sản xuất và hạn dùng được dập nổi trên vỉ

	PHẦN I:	HỒ SƠ HÀNH CHÍNH & THÔNG TIN SẢN PHẨM	Trang: 1/14
	7.	TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG	

Viên nang cứng APICOZOL 100

Ngày 20 tháng 07 năm 2018
Cơ sở đăng ký và sản xuất thuốc

Tổng Giám Đốc



Ds. Phạm Bảo Anh





Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Viên nang cứng APICOZOL 100

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

“Đề xa tầm tay trẻ em”

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần trong 1 viên nang cứng:

- Thành phần dược chất:
Itraconazol 100 mg
(Dưới dạng vi hạt chứa itraconazol 22%)
- Thành phần tá dược trong vi hạt chứa itraconazol 22%: Sugar spheres, hypromellose 5cps, basic butylated methacrylate copolymer, polyethylen glycol 2000.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng số 0, nắp màu cam, thân màu xanh, bên trong chứa thuốc dạng vi hạt màu trắng đục.

CHỈ ĐỊNH

- Nấm *Candida* ở miệng – họng.
- Nấm *Candida* âm hộ – âm đạo.
- Lang ben.
- Bệnh nấm da nhạy cảm với itraconazol (như bệnh do *Trichophyton* spp, *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*) thí dụ bệnh nấm da chân, da bẹn, da thân, da kẽ tay.
- Bệnh nấm móng chân, tay (*Tinea unguium*).
- Bệnh nấm *Blastomyces* phổi và ngoài phổi.
- Bệnh nấm *Histoplasma* bao gồm bệnh mạn tính ở khoang phổi và bệnh nấm *Histoplasma* rải rác, không ở màng não.
- Bệnh nấm *Aspergillus* phổi và ngoài phổi ở người bệnh không dung nạp hoặc kháng với amphotericin B.
- Điều trị duy trì cho những người bệnh nhiễm HIV để phòng nhiễm nấm tiềm ẩn tái phát.
- Để phòng nhiễm nấm trong thời gian giảm bạch cầu trung tính kéo dài, khi phác đồ điều trị thông thường cho thấy không hiệu quả.
- Điều trị chỉ được tiếp tục khi xác định rõ nấm còn nhạy cảm với thuốc.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

- **Cách dùng:**
Dùng thuốc này bằng đường uống, uống ngay sau bữa ăn để thuốc được hấp thu tối đa và nên uống vào một giờ cố định mỗi ngày.

Liều dùng:

• **Liều thường dùng cho người lớn:**

Điều trị ngắn ngày:

- Nấm *Candida* miệng – hầu: 100 mg/ngày, trong 15 ngày. Người bệnh AIDS hoặc giảm bạch cầu trung tính: 200 mg/ngày trong 15 ngày (vì thuốc hấp thu kém ở nhóm này).
- Nấm *Candida* âm hộ - âm đạo: 200 mg/lần, 2 lần/ngày (dùng 1 ngày); hoặc uống 200 mg/lần ngày, trong 3 ngày.
- Lang ben: 200 mg/lần/ngày, trong 7 ngày.
- Bệnh nấm da: 100 mg/lần/ngày, trong 15 ngày. Nếu nấm ở các vùng sừng hóa cao, điều trị kéo dài thêm 15 ngày với liều 100 mg/ngày. Điều trị dài ngày (nhiễm nấm toàn thân) phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng và chủng loại nấm.
- Bệnh nấm móng: 200 mg/lần/ngày, trong 3 tháng.
- Bệnh nấm *Aspergillus*: 200 mg/lần/ngày, điều trị từ 2 – 5 tháng. Có thể tăng liều: 200 mg/lần, 2 lần/ngày, nếu bệnh lan tỏa.
- Bệnh nấm *Candida*: 100 – 200 mg/lần/ngày, điều trị từ 3 tuần – 7 tháng. Có thể tăng liều đến 200 mg, ngày 2 lần, nếu bệnh lan tỏa.
- Bệnh nấm *Cryptococcus* (không phải viêm màng não): 200 mg/lần/ngày, điều trị từ 6 – 12 tháng.
- Viêm màng não do nấm *Cryptococcus* cho những trường hợp nhiễm HIV: 200 mg/lần, 2 lần/ngày, điều trị ít nhất trong 6 tháng.
- Bệnh nấm *Histoplasma* và *Blastomyces*: 200 mg/lần/ngày, 1 – 2 lần/ngày, trong 8 tháng.
- Nhiễm nấm toàn thân: 100 – 200 mg/lần/ngày. Có thể tăng đến 200 mg/lần, 2 lần/ngày cho những trường hợp nhiễm xâm lấn hoặc rải rác, kể cả trường hợp viêm màng não do *Cryptococcus*.
- Trường hợp nhiễm nấm đe dọa tính mạng: Liều nạp 200 mg/lần, 3 lần/ngày, trong 3 ngày, đã được sử dụng.

Điều trị theo kinh nghiệm cho người bệnh giảm bạch cầu trung tính, có sốt: Khởi đầu tiêm truyền tĩnh mạch 200 mg/lần, 2 lần/ngày, dùng trong 2 ngày sau đó 200 mg/lần/ngày cho tới khoảng 14 ngày. Điều trị tiếp tục với itraconazol dạng uống, liều 200 mg/lần, 2 lần mỗi ngày cho tới khi hết các dấu hiệu lâm sàng. An toàn và hiệu quả cho chỉ định này khi điều trị trên 28 ngày chưa được rõ. Với trường hợp giảm bạch cầu trung tính do truyền hóa chất, có thể dùng itraconazol dạng uống liều 200 mg/ngày, 2 lần/ngày.

- **Trẻ em:** Hiệu quả và an toàn thuốc chưa được khẳng định. Không khuyến cáo sử dụng APICOZOL cho trẻ em trừ khi xác định được lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ có thể xảy ra.
- **Liều cho người suy giảm chức năng gan, thận:** Kinh nghiệm còn hạn chế nên thận trọng khi dùng thuốc cho những đối tượng này.

Nếu quên uống một liều thuốc, người bệnh uống ngay khi nhớ. Tuy nhiên, nếu gần thời gian uống liều tiếp theo thì bỏ qua liều đã quên. Không uống gấp đôi liều để bù liều đã quên.

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Không dùng viên nang APICOZOL ở những bệnh nhân đã biết quá mẫn với itraconazol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Các thuốc sau chống chỉ định dùng chung với viên nang APICOZOL (xem *Tương tác*):
 - Chống chỉ định dùng viên nang APICOZOL cùng với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 mà có thể gây kéo dài khoảng QT ví dụ: astemizol, cisaprid, dofetilid, levacetylmethadol

(levomethadyl), mizolastin, pimizid, quinidin, sertindol và terfenadin. Dùng chung có thể làm gia tăng nồng độ các thuốc này trong huyết tương, mà có thể dẫn đến kéo dài khoảng QT và hiếm xảy ra xoắn đỉnh.

- Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase được chuyển hóa bởi CYP3A4 như lovastatin và simvastatin.
- Triazolam và midazolam uống.
- Các thuốc ergot alkaloid như dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin và methylergometrin (methylergonovin).

- Nisoldipin

Đổi với các thuốc chống chỉ định khác, xem thêm ở phần *Tương tác*.

- Viên nang APICOZOL không nên dùng cho bệnh nhân có bằng chứng rối loạn chức năng tâm thất như suy tim sung huyết (CHF) hoặc có tiền sử bị CHF ngoại trừ trường hợp có nguy hại đến tính mạng hoặc bị nhiễm khuẩn nặng (xem *Cảnh báo*).
- Viên nang APICOZOL chống chỉ định cho phụ nữ có thai (ngoại trừ những trường hợp đe dọa tính mạng) (xem *Sử dụng ở phụ nữ có thai và cho con bú*).
- Phụ nữ có khả năng mang thai đang dùng APICOZOL nên thận trọng ngừa thai. Nên tiếp tục sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả sau khi kết thúc điều trị với APICOZOL cho tới kỳ kinh kế tiếp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ảnh hưởng trên tim: Trong một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh sử dụng itraconazol tiêm tĩnh mạch, đã thấy có giảm phân suất tổng máu thất trái thoáng qua không có triệu chứng và hồi phục trước lần truyền liều tiếp theo. Mỗi liên quan lâm sàng của những ảnh hưởng này với dạng bào chế dùng đường uống chưa được biết đến.

Itraconazol cho thấy có hiệu ứng cơ bóp cơ tim âm và APICOZOL có liên quan đến những báo cáo suy tim sung huyết. Suy tim thường được báo cáo thường xuyên hơn trong các báo cáo tự phát ở những bệnh nhân dùng liều tổng cộng 400 mg/ngày so với nhóm dùng tổng liều hàng ngày thấp hơn, vì vậy nguy cơ suy tim có thể tăng khi tổng liều itraconazol trong ngày tăng. Không nên dùng APICOZOL ở những bệnh nhân bị suy tim sung huyết hoặc có tiền sử suy tim sung huyết trừ khi lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ. Đánh giá lợi ích/nguy cơ theo từng bệnh nhân nên cân nhắc về những yếu tố như sự chỉ định chính xác, chế độ liều dùng (ví dụ tổng liều hàng ngày) và các yếu tố nguy cơ của từng bệnh nhân đối với suy tim sung huyết. Những yếu tố nguy cơ này bao gồm bệnh tim, như thiếu máu cục bộ và bệnh van tim; bệnh phổi nặng như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; và suy thận và các rối loạn phù nề khác. Nên thông báo cho những bệnh nhân này các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim sung huyết, nên thận trọng khi điều trị và nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng suy tim sung huyết trong thời gian điều trị. Nên ngừng APICOZOL nếu xuất hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng trên.

Những thuốc chẹn (ức chế) kênh calci có thể có hiệu ứng cơ bóp cơ tim âm nên có thể cộng hợp với hiệu ứng của itraconazol. Thêm nữa, itraconazol có thể ức chế chuyển hóa của thuốc chẹn kênh calci. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời itraconazol và các thuốc chẹn kênh calci vì làm gia tăng nguy cơ suy tim sung huyết (CHF).

Tiền năng tương tác thuốc: Dùng đồng thời một số thuốc chuyên biệt với itraconazol có thể dẫn đến những thay đổi hiệu quả của itraconazol và/hoặc thuốc dùng chung, đe dọa tính mạng và/hoặc đột tử. Các thuốc bị chống chỉ định, không được khuyến cáo hoặc khuyến sử dụng thận trọng khi kết hợp với itraconazol được liệt kê trong phần *Tương tác*.

Nhạy cảm chéo: Có rất ít thông tin đề cập đến nhạy cảm chéo giữa itraconazol và các thuốc kháng nấm nhóm azol khác. Cần thận trọng khi sử dụng viên nang APICOZOL cho những bệnh nhân nhạy cảm với các thuốc nhóm azol khác.

Bệnh lý thần kinh: Nếu xuất hiện bệnh lý thần kinh có thể do viên nang APICOZOL, nên ngừng điều trị.

Mất thính lực: Bệnh nhân sử dụng itraconazol được ghi nhận là có thể bị mất khả năng nghe tạm thời hay vĩnh viễn. Một vài báo cáo này có sử dụng đồng thời quinidin là thuốc bị chống chỉ định dùng chung (xem *Chống chỉ định và Tương tác - Các thuốc có thể tăng nồng độ trong huyết tương do itraconazol*). Mất thính lực thường hồi phục khi ngừng điều trị, nhưng có thể kéo dài ở một số bệnh nhân.

Đề kháng chéo: Trong nhiễm *Candida* toàn thân, nếu nghi ngờ các chủng *Candida* đề kháng fluconazol, thì không thể cho rằng nó nhạy cảm với itraconazol, vì vậy khuyến cáo nên xét nghiệm tính nhạy cảm trước khi bắt đầu điều trị với itraconazol.

Ảnh hưởng trên gan: Rất hiếm trường hợp độc tính gan nghiêm trọng, kể cả suy gan cấp gây tử vong, khi dùng APICOZOL. Hầu hết những trường hợp này là ở bệnh nhân có tiền sử bệnh gan, đã được điều trị cho các chỉ định nhiễm nấm toàn thân, có những bệnh lý đáng kể khác và/hoặc đã sử dụng những thuốc khác có độc tính trên gan. Một vài bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ rõ ràng về bệnh gan. Một vài trường hợp được quan sát thấy trong tháng điều trị đầu tiên, kể cả trong tuần điều trị đầu tiên. Nên theo dõi chức năng gan ở những bệnh nhân điều trị với APICOZOL. Hướng dẫn cho bệnh nhân báo cáo ngay cho bác sĩ các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý viêm gan như biếng ăn, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, đau bụng hoặc nước tiểu sậm màu. Những bệnh nhân này nên được ngừng điều trị ngay và cho làm xét nghiệm chức năng gan.

Có ít dữ liệu về việc sử dụng itraconazol đường uống ở những bệnh nhân suy gan. Cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho những bệnh nhân này. Khuyến cáo theo dõi chức năng gan thận trọng ở những bệnh nhân suy gan. Trong thử nghiệm lâm sàng đã quan sát thấy thời gian bán thải của itraconazol kéo dài sau khi uống liều duy nhất viên nang itraconazol trên bệnh nhân xơ gan nên cần thận trọng khi quyết định bắt đầu điều trị với các thuốc khác chuyển hóa bởi CYP3A4. Ở những bệnh nhân có tăng hoặc bất thường enzym gan hoặc bệnh gan tiến triển, hoặc những người đã bị độc tính trên gan do các thuốc khác, không nên dùng APICOZOL trừ tình trạng nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng mà lợi ích vượt trội nguy cơ. Nên theo dõi chức năng gan cho những bệnh nhân đã bị bất thường chức năng gan trước đó hoặc đã từng bị độc tính gan với các thuốc khác (xem *Dược động học: Nhóm bệnh nhân đặc biệt - Suy gan*).

Giảm acid dạ dày: Sự hấp thu itraconazol từ viên nang APICOZOL sẽ kém khi giảm acid dạ dày. Ở những bệnh nhân bị giảm acid dạ dày, hoặc do bệnh (ví dụ bệnh nhân bị thiếu toan dịch vị) hoặc do thuốc dùng chung (ví dụ bệnh nhân đang uống thuốc làm giảm acid dịch vị), nên uống viên nang APICOZOL với đồ uống có tính acid (như nước giải khát cola). Nên theo dõi tác dụng kháng nấm và tăng liều itraconazol khi thật cần thiết (xem *Tương tác - Các thuốc có thể làm giảm nồng độ itraconazol trong huyết tương và phần Dược động học - Hấp thu*).

Trẻ em: Các dữ liệu lâm sàng về việc dùng viên nang APICOZOL ở bệnh nhi còn hạn chế. Không khuyến cáo sử dụng viên nang APICOZOL cho bệnh nhi trừ khi xác định lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ có thể xảy ra.

Người cao tuổi: Dữ liệu lâm sàng về việc dùng APICOZOL ở người cao tuổi còn hạn chế. Chỉ nên dùng APICOZOL ở những bệnh nhân này khi xác định lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ có thể xảy ra. Nói chung, nên cân nhắc khi chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi, phù hợp với phản ánh tần suất lớn hơn của giảm chức năng gan, thận, hoặc tim, và bệnh đồng thời hoặc điều trị bằng thuốc khác.

Suy thận: Có ít dữ liệu về việc sử dụng itraconazol đường uống cho bệnh nhân suy thận. Nồng độ của itraconazol có thể thấp hơn ở một số bệnh nhân suy thận. Nên thận trọng khi sử dụng thuốc cho những bệnh nhân này và có thể cân nhắc điều chỉnh liều.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch: Trong vài bệnh nhân suy giảm miễn dịch (ví dụ giảm bạch cầu trung tính, AIDS hoặc bệnh nhân ghép tạng), sinh khả dụng đường uống của viên nang APICOZOL có thể giảm.

17/11/2017

8

Bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân đe dọa tính mạng: Do đặc tính dược động học (xem *Dược động học*), không khuyến cáo sử dụng viên nang APICOZOL để điều trị khởi đầu cho những bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân đe dọa tính mạng.

Bệnh nhân AIDS: Điều trị nhiễm nấm toàn thân ở bệnh nhân AIDS như nhiễm nấm *Sporothrix*, *Blastomyces*, *Histoplasma* hoặc *Cryptococcus* (viêm màng não và ngoài màng não) và những bệnh nhân có nguy cơ tái phát, bác sĩ nên cân nhắc điều trị duy trì. *Xơ nang:* Trên những bệnh nhân xơ nang, tình biến thiên về nồng độ điều trị của itraconazol đã được quan sát thấy với mức liều ở trạng thái ổn định của dung dịch uống itraconazol 2,5mg/kg, 2 lần mỗi ngày. Nồng độ ở trạng thái ổn định >250ng/mL đã đạt được ở khoảng 50% bệnh nhân trên 16 tuổi, nhưng không đạt được ở bất kỳ bệnh nhân nào dưới 16 tuổi. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với viên nang APICOZOL, nên cân nhắc chuyển qua liệu pháp điều trị thay thế khác.

Thông tin về một vài thành phần của APICOZOL: Viên nang APICOZOL có chứa 192,00 mg các hạt đường hình cầu. Bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

- **Phụ nữ có thai:** Itraconazol gây phát triển bất thường ở bào thai chuột cống. Chưa có nghiên cứu trên phụ nữ mang thai, nên chỉ dùng cho phụ nữ mang thai khi thật cần thiết.
- **Phụ nữ cho con bú:** Itraconazol có phân bố vào sữa mẹ. Nên cân nhắc lợi ích của việc dùng thuốc cho người mẹ và nguy cơ có thể xảy ra với trẻ bú sữa. Không nên cho trẻ bú khi người mẹ dùng itraconazol.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có dữ liệu đề cập về ảnh hưởng của itraconazol lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe hoặc vận hành máy móc cần lưu ý là tình thoảng có chóng mặt, rối loạn thị giác, mất thăng bằng có thể xảy ra trong thời gian điều trị với itraconazol.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Itraconazol được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4. Các chất khác có chung đường chuyển hóa hoặc làm thay đổi hoạt tính CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến dược động học của itraconazol. Tương tự, itraconazol có thể thay đổi dược động học của các chất khác có chung con đường chuyển hóa. Itraconazol là chất ức chế CYP3A4 mạnh và chất ức chế P-glycoprotein. Khi sử dụng thuốc kết hợp, nên tham khảo thông tin về đường chuyển hóa và có thể cần điều chỉnh liều.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ itraconazol trong huyết tương: Những thuốc làm giảm acid dạ dày (ví dụ thuốc trung hòa acid như hydroxid nhôm, hoặc những thuốc ức chế tiết acid dịch vị như thuốc đối kháng thụ thể H₂ và ức chế bơm proton) làm giảm hấp thu itraconazol từ viên nang itraconazol. Khuyến cáo nên thận trọng khi dùng đồng thời những thuốc này với viên nang itraconazol.

- Khuyến cáo nên uống itraconazol với đồ uống có tính acid (như nước giải khát cola) khi điều trị kết hợp với các thuốc làm giảm acid dịch vị.
- Khuyến cáo nên uống các thuốc trung hòa acid (ví dụ hydroxid nhôm) ít nhất trước 1 giờ hoặc sau 2 giờ sau khi uống viên nang APICOZOL.
- Khi sử dụng đồng thời, nên theo dõi tác dụng kháng nấm và có thể tăng liều itraconazol nếu thật cần.

Dùng đồng thời itraconazol với thuốc gây cảm ứng mạnh enzym CYP3A4 có thể làm giảm sinh khả dụng của itraconazol và hydroxy-itraconazol đến một mức độ mà có thể làm giảm hiệu quả điều trị. Ví dụ như:

- Kháng sinh: isoniazid, rifabutin (xem *Các thuốc có thể bị tăng nồng độ trong huyết tương do itraconazol*), rifampicin;

11 F J 14 18

✓

- Chống co giật: carbamazepin (xem *Các thuốc có thể bị tăng nồng độ trong huyết tương do itraconazol*), phenobarbital, phenytoin;

- Kháng virus: efavirenz, nevirapin.

Vì vậy không nên dùng kết hợp các thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 với itraconazol. Nên tránh sử dụng những thuốc này trước hai tuần hoặc trong khi đang dùng itraconazol trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ có thể xảy ra do itraconazol. Khi dùng kết hợp, nên theo dõi tác dụng kháng nấm và tăng liều itraconazol khi thật cần thiết.

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ itraconazol trong huyết tương: Các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng sinh khả dụng của itraconazol. Ví dụ như:

- Kháng sinh: ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin;

- Kháng virus: darunavir dùng cùng ritonavir và fosamprenavir dùng cùng ritonavir, indinavir (xem *Các thuốc có thể bị tăng nồng độ trong huyết tương do itraconazol* phía dưới), ritonavir (xem *Các thuốc có thể bị tăng nồng độ trong huyết tương do itraconazol* phía dưới) và telaprevir. Khuyến cáo nên thận trọng khi dùng phối hợp những thuốc này với viên nang itraconazol. Những bệnh nhân phải sử dụng đồng thời itraconazol với các thuốc ức chế mạnh CYP3A4 nên được kiểm soát chặt chẽ các dấu hiệu hoặc triệu chứng của việc tăng hay kéo dài tác dụng dược lý của itraconazol, và giám liều itraconazol khi cần thiết. Khi thích hợp, nên định lượng nồng độ của itraconazol trong huyết tương.

Các thuốc có thể bị tăng nồng độ trong huyết tương do itraconazol: Itraconazol và chất chuyển hóa chính của nó, hydroxy-itraconazol có thể ức chế sự chuyển hóa của những thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể ngăn chặn việc vận chuyển thuốc bởi P-glycoprotein, mà có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này và/hoặc các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó khi nó kết hợp với itraconazol. Nồng độ cao trong huyết tương có thể làm tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị và tác dụng phụ của các thuốc này. Những thuốc chuyển hóa bởi CYP3A4 được biết là kéo dài khoảng QT có thể bị chống chỉ định với itraconazol vì khi kết hợp có thể dẫn đến nhịp nhanh thất bao gồm cả xoắn đỉnh, một chứng loạn nhịp tim có thể gây tử vong. Khi ngừng điều trị, nồng độ itraconazol trong huyết tương giảm đến nồng độ, gần như không thể phát hiện được trong vòng 7 đến 14 ngày, phụ thuộc vào liều dùng và thời gian điều trị. Ở những bệnh nhân xơ gan hoặc những bệnh nhân dùng thuốc ức chế CYP3A4, sự suy giảm nồng độ trong huyết tương có thể chậm hơn. Điều này đặc biệt quan trọng khi bắt đầu điều trị với các thuốc có chuyển hóa bị ảnh hưởng bởi itraconazol.

Các loại thuốc tương tác được phân loại như sau:

- "Chống chỉ định": Là loại thuốc không được dùng chung với itraconazol trong mọi trường hợp và đến hai tuần sau khi ngừng điều trị với itraconazol.

- "Không khuyến cáo": Nên tránh sử dụng thuốc trong thời gian điều trị và đến hai tuần sau khi ngừng điều trị với itraconazol, trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ của các tác dụng phụ. Nếu không tránh được việc dùng kết hợp, nên theo dõi dấu hiệu lâm sàng hoặc triệu chứng của việc tăng hoặc kéo dài tác dụng phụ của các loại thuốc tương tác, và liều dùng của thuốc nên được giảm hoặc ngừng khi cần thiết. Cần định lượng nồng độ trong huyết tương nếu cần.

- "Sử dụng thận trọng": Theo dõi cẩn thận khi thuốc được dùng chung với itraconazol. Khi dùng chung, khuyến cáo rằng các bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu hoặc triệu chứng của tăng hoặc kéo dài tác dụng hoặc tác dụng phụ của các loại thuốc tương tác, và được giám liều khi cần thiết. Cần định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương nếu cần.

Ví dụ về các thuốc mà có thể tăng nồng độ trong huyết tương do itraconazol được trình bày theo nhóm thuốc sau, với những khuyến cáo về việc dùng chung với itraconazol:

TRUNG TÂM THUỐC

Nhóm thuốc	Chống chỉ định	Không khuyến cáo	Sử dụng thận trọng
Chẹn alpha		tamsulosin	
Giảm đau	levacetylmethadol (levomethadyl), methadon	fentanyl	alfentanil, buprenorphin IV và dưới lưỡi, oxycodon
Chống loạn nhịp	disopyramid, dofetilid, dronedaron, quinidin		digoxin
Kháng sinh		rifabutin ^a	
Thuốc chống đông và chống kết tập tiểu cầu		rivaroxaban	coumarin, cilostazol, dabigatran
Chống co giật		carbamazepin ^a	
Điều trị tiểu đường			repaglinid, saxagliptin
Tẩy giun và chống đơn bào	halofantrin		praziquantel
Kháng histamin	astemizol, mizolastin, terfenadin		ebastin
Thuốc điều trị đau nửa đầu	ergot alkaloid, như dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, methylergometrin (methylergonovin)		eletriptan
Thuốc điều trị ung thư	irinotecan	dasatinib, nilotinib, trabectedin	bortezomib, busulphan, docetaxel, erlotinib, ixabepilon, lapatinib, trimetrexat, vinca alkaloid
Chống loạn thần, thuốc an thần và thuốc ngủ	lurasidon, midazolam uống, pimoziđ, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam IV, perospiron, quetiapin, ramelteon, risperidon
Kháng virus			maraviroc, indinavir ^b , ritonavir ^b , saquinavir
Chẹn beta			Nadolol
Chẹn kênh calci	bepriđil, felodipin,		các dihydropyridin

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100.

[Handwritten signature]

| Nhóm thuốc | Chống chỉ định | Không khuyến cáo | Sử dụng thận trọng |
|---|--|------------------|---|
| | lercanidipin,
nisoldipin | | khác, verapamil |
| Thuốc tim mạch, các thuốc khác | ivabradin, ranolazin | aliskiren | |
| Thuốc lợi tiểu | Eplerenon | | |
| Thuốc tiêu hóa | cisaprid | | aprepitant,
domperidon |
| Thuốc ức chế miễn dịch | | everolimus | budesonid, ciclesonid,
ciclosporin,
dexamethason,
fluticason,
methylprednisolon,
rapamycin (sirolimus),
tacrolimus,
temsirolimus |
| Thuốc điều trị lipid | lovastatin, simvastatin | | atorvastatin |
| Thuốc hô hấp | | salmeterol | |
| SSRIs, thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc chống trầm cảm liên quan | | | Reboxetin |
| Thuốc tiết niệu | | vardenafil | fesoterodin,
imidafenacin,
sildenafil, solifenacin,
tadalafil, tolterodin |
| Thuốc khác | Colchicin ở những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. | colchicin | alitretinoin (dạng uống), cinacalcet, mozavaptan, tolvaptan |

^a Xem danh sách các thuốc có thể làm giảm nồng độ itraconazol trong huyết tương
^b Xem danh sách các thuốc có thể làm tăng nồng độ itraconazol trong huyết tương

Các thuốc có thể bị giảm nồng độ trong huyết tương do itraconazol:

Dùng đồng thời itraconazol với thuốc chống viêm meloxicam không steroid có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của meloxicam. Khuyến cáo nên sử dụng thận trọng meloxicam kết hợp với itraconazol, và nên theo dõi ảnh hưởng hoặc tác dụng phụ của nó. Nên điều chỉnh liều meloxicam khi dùng chung với itraconazol nếu cần.

Bệnh nhân nhi: Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn..

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Ngừng dùng thuốc và liên hệ với bác sĩ, dược sĩ hoặc đến bệnh viện ngay lập tức nếu người dùng thuốc bị các phản ứng sau:

- Các dấu hiệu dị ứng đột ngột như phát ban (nổi mề đay), kích ứng da nghiêm trọng, sưng mắt, mũi, lưỡi hoặc các bộ phận khác của cơ thể. Đây có thể là dấu hiệu của các phản ứng dị ứng nặng (chỉ xảy ra ở một số người).
- Các rối loạn da nghiêm trọng như lột da và/ hoặc phát ban với các mụn mủ nhỏ (kèm theo sốt) hay phỏng rộp da, miệng, mắt và bộ phận sinh dục, sốt, ớn lạnh, đau cơ và cảm thấy không khỏe
- Cảm giác ngứa ran, tê hoặc yếu chân tay.
- Chân ấm, buồn nôn, nôn, mệt mỏi bất thường, đau dạ dày, suy nhược cơ, vàng da hoặc vàng mắt, nước tiểu đậm màu, phân nhạt hoặc rụng tóc. Đây có thể là dấu hiệu của bệnh về gan (chỉ xảy ra ở một số người).
- Khó thở, tăng cân bất ngờ, sưng chân hoặc bụng, cảm thấy mệt mỏi bất thường hoặc khó thở vào ban đêm. Đây có thể là dấu hiệu của suy tim. Khó thở cũng có thể là dấu hiệu của dịch trong phổi (điều này chỉ xảy ra ở một số người).

Các tác dụng không mong muốn khác:

Bảng dưới đây liệt kê các phản ứng bất lợi của itraconazol ghi nhận được từ các báo cáo tự phát và trong các thử nghiệm lâm sàng. Tần suất phản ứng bất lợi được quy ước như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ và $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ và $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10\ 000$ và $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10\ 000$), chưa rõ tần suất (chưa thể ước lượng tần suất từ dữ liệu hiện có).

| Hệ cơ quan | Thường gặp | Ít gặp | Hiếm gặp | Không rõ tần suất |
|---------------------------------------|------------|-----------------------------|-------------------|---|
| Các rối loạn hệ bạch huyết và máu | | | Giảm bạch cầu | Giảm bạch cầu trung tính
Giảm tiểu cầu |
| Rối loạn hệ miễn dịch | | Quá mẫn * | | Phản ứng phản vệ
Phù nề thần kinh mạch
Bệnh huyết thanh |
| Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng | | | | Hạ kali máu
Tăng triglycerid máu |
| Các rối loạn hệ thần kinh | | Nhức đầu, chóng mặt, dị cảm | Giảm cảm giác | Bệnh thần kinh ngoại biên |
| Các rối loạn mắt | | | Rối loạn thị giác | |
| Các rối loạn mê đạo và tai | | | Ù tai | Mất thính lực tạm thời hoặc vĩnh viễn |
| Các rối loạn tim | | | | Suy tim sung |

Handwritten notes and a signature on the right margin of the page.

| | | | | |
|--|--------------------|---|--------------|---|
| | | | | huyết |
| <i>Các rối loạn trung thất, ngực và hô hấp</i> | | | Khó thở | Phù phổi |
| <i>Các rối loạn tiêu hóa</i> | Đau bụng, buồn nôn | Nôn, tiêu chảy, táo bón, khó tiêu, loạn vị giác, đầy hơi | Viêm tụy | |
| <i>Các rối loạn gan mật</i> | | Tăng bilirubin máu, tăng alanin aminotransferase, tăng aspartat aminotransferase. | Tăng men gan | Suy gan cấp tính, viêm gan, nhiễm độc gan |
| <i>Các rối loạn da và mô dưới da</i> | Phát ban | Mày đay, rụng tóc, ngứa | | Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, mụn mủ ngoại ban lan tỏa cấp tính, ban đỏ đa hình, viêm da tróc vảy, viêm mạch hủy bạch cầu, nhạy cảm với ánh sáng. |
| <i>Các rối loạn cơ xương và mô liên kết</i> | | | | Đau cơ, đau khớp |
| <i>Các rối loạn thận và tiết niệu</i> | | | Tiểu rắt | Tiểu không kiểm soát |
| <i>Các rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú</i> | | Rối loạn kinh nguyệt | | Rối loạn cương dương |
| <i>Rối loạn toàn thân và phản ứng tại nơi dùng thuốc</i> | | Phù | Sốt | |

• **Trẻ em:**

Dựa trên dữ liệu an toàn tổng hợp từ một số thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng bất lợi ở bệnh nhân nhi được báo cáo phổ biến là nôn mửa, sốt, tiêu chảy, viêm niêm mạc, ban đỏ, đau bụng, buồn nôn, tăng huyết áp, ho. Nói chung, bản chất của phản ứng bất lợi ở bệnh nhân nhi là tương tự như quan sát thấy ở người lớn, nhưng tỉ lệ mắc cao hơn ở bệnh nhân nhi.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Định kỳ theo dõi chức năng gan, ngừng thuốc nếu thấy dấu hiệu bất thường và viêm gan.

Báo cáo các phản ứng có hại: Hãy báo cho bác sĩ, dược sĩ nếu người dùng thuốc nhận thấy bất kỳ tác dụng phụ nào, kể cả các tác dụng chưa được liệt kê, hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về

Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (báo cáo ADR online tại địa chỉ <http://baocaoadr.vn>).

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng quá liều:

Chưa có nhiều thông tin về trường hợp quá liều. Một số người bệnh dùng liều trên 1000 mg có các triệu chứng tương tự phản ứng phụ ở liều khuyến dùng.

Xử trí quá liều:

Người bệnh cần được điều trị triệu chứng và hỗ trợ, rửa dạ dày nếu cần thiết. Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Không loại được itraconazol bằng thẩm tách máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: *Chống nấm*

Mã ATC: *J02AC02*

Itraconazol, một dẫn xuất triazol, có phổ kháng nấm rộng.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy itraconazol làm giảm tổng hợp ergosterol trong tế bào vi nấm. Ergosterol là một thành phần thiết yếu của màng tế bào vi nấm. Sự suy giảm tổng hợp này tạo nên hiệu quả kháng nấm.

Đối với itraconazol, điểm thiết lập độ nhạy với thuốc (breakpoint) chỉ được thiết lập cho *Candida* spp. từ các loại nhiễm nấm nông (CLSI M27-A2). Điểm breakpoint theo CLSI như sau: nhạy cảm $\leq 0,125$; nhạy cảm phụ thuộc liều 0,25 - 0,5 và đề kháng $\geq 1\text{mcg/mL}$. Các điểm breakpoint có thể dịch chuyển đã không được thiết lập theo CLSI cho nấm sợi.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng itraconazol ức chế sự phát triển của nhiều loại vi nấm gây bệnh cho người ở nồng độ thông thường $\leq 1\text{mcg/mL}$. Các vi nấm này bao gồm: *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Candida* spp. (bao gồm *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp.), *Aspergillus* spp.; *Histoplasma* spp., gồm *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea* spp.; *Cladosporium* spp.; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffe* và các loại nấm men và vi nấm khác.

Candida krusei, *Candida glabrata* và *Candida guilliermondii* thường là các chủng *Candida* kém nhạy cảm nhất, ở vài thử nghiệm phân lập *in vitro* cho thấy chúng đề kháng không rõ rệt với itraconazol.

Các loại nấm chính không bị ức chế bởi itraconazol là *Zygomycetes* (ví dụ như *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp., và *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. và *Scopulariopsis* spp.

Sự đề kháng azol có vẻ hình thành chậm và thường là kết quả của vài đột biến gen. Các cơ chế được mô tả như là sự biểu hiện quá mức của ERG11 làm mã hóa enzym đích 14 α -demethylase, đột biến điểm trong ERG11 dẫn đến sự giảm ái lực đích và/hoặc sự biểu hiện quá mức của chất vận chuyển dẫn đến tăng bơm ra ngoài. Đề kháng chéo giữa các azol đã được quan sát thấy ở *Candida* spp., mặc dù sự đề kháng của 1 thuốc trong nhóm không nhất thiết có nghĩa là đề kháng với các azol khác. Chúng nấm *Aspergillus fumigatus* đã được báo cáo có đề kháng với itraconazol.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

- *Hấp thu*: sinh khả dụng đường uống của Itraconazol phụ thuộc nhiều vào dạng uống và thức ăn. Itraconazol dưới dạng dung dịch được hấp thu tốt nhất khi đói. Thức ăn làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu của thuốc ở dạng dung dịch. Trong khi đó, itraconazol dưới dạng viên nang được hấp thu tốt và đạt nồng độ tối đa khi uống ngay sau bữa ăn hoặc uống cùng thức ăn, do thức ăn làm giảm tốc độ hấp thu nhưng làm tăng C_{max} và diện tích dưới đường cong (AUC). Khi dùng liều đơn 200 mg itraconazol dưới dạng dung dịch (không có thức ăn), C_{max} đạt được 544 nanogram/ml trong

khoảng 2,2 giờ sau khi uống. Liều đơn 200 mg itraconazol dạng viên uống với thức ăn, C_{max} đạt được trung bình 302 nanogram/ml trong khoảng 4- 5 giờ sau khi uống.

- **Phân bố:** Thuốc liên kết với protein cao tới trên 99%, chủ yếu với albumin. Thuốc hòa tan tốt trong lipid, nồng độ trong các mô cao hơn nhiều trong huyết thanh.
- **Chuyển hóa:** Itraconazol chuyển hóa trong gan thành nhiều chất rồi bài tiết qua mật hoặc nước tiểu. Một trong những chất chuyển hóa là hydroxyitraconazol có tác dụng chống nấm và có nồng độ trong huyết thanh gấp đôi nồng độ của itraconazol ở trạng thái ổn định.
- **Thải trừ:** Khoảng 40% liều được bài xuất ra nước tiểu dưới dạng hợp chất chuyển hóa không có hoạt tính, 3 - 18% liều uống được bài tiết qua phân dưới dạng không đổi. Một lượng nhỏ thải trừ qua lớp sừng và tóc. Thời gian bán thải của itraconazol sau khi uống dạng viên nang và dạng dung dịch tương ứng là 64 giờ và 39,7 giờ, của chất chuyển hóa hydroxyitraconazol tương ứng là 56 giờ và 27,3 giờ. Thẩm tách máu không loại được itraconazol ra khỏi cơ thể.

Các đối tượng đặc biệt:

Suy gan: Itraconazol được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Một nghiên cứu dược động học đã được tiến hành trên 6 người khỏe mạnh và 12 bệnh nhân xơ gan uống liều duy nhất 100mg itraconazol dạng viên nang. Đã thấy C_{max} trung bình giảm đáng kể (47%) có ý nghĩa thống kê và thời gian bán thải tăng hai lần (37 ± 17 giờ so với 16 ± 5 giờ) ở người xơ gan so với người khỏe mạnh. Tuy nhiên, dựa trên AUC, nồng độ trong máu chung của itraconazol là như nhau ở nhóm xơ gan và nhóm khỏe mạnh. Không có dữ liệu về việc dùng itraconazol lâu dài ở nhóm xơ gan.

Suy thận: Có ít dữ liệu về việc sử dụng itraconazol đường uống cho bệnh nhân suy thận. Một nghiên cứu dược động học sử dụng liều duy nhất 200mg itraconazol (4 viên nang 50mg) đã được tiến hành trên 3 nhóm bệnh nhân suy thận (ure huyết: $n=7$; thẩm tách máu: $n=7$ và thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú: $n=5$). Ở nhóm bệnh nhân ure huyết với độ thanh thải creatinin trung bình là $13 \text{ mL/phút} \times 1,73 \text{ m}^2$, nồng độ, dựa trên giá trị AUC, giảm nhẹ so với nhóm bình thường. Nghiên cứu này không khẳng định bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào của thẩm tách máu hay thẩm tách phúc mạc liên tục ngoại trú đối với dược động học của itraconazol (T_{max} , C_{max} và AUC0-8h). Thông tin về nồng độ trong huyết tương theo thời gian cho thấy sự khác biệt lớn giữa các đối tượng ở cả 3 nhóm.

Sau một liều duy nhất đường tĩnh mạch, thời gian bán hủy trung bình của itraconazol ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (định nghĩa trong nghiên cứu này là CrCL 50-79mL/phút), trung bình (định nghĩa trong nghiên cứu này là CrCL 20-49mL/phút) và suy thận nặng (định nghĩa trong nghiên cứu này là CrCL <20mL/phút) là tương tự như ở những người khỏe mạnh (ngưỡng trung bình lần lượt là 42-49 giờ ở những bệnh nhân suy thận và 48 giờ ở người khỏe mạnh). Nồng độ trong máu của itraconazol, dựa trên AUC, giảm ở những bệnh nhân suy thận trung bình khoảng 30% và suy thận nặng khoảng 40% so với những người có chức năng thận bình thường.

Chưa có dữ liệu ở những bệnh nhân suy thận điều trị lâu dài với itraconazol. Lọc thận không có tác động trên thời gian bán hủy hay thành thái itraconazol hoặc hydroxy-itraconazol.

Bệnh nhân nhi: Dữ liệu dược động học khi sử dụng itraconazol trên nhóm bệnh nhân nhi còn hạn chế. Những nghiên cứu dược động học lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên ở độ tuổi từ 5 tháng đến 17 tuổi tiến hành với itraconazol viên nang, dung dịch uống hoặc đường tĩnh mạch. Liều cho mỗi bệnh nhân dùng viên nang và dung dịch uống là từ 1,5 đến 12,5 mg/kg/ngày, 1 hoặc 2 lần/ngày. Dạng dung dịch tĩnh mạch được truyền liều duy nhất 2,5mg/kg hoặc 2,5mg/kg truyền 1 hoặc 2 lần mỗi ngày. Đối với liều hàng ngày giống nhau, liều hai lần/ngày so với liều một lần/ngày cho nồng độ đáy và nồng độ đỉnh tương đương với người lớn dùng một liều hàng ngày. Không thấy có sự phụ thuộc đáng kể vào lứa tuổi đối với AUC và tổng lượng thanh thải toàn cơ thể, trong khi ghi nhận được sự liên hệ mờ nhạt giữa tuổi và thể tích phân bố itraconazol, C_{max} và tốc độ thải trừ giai đoạn cuối. Độ thanh thải biểu kiến và thể tích phân bố của itraconazol đường như liên quan đến trọng lượng cơ thể.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 1 vỉ nhôm – nhôm, vỉ 6 viên nang cứng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30⁰C. Để thuốc ra khỏi tầm nhìn và tầm tay của trẻ em.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Công ty Cổ phần Dược APIMED

- Địa chỉ trụ sở: 263/9 Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, thành phố Hồ Chí Minh.
- Địa chỉ nhà máy: Đường N1, cụm công nghiệp Phú Thạnh - Vĩnh Thanh, xã Vĩnh Thanh, huyện Nhơn Trạch, tỉnh Đồng Nai.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Ngọc Anh