

## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

 Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VIÊN NANG CỨNG

### A.T ITRACONAZOLE 100 mg

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

#### THÀNH PHẦN

**Hoạt chất:** Itraconazole ..... 100 mg

(Dưới dạng Itraconazole pellets 22%)

**Tá dược:** Nang số 0 (xanh - hồng) ..... 1 cái

**DẠNG BÀO CHẾ:** Viên nang cứng

*Mô tả sản phẩm:* Viên nang cứng xanh - hồng, bên trong chứa hạt màu trắng đến vàng nhạt.

#### CHỈ ĐỊNH

Viên nang cứng Itraconazole được chỉ định để điều trị các bệnh sau:

- Nhiễm nấm *Candida* âm đạo - âm hộ.
- Lang ben.
- Bệnh nấm da gây ra bởi các sinh vật nhạy cảm với itraconazole (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*) như nấm da chân, nấm da đùi, nấm da toàn thân, nhiễm nấm ở các vùng sừng hóa cao như nhiễm nấm ở lòng bàn chân và lòng bàn tay.
- Nhiễm nấm *Candida* hầu họng.
- Nấm móng do *Dermatophyte* và/hoặc nấm men.
- Nhiễm nấm *Histoplasma*.
- Các tình trạng nhiễm nấm toàn thân dưới đây, khi mà liệu pháp kháng nấm toàn thân đầu tay không phù hợp hoặc không hiệu quả. Điều này có thể do bệnh lý tiềm ẩn, mầm bệnh không nhạy cảm hoặc do độc tính của thuốc.
  - Điều trị nhiễm nấm toàn thân do *Aspergillus* và *Candida*.
  - Điều trị nhiễm nấm *Cryptococcus* (kể cả viêm màng não do *Cryptococcus*): ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch bị nhiễm *Cryptococcus* và tất cả bệnh nhân nhiễm *Cryptococcus* ở hệ thần kinh trung ương.
  - Điều trị duy trì cho bệnh nhân AIDS bị nhiễm nấm *Penicillium* và *Histoplasma*.
  - Chỉ điều trị duy trì viêm màng não do *Cryptococcus* ở bệnh nhân AIDS khi liệu pháp điều trị tiêu chuẩn được đánh giá là không phù hợp.
- Itraconazole cũng được chỉ định để dự phòng nhiễm nấm ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch bị giảm bạch cầu trung tính nặng khi liệu pháp tiêu chuẩn được đánh giá là không phù hợp.

#### LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

##### Liều dùng

Người lớn

Chỉ định	Liều dùng	Thời gian điều trị
Nhiễm nấm <i>Candida</i> âm đạo - âm hộ	200 mg x 2 lần/ngày	1 ngày
Lang ben	200 mg x 1 lần/ngày	7 ngày
Nấm da toàn thân, nấm da đùi	100 mg x 1 lần/ngày <i>hoặc</i> 200 mg x 1 lần/ngày	15 ngày 7 ngày
Nấm da chân, nấm ở lòng bàn chân và lòng bàn tay	100 mg x 1 lần/ngày	30 ngày
Nhiễm nấm <i>Candida</i> hầu họng	100 mg x 1 lần/ngày Tăng liều lên 200 mg x 1 lần/ngày ở bệnh nhân AIDS hoặc bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính vì nhóm bệnh nhân này bị giảm hấp thu.	15 ngày
Nấm móng (nấm móng chân có/không có nấm móng tay)	200 mg x 1 lần/ngày	3 tháng

Sự thái trừ itraconazole khỏi tổ chức da và móng chậm hơn sự thái trừ khỏi huyết tương. Đối với nhiễm nấm da, âm hộ và hầu họng, đáp ứng lâm sàng và hiệu quả kháng nấm tối ưu đạt được 1 - 4 tuần sau khi kết thúc điều trị và 6 - 9 tháng sau khi kết thúc điều trị đối với nấm móng.

Thời gian điều trị nhiễm nấm toàn thân đối với các chỉ định dưới đây phụ thuộc vào cơ địa và đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân:

Chỉ định	Liều <sup>(1)</sup>	Ghi chú
Nhiễm <i>Aspergillus</i>	200 mg x 1 lần/ngày	Tăng liều lên 200 mg x 2 lần/ngày trong trường hợp xâm lấn hoặc lan tỏa
Nhiễm <i>Candida</i>	100 - 200 mg x 1 lần/ngày	Tăng liều lên 200 mg x 2 lần/ngày trong trường hợp xâm lấn hoặc lan tỏa
Nhiễm nấm <i>Cryptococcus</i> ngoài màng não	200 mg x 1 lần/ngày	
Viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	200 mg x 1 lần/ngày	
Nhiễm <i>Histoplasma</i>	200 mg x 1 lần/ngày <i>đến</i> 200 mg x 2 lần/ngày	
Điều trị duy trì cho bệnh nhân AIDS bị nhiễm nấm <i>Penicillium</i> và <i>Histoplasma</i>	200 mg x 1 lần/ngày <i>hoặc</i> 200 mg x 2 lần/ngày cho đến khi phục hồi miễn dịch	Thời gian điều trị phải dựa trên tình trạng phục hồi miễn dịch.

Điều trị duy trì viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> ở bệnh nhân AIDS.	200 mg x 2 lần/ngày cho đến khi phục hồi miễn dịch	Thời gian điều trị phải dựa trên tình trạng phục hồi miễn dịch.
Dự phòng nhiễm nấm ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch bị giảm bạch cầu trung tính nặng	200 mg x 2 lần/ngày cho đến khi phục hồi miễn dịch	Thời gian điều trị phải dựa trên tình trạng phục hồi miễn dịch. Bắt đầu 1 - 3 ngày trước hoặc khi bắt đầu hóa trị liệu cho đến khi hết giảm bạch cầu trung tính.

(1): *Liều và thời gian điều trị nên điều chỉnh theo đáp ứng lâm sàng*

### Nhóm bệnh nhân đặc biệt

**Trẻ em:** Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng viên nang cứng itraconazole trên trẻ em còn hạn chế. Không khuyến cáo dùng viên nang cứng itraconazole cho trẻ em trừ khi xác định được lợi ích điều trị mang lại vượt trội hơn nguy cơ có thể xảy ra.

**Người cao tuổi:** Dữ liệu lâm sàng khi sử dụng viên nang cứng itraconazole trên người cao tuổi còn hạn chế. Chỉ nên sử dụng viên nang cứng itraconazole trên những bệnh nhân này khi xác định lợi ích điều trị mang lại vượt trội hơn nguy cơ có thể xảy ra. Nói chung, cần cân nhắc khi chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi tương ứng với tần số cao hơn suy giảm chức năng gan, thận, tim và các bệnh đang mắc hoặc các thuốc khác đang sử dụng.

**Suy thận:** Dữ liệu về việc sử dụng itraconazole đường uống cho bệnh nhân suy thận còn hạn chế. Nồng độ itraconazole 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.

**Suy gan:** Dữ liệu về việc sử dụng itraconazole đường uống cho bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Nên thận trọng khi sử dụng thuốc cho những bệnh nhân này.

### Cách dùng

Thuốc dùng đường uống, uống nguyên viên thuốc ngay sau bữa ăn để thuốc được hấp thu tối đa.

### CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với itraconazole hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4. Nồng độ trong huyết tương của những thuốc này tăng lên do dùng chung với itraconazole, có thể làm tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị và cả tác dụng không mong muốn đến mức có thể nguy cơ xảy ra các tình huống nghiêm trọng. Ví dụ: kéo dài khoảng QT và loạn nhịp nhanh trên thất bao gồm xuất hiện xoắn đỉnh, một chứng loạn nhịp tim có khả năng gây tử vong. *Xem chi tiết ở mục Tương tác, tương kỵ của thuốc.*

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 bị nhiễm trùng nặng hoặc có đe dọa đến tính mạng.

Không sử dụng cho phụ nữ mang thai ngoại trừ trường hợp nguy hiểm đến tính mạng.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên sử dụng các biện pháp tránh thai phù hợp. Nên tiếp tục sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả sau khi kết thúc liệu pháp điều trị với itraconazole cho đến kỳ kinh kế tiếp.

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

### ***Quá mẫn chéo***

Có rất ít thông tin liên quan đến quá mẫn chéo giữa itraconazole và các thuốc kháng nấm nhóm azole khác. Cần thận trọng khi sử dụng itraconazole cho những bệnh nhân nhạy cảm với các thuốc azole khác.

### ***Ảnh hưởng trên tim***

Itraconazole cho thấy có hiệu ứng cơ bóp tim âm. Suy tim 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 itraconazole trong ngày tăng.

Không nên dùng itraconazole 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 mức độ nghiêm trọng của chỉ định, 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; 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 theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng suy tim sung huyết trong thời gian điều trị.

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

### ***Ảnh hưởng trên gan***

Rất hiếm trường hợp độc tính gan nghiêm trọng, kể cả suy gan cấp gây tử vong, khi dùng itraconazole. 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 đầu tiên điều trị, kể cả trong tuần đầu tiên điều trị. Nên theo dõi chức năng gan ở những bệnh nhân điều trị với itraconazole. 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 itraconazole 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 itraconazole kéo dài sau khi uống liều duy nhất viên nang cứng itraconazole 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 enzyme gan hoặc bệnh gan tiến triển, hoặc những người đã bị độc tính trên gan do các thuốc khác, không nên dùng itraconazole 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.

#### ***Giảm acid dạ dày***

Sự hấp thu itraconazole sẽ giảm khi acid dạ dày bị giảm. Ở những bệnh nhân bị giảm acid dạ dày, hoặc do bệnh (ví dụ bệnh nhân đang uống thuốc làm giảm acid dịch vị), nên uống viên nang cứng itraconazole với đồ uống có tính acid (như nước giải khát cola). Nên theo dõi tác dụng kháng nấm và tăng liều itraconazole khi thật cần thiết.

#### ***Trẻ em***

Các dữ liệu lâm sàng về việc dùng itraconazole ở trẻ em còn hạn chế. Không khuyến cáo sử dụng itraconazole cho trẻ em 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 itraconazole ở người cao tuổi còn hạn chế. Chỉ nên dùng itraconazole ở những bệnh nhân này khi xác định lợi ích điều trị vượt trội so với 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 itraconazole đường uống cho bệnh nhân suy thận. Nồng độ của itraconazole 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.

#### ***Mất thính lực***

Bệnh nhân sử dụng itraconazole được ghi nhận là có thể bị mất khả năng nghe tạm thời hoặc vĩnh viễn. Một vài báo cáo cho thấy có sử dụng đồng thời quinidine là thuốc bị chống chỉ định dùng chung. Mất thính lực thường hồi phục khi ngừng điều trị, nhưng có thể kéo dài ở một số bệnh nhân.

#### ***Bệnh nhân suy giảm miễn dịch***

Ở một số 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 cứng itraconazole có thể giảm. Sự hấp thu suy giảm ở bệnh nhân AIDS và bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính có thể dẫn đến nồng độ itraconazole trong máu thấp và không có hiệu quả. Liều nên được điều chỉnh dựa trên đáp ứng lâm sàng ở những bệnh nhân này. Theo dõi nồng độ thuốc trong máu có thể cần thiết.

#### ***Bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân đe dọa tính mạng tức thì***

Do đặc tính dược động học, không khuyến cáo sử dụng viên nang cứng itraconazole để điều trị khởi đầu cho những bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân đe dọa tính mạng tức thì.

#### ***Bệnh nhân AIDS***

Ở những bệnh nhân AIDS đã được điều trị nhiễm nấm toàn thân bằng viên nang cứng itraconazole và những bệnh nhân có nguy cơ tái phát, bác sĩ nên cân nhắc sự cần thiết của việc điều trị duy trì.

### **Bệnh lý thần kinh**

Nếu xuất hiện bệnh lý thần kinh do viên nang cứng itraconazole, nên ngừng điều trị.

### **Đề kháng chéo**

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

### **Tiềm năng tương tác thuốc**

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

## **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### **Phụ nữ có thai**

Không được dùng viên nang cứng itraconazole cho phụ nữ mang thai ngoại trừ những trường hợp đe dọa tính mạng đã được cân nhắc lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ có thể có hại cho thai nhi.

Trong các nghiên cứu trên động vật, itraconazole cho thấy độc tính đối với sinh sản.

Các thông tin về sử dụng viên nang cứng itraconazole ở phụ nữ có thai còn hạn chế. Đã có báo cáo dị tật bẩm sinh sau khi đưa thuốc ra thị trường, bao gồm những dị tật về xương, đường sinh dục tiết niệu, tim mạch, nhãn khoa cũng như các dị tật về nhiễm sắc thể và đa dị tật. Chưa xác định được mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng viên nang cứng itraconazole.

Dữ liệu dịch tễ học về việc sử dụng itraconazole trong 3 tháng đầu thai kỳ ở hầu hết bệnh nhân điều trị nhiễm nấm *Candida* âm đạo - âm hộ trong thời gian ngắn đã không cho thấy sự gia tăng nguy cơ về những dị tật so với nhóm chứng, không có trường hợp quái thai nào.

### **Phụ nữ cho con bú**

Chỉ một lượng rất nhỏ itraconazole được tiết vào sữa mẹ. Vì vậy, nên cân nhắc lợi ích khi điều trị bằng itraconazole so với những rủi ro khi cho con bú. Trong trường hợp nghi ngờ, bệnh nhân không nên cho con bú.

### **Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ**

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên sử dụng các biện pháp tránh thai phù hợp. Nên tiếp tục sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả sau khi kết thúc liệu pháp điều trị với itraconazole cho đến kỳ kinh kế tiếp.

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

Không thực hiện nghiên cứu về ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe và vận hành máy móc, khả năng phản ứng không mong muốn như chóng mặt, rối loạn thị giác và mất thính lực có thể xảy ra trong một số trường hợp nên phải lưu ý.

## **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

Itraconazole được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4. Các chất khác có chung đường chuyển hóa hoặc làm thay đổi hoạt tính của CYP3A4 có thể ảnh hưởng đến dược động học của itraconazole. Tương tự, itraconazole có thể thay đổi dược động học của các chất khác có chung con đường chuyển hóa. Itraconazole 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 itraconazole trong huyết tương**

Những thuốc làm giảm độ acid dạ dày (ví dụ như thuốc trung hòa acid như nhôm hydroxyd, hoặc thuốc ức chế tiết acid dịch vị như thuốc đối kháng thụ thể H<sub>2</sub> và thuốc ức chế bơm proton) làm giảm sự hấp thu itraconazole từ viên nang cứng itraconazole. Khuyến cáo nên thận trọng khi dùng đồng thời những thuốc dưới đây với viên nang cứng itraconazole:

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

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

- *Kháng sinh*: isoniazid, rifabutin, rifampicin.
- *Chống co giật*: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin.
- *Kháng virus*: efavirenz, nevirapine.

Vì vậy, không nên dùng kết hợp các thuốc gây cảm ứng mạnh enzyme CYP3A4 với itraconazole. Nên tránh sử dụng những thuốc này trước 2 tuần hoặc trong khi đang điều trị với itraconazole trừ khi lợi vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra. Khi dùng kết hợp, nên theo dõi tác dụng kháng nấm và tăng liều itraconazole khi thật cần thiết.

#### **Các thuốc có thể làm tăng nồng độ itraconazole trong huyết tương**

Các chất ức chế mạnh CYP3A4 có thể làm tăng sinh khả dụng của itraconazole. Ví dụ như:

- *Kháng sinh*: ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin.
- *Kháng virus*: darunavir dùng cùng ritonavir, fosamprenavir dùng cùng ritonavir, indinavir, ritonavir.

Khuyến cáo nên thận trọng khi dùng phối hợp những thuốc này với itraconazole. Những bệnh nhân sử dụng đồng thời itraconazole 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 itraconazole, và giảm liều itraconazole khi cần thiết. Khi thích hợp, nên đo nồng độ itraconazole trong huyết tương.

#### **Các thuốc có thể bị tăng nồng độ trong huyết tương do itraconazole**

Itraconazole và chất chuyển hóa chính của nó, hydroxy-itraconazole, 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 làm tăng nồng độ trong huyết tương của những thuốc này và/hoặc các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó khi chúng được dùng đồng thời với itraconazole. Nồng độ cao trong huyết tương có thể làm tăng hoặc kéo dài tác dụng điều trị và tác dụng không mong muốn của các thuốc này. Những thuốc chuyển hóa bởi CYP3A4 được biết là kéo dài khoảng QT có thể bị chống chỉ định dùng đồng thời với itraconazole vì khi kết hợp có thể dẫn đến loạn nhịp nhanh trên thất bao gồm xuất hiện xoắn đỉnh, một chứng

loạn nhịp tim có khả năng gây tử vong. Khi ngừng điều trị, nồng độ itraconazole trong huyết tương giảm xuống nồng độ gần như không thể phát hiện được trong vòng 7 đến 14 ngày, phụ thuộc vào liều lượng 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 sự chuyển hóa bị ảnh hưởng bởi itraconazole.

Các loại thuốc tương tác được phân loại như sau:

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

- “Không khuyến cáo”: Nên tránh sử dụng thuốc trong thời gian điều trị và đến hai tuần sau khi ngừng điều trị với itraconazole, trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ của các tác dụng không mong muốn. 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 không mong muốn của các loại thuốc tương tác, và liều dùng của thuốc nên được giảm hoặc ngừng khi cần thiết. Cần đo nồng độ thuốc trong huyết tương nếu cần.

- “Sử dụng thận trọng”: Theo dõi cẩn thận khi thuốc được dùng chung với itraconazole. Khi dùng chung, khuyến cáo rằng các bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu hoặc triệu chứng của tăng hoặc kéo dài tác dụng không mong muốn của các loại thuốc tương tác, và được giảm liều khi cần thiết. Cần định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương nếu cần.

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

<b>Nhóm thuốc</b>	<b>Chống chỉ định</b>	<b>Không khuyến cáo</b>	<b>Sử dụng cẩn thận</b>
<i>Chẹn alpha</i>		tamsulosin	
<i>Giảm đau</i>	levacetylmethadol (levomethadyl), methadone	fentanyl	alfentanil, buprenorphine IV và ngậm dưới lưỡi, oxycodone
<i>Thuốc chống loạn nhịp</i>	disopyramide, dofetilide, dronedarone, quinidine		digoxin
<i>Kháng sinh</i>		rifabutin <sup>(a)</sup>	
<i>Thuốc chống đông và chống kết tập tiểu cầu</i>		rivaroxaban	coumarin, cilostazol, dabigatran
<i>Chống co giật</i>		carbamazepine <sup>(a)</sup>	
<i>Điều trị tiểu đường</i>			repaglinide, saxagliptin
<i>Tẩy giun và chống đơn bào</i>	halofantrine		praziquantel
<i>Kháng histamin</i>	astemizole, mizolastine, terfenadine		ebastine

<i>Thuốc điều trị đau nửa đầu</i>	Ergot alkaloid, như dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine, methylergometrine (methylergonovine)		eletriptan
<i>Thuốc điều trị ung thư</i>	irinotecan	dasatinib, nilotinib, trabectedin	bortezomib, busulphan, docetaxel, erlotinib, ixabepilone, lapatinib, trimetrexate, vinca alkaloid
<i>Chống loạn thần, thuốc giải lo âu và thuốc ngủ</i>	lurasidone, midazolam uống, pimozide, sertindole, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspirone, haloperidol, midazolam IV, perospirone, quetiapine, ramelteon, risperidone
<i>Kháng virus</i>			maraviroc, indinavir <sup>(b)</sup> , ritonavir <sup>(b)</sup> , saquinavir
<i>Chẹn beta</i>			nadolol
<i>Chẹn kênh calci</i>	bepidil, felodipine, lercanidipine, nisoldipine		các dihydropyridine khác, verapamil
<i>Thuốc tim mạch, các thuốc khác</i>	ivabradine, ranolazine	aliskiren	
<i>Thuốc lợi tiểu</i>	eplerenone		busulphan,
<i>Thuốc tiêu hóa</i>	cisapride		aprepitant, domperidone
<i>Thuốc ức chế miễn dịch</i>		everolimus	budesonide, ciclesonide, ciclosporin, dexamethasone, fluticasone, methylprednisolone,

			rapamycin (còn được gọi là sirolimus), tacrolimus, temsirolimus
<i>Thuốc điều hòa lipid</i>	lovastatin, simvastatin		atorvastatin
<i>Thuốc hô hấp</i>		salmeterol	
<i>SSRIs, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống trầm cảm liên quan</i>			reboxetine
<i>Thuốc tiết niệu</i>		varденаfil	Fesoterodine, imidafenacin, sildenafil, solifenacin, tadalafil, tolterodine
<i>Thuốc khác</i>	colchicine, ở những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.	colchicine	alitretinoin (dạng uống), cinacalcet, mozavaptan, tolvaptan
(a) Xem danh sách <i>Các thuốc có thể làm giảm nồng độ itraconazole trong huyết tương</i>			
(b) Xem danh sách <i>Các thuốc có thể làm tăng nồng độ itraconazole trong huyết tương</i>			

**Các thuốc có thể bị giảm nồng độ trong huyết tương do itraconazole**

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

**Bệnh nhân trẻ em**

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

**TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo với các tần suất tương ứng: *Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 ≤ ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000).*

<b>Tác dụng không mong muốn của thuốc</b>	
<b>Nhiễm trùng và nhiễm độc</b>	
<i>Ít gặp</i>	Viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm mũi
<b>Rối loạn hệ máu và bạch huyết</b>	
<i>Hiếm gặp</i>	Giảm bạch cầu
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>	
<i>Ít gặp</i>	Quá mẫn (*)

0305  
CƠ  
CƠ  
DƯỢC  
AN  
V.8-T

<i>Hiếm gặp</i>	Bệnh huyết thanh, phù mạch, phản ứng phản vệ
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
<i>Hiếm gặp</i>	Tăng triglycerid máu
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
<i>Thường gặp</i>	Đau đầu
<i>Hiếm gặp</i>	Gây mê, dị cảm, rối loạn cảm xúc
<b>Rối loạn mắt</b>	
<i>Hiếm gặp</i>	Rối loạn thị giác (bao gồm nhìn đôi và nhìn mờ)
<b>Rối loạn mê đạo và tai</b>	
<i>Hiếm gặp</i>	Mất thính lực tạm thời hoặc vĩnh viễn (*), ù tai
<b>Rối loạn tim</b>	
<i>Hiếm gặp</i>	Suy tim sung huyết (*)
<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>	
<i>Hiếm gặp</i>	Khó thở
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
<i>Thường gặp</i>	Đau bụng, buồn nôn
<i>Ít gặp</i>	Tiêu chảy, nôn mửa, táo bón, khó tiêu, đầy hơi
<i>Hiếm gặp</i>	Viêm tụy
<b>Rối loạn gan mật</b>	
<i>Ít gặp</i>	Chức năng gan bất thường
<i>Hiếm gặp</i>	Nhiễm độc gan nghiêm trọng (bao gồm một số trường hợp suy gan cấp tính gây tử vong) (*), tăng bilirubin máu
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
<i>Ít gặp</i>	Mày đay, phát ban, ngứa
<i>Hiếm gặp</i>	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, hồng ban đa dạng, viêm da tróc vảy, viêm mạch hủi bạch cầu, rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
<i>Hiếm gặp</i>	Tiểu không kiểm soát
<b>Hệ thống sinh sản và rối loạn vú</b>	
<i>Ít gặp</i>	Rối loạn kinh nguyệt
<i>Hiếm gặp</i>	Rối loạn cương dương
<b>Các rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc</b>	
<i>Hiếm gặp</i>	Phù nề
<b>Cận lâm sàng</b>	
<i>Hiếm gặp</i>	Tăng creatine phosphokinase máu

(\* Xem Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc

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

### QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

**Quá liều:** Nói chung, những biến cố bất lợi được báo cáo khi quá liều phù hợp với những tác dụng không mong muốn được báo cáo khi sử dụng itraconazole.

**Cách xử trí:** Trong trường hợp quá liều nên áp dụng các biện pháp hỗ trợ. Có thể sử dụng than hoạt nếu như thấy thích hợp.

Không thể loại bỏ itraconazole bằng thẩm tách máu. Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

### CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

#### Dược lực học

**Nhóm dược lý:** Thuốc kháng nấm dùng đường toàn thân, dẫn xuất triazole.

**Mã ATC:** J02AC02

Itraconazole một dẫn xuất triazole, có phổ kháng nấm rộng.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy itraconazole 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 itraconazole, 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  $\geq 1$  mcg/mL. Các điểm breakpoint có thể diễn dịch đã không được thiết lập theo CLSI cho nấm sợi.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy rằng itraconazole ức chế sự phát triển của nhiều loại vi nấm gây bệnh cho người ở nồng độ thông thường  $\leq 1$  mcg/mL. Các vi nấm này bao gồm:

Dermatophytes (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*); nấm men (*Candida* spp., bao gồm *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* và *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia* spp., *Trichosporon* spp., *Geotrichum* spp.), *Aspergillus* spp.; *Histoplasma* spp., bao gồm *H. capsulatum*; *Paracoccidioides brasiliensis*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea* spp.; *Cladosporium* spp.; *Blastomyces dermatitidis*; *Coccidioides immitis*; *Pseudallescheria boydii*; *Penicillium marneffei*; và các loại nấm men và vi nấm khác.

*Candida krusei*, *Candida glabrata* và *Candida tropicalis* thường là các chủng *Candida* kém nhạy cảm nhất, ở vài thử nghiệm *in vitro* với một số chủng phân lập cho thấy khả năng kháng itraconazole rõ ràng.

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

Sự đề khángazole có vẻ hình thành chậm và thường là kết quả của đột biến gen. Các cơ chế được mô tả như là sự biểu hiện quá mức của ERG11 làm mã hóa enzyme đích 14 $\alpha$ -demethylase, đột biến điểm trong ERG11 dẫn đến sự giảm ái lực đích và/hoặc sự vận chuyển quá mức của chất vận chuyển dẫn đến tăng bơm ra ngoài. Đề kháng chéo giữa cácazole 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 azole khác. Chủng nấm *Aspergillus fumigatus* đã được báo cáo có đề kháng với itraconazole.

### **Dược động học:**

#### *Đặc tính dược động học tổng quát*

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của itraconazole đạt được trong khoảng 2 đến 5 giờ sau khi uống thuốc. Do đặc tính động học không tuyến tính, itraconazole tích lũy trong huyết tương khi sử dụng đa liều. Nhìn chung, nồng độ trong trạng thái hằng định đạt được trong khoảng 15 ngày, với các giá trị  $C_{max}$  0,5 mcg/mL, 1,1 mcg/mL và 2,0 mcg/mL tương ứng với sau khi uống liều 100 mg x 1 lần/ngày, 200 mg x 1 lần/ngày và 200 mg x 2 lần/ngày. Thời gian bán thải cuối của itraconazole thường trong khoảng 16 đến 28 giờ sau khi sử dụng liều duy nhất và tăng lên 34 đến 42 giờ sau khi sử dụng liều lặp lại. Ngay khi ngừng điều trị, nồng độ itraconazole trong huyết tương giảm xuống đến nồng độ hầu như không phát hiện được trong 7 đến 14 ngày, tùy thuộc vào liều và thời gian điều trị. Tổng độ thanh thải trung bình trong huyết tương của itraconazole sau khi dùng đường tĩnh mạch là 278 mL/phút. Độ thanh thải của itraconazole giảm ở liều cao hơn vì chuyển hóa ở gan có thể bị bão hòa.

#### *Hấp thu*

Itraconazole được hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc không biến đổi đạt được trong vòng 2 đến 5 giờ sau uống 1 viên nang cứng. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của itraconazole khoảng 55%, sinh khả dụng đường uống đạt tối đa khi viên nang cứng được uống ngay sau khi ăn no.

Sự hấp thu của viên nang cứng itraconazole giảm ở những bệnh nhân giảm acid dạ dày, như những bệnh nhân uống những thuốc đã biết ức chế tiết acid dịch vị (như thuốc đối kháng thụ thể  $H_2$ , thuốc ức chế bơm proton) hoặc những bệnh nhân thiếu acid dịch vị do một số bệnh nhất định. Hấp thu của itraconazole trong điều kiện nhịn ăn ở những bệnh nhân này tăng lên khi uống viên nang cứng itraconazole cùng với đồ uống có tính acid (như nước uống giải khát cola). Khi uống viên nang cứng itraconazole với liều đơn 200 mg lúc đói với nước giải khát cola sau khi điều trị bằng ranitidine, một chất đối kháng thụ thể  $H_2$ , sự hấp thu của itraconazole tương đương khi uống một mình viên nang cứng itraconazole.

Nồng độ itraconazole trong máu là thấp đối với dạng viên nang cứng so với dạng dung dịch uống khi dùng cùng một mức liều.

#### *Phân bố*

Hầu hết itraconazole kết hợp với protein huyết tương (99,8%), chủ yếu là với albumin (99,6% đối với chất chuyển hóa hydroxy). Nó cũng có ái lực mạnh với lipid. Chỉ 0,2% itraconazole trong huyết tương tồn tại dưới dạng thuốc tự do. Itraconazole được phân bố khắp toàn bộ cơ thể (> 700 L), cho thấy khả năng phân bố rộng rãi đến các mô. Nồng độ ở phổi, thận, gan, xương, dạ dày, lách và cơ cao gấp 2 đến 3 lần nồng độ ở huyết tương, và gấp 4 lần phân bố ở mô, sừng, đặc biệt ở da. Nồng độ trong dịch não tủy thấp hơn nhiều so với trong huyết tương nhưng đã được chứng minh có hiệu quả chống nhiễm khuẩn ở dịch não tủy.

#### *Chuyển hóa*

Itraconazole được chuyển hóa mạnh mẽ ở gan thành nhiều chất chuyển hóa. Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy CYP3A4 là enzyme chuyển hóa chính có liên quan đến sự chuyển hóa của itraconazole. Chất chuyển hóa chính là hydroxy-itraconazole có hoạt tính kháng nấm *in*



*vitro* tương đương itraconazole; nồng độ đáy của chất chuyển hóa này trong huyết tương gấp 2 lần itraconazole.

#### *Thải trừ*

Itraconazole được thải trừ chủ yếu dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính trong nước tiểu (35%) và phân (54%) trong vòng 1 tuần sau khi uống 1 liều dung dịch uống. Sự thải trừ qua thận của itraconazole và chất chuyển hóa có hoạt tính hydroxy-itraconazole thấp hơn 1% so với dòng đường tĩnh mạch. Dựa trên một liều thuốc đánh dấu phóng xạ đường uống, sự thải trừ qua phân của thuốc không chuyển hóa khoảng 3% đến 18% liều dùng.

#### Nhóm bệnh nhân đặc biệt

##### *Suy gan*

Itraconazole 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 itraconazole 100 mg dạng viên nang cứng. Đã thấy  $C_{max}$  trung bình giảm đáng kể (47%) có ý nghĩa thống kê và thời gian bán thải tăng hai lần ( $37 \pm 17$  so với  $16 \pm 5$  giờ) ở những người xơ gan so với những người khỏe mạnh. Tuy nhiên, dựa trên AUC, nồng độ trong máu chung của itraconazole là như nhau ở nhóm xơ gan so với nhóm khỏe mạnh.

Không có dữ liệu về việc dùng itraconazole lâu dài ở nhóm xơ gan.

##### *Suy thận*

Có ít dữ liệu việc sử dụng itraconazole đường uống ở bệnh nhân suy thận. Một nghiên cứu dược động học sử dụng liều duy nhất itraconazole 200 mg (4 viên nang cứng 50 mg) được tiến hành trên 3 nhóm bệnh nhân suy thận (urê huyết:  $n=7$ ; thẩm tách máu:  $n=7$ ; và thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú:  $n=5$ ). Ở nhóm bệnh nhân urê huyết với độ thanh thải creatinine trung bình là  $13 \text{ mL/phút} \times 1,73 \text{ m}^2$ , nồng độ, dựa trên AUC, giảm nhẹ so với nhóm bình thường. Nghiên cứu này không khẳng định được 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 itraconazole ( $T_{max}$ ,  $C_{max}$  và  $AUC_{0-8h}$ ). Thông tin về nồng độ huyết tương theo thời gian cho thấy sự khác biệt rộng rãi giữa các đối tượng ở cả 3 nhóm.

Sau một liều duy nhất tiêm tĩnh mạch, thời gian bán thải cuối cùng trung bình của itraconazole ở những bệnh nhân suy thận nhẹ (định nghĩa trong nghiên cứu này là  $CrCl 50 - 79 \text{ mL/phút}$ ), trung bình (định nghĩa trong nghiên cứu này là  $CrCl 20 - 49 \text{ mL/phút}$ ), và suy thận nặng (định nghĩa trong nghiên cứu này là  $CrCl < 20 \text{ mL/phút}$ ) là tương tự như ở người khỏe mạnh, ngưỡng trung bình lần lượt là 42 - 49 giờ ở bệnh nhân suy thận và 48 giờ ở người khỏe mạnh). Nồng độ trong máu của itraconazole, 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 itraconazole. Lọc thận không ảnh hưởng đến thời gian bán thải hay độ thanh thải của itraconazole hoặc hydroxy-itraconazole.

##### *Trẻ em*

Dữ liệu dược động học khi sử dụng itraconazole trên nhóm bệnh nhân còn hạn chế. Những nghiên cứu dược động học lâm sàng ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 5 tháng đến 17 tuổi được tiến hành với itraconazole viên nang cứng, dung dịch uống hoặc đường tĩnh mạch. Liều cho mỗi bệnh nhân dùng viên nang cứng dao động từ 1,5 đến 12,5 mg/kg/ngày, dùng một lần mỗi

ngày hoặc hai lần mỗi ngày. Đối với liều hàng ngày giống nhau, liều hai lần/ngày so với liều một lần/ngày cho nồng độ đỉnh và nồng độ đáy 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 itraconazole,  $C_{max}$  và tốc độ thải trừ giai đoạn cuối. Độ thanh thải biểu kiến và thể tích phân bố của itraconazole dường như liên quan đến trọng lượng cơ thể.

#### QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ, 3 vỉ, 5 vỉ, 10 vỉ x 10 viên

Hộp 1 chai 30 viên, 60 viên, 100 viên.

**BẢO QUẢN:** Nơi khô ráo, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

**HẠN DÙNG:** 30 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN:** TCCS.

Sản xuất tại nhà máy:

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AN THIÊN**

Lô C16, Đường Số 9, KCN Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh

TP. Hồ Chí Minh, ngày 11 tháng 08 năm 2021



ThS. DS. Nguyễn Trung Hiếu