

SPORAL®

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

THÀNH PHẦN

SPORAL là một chất chống nấm tổng hợp phổ rộng dưới dạng viên nang với nắp nang màu xanh đục và thân nang màu hồng trong suốt. Mỗi viên nang chứa 100 mg itraconazol dạng vi hạt dùng đường uống.
Tà được: Các hạt đường hình cầu 25-30 mesh, hypromellose 2910 5 mPa.s, macrogol 20000, methylen clorid, còn đã được khử.
Vỏ viên nang chứa dioxyd titan, natri indigotindisulphonat, natri erythrosin và gelatin.

CHỈ ĐỊNH

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

- Phụ khoa:
 - Nhiễm Candida âm đạo - âm hộ.
- Ngoài da/nhiễm nấm/nhân khoa:
 - Nhiễm nấm ngoài da
 - Lang ben
 - Nhiễm Candida ở miệng
 - Viêm giác mạc mắt do nấm
 - Nấm móng do Dermatophyte và/hoặc nấm men.
 - Nấm toàn thân:
 - Nhiễm nấm toàn thân do Aspergillus và Candida;
 - Nhiễm nấm Cryptococcus (tả 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, chỉ sử dụng SPORAL khi liệu pháp ban đầu tỏ ra không phù hợp hoặc được chứng minh không hiệu quả;
 - Nhiễm nấm Histoplasma;
 - Nhiễm nấm Blastomycetes;
 - Nhiễm nấm Sporothrix;
 - Nhiễm nấm Paracoccidioides;
 - Các nhiễm nấm toàn thân hoặc nhiễm nấm vùng nhiệt đới hiếm gặp khác.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Uống viên nang SPORAL ngay sau khi ăn no để đạt sự hấp thu tối đa.
Phải nuốt cả viên nang.

Phụ khoa		
Chỉ định	Liều	Thời gian điều trị
Nhiễm Candida âm đạo - âm hộ	200 mg, 2 lần/ngày hoặc 200 mg, 1 lần/ngày	1 ngày hoặc 3 ngày

Ngoài da/nhiễm nấm/nhân khoa		
Chỉ định	Liều	Thời gian điều trị
Nhiễm nấm ngoài da	200 mg, 1 lần/ngày hoặc 100 mg, 1 lần/ngày	7 ngày hoặc 15 ngày
Các vùng sùng hóa cao như nhiễm nấm ở lòng bàn chân và lòng bàn tay	200 mg, 2 lần/ngày hoặc 100 mg, 1 lần/ngày	7 ngày hoặc 30 ngày
Lang ben	200 mg, 1 lần/ngày	7 ngày
Nhiễm Candida ở miệng	100 mg, 1 lần/ngày	15 ngày
Ở một số bệnh nhân suy giảm miễn dịch (như giảm bạch cầu trung tính, bệnh nhân AIDS hoặc bệnh nhân ghép tạng), sinh khả dụng đường uống của itraconazol từ viên nang SPORAL có thể bị giảm. Vì vậy cần tăng gấp đôi liều dùng.		
Viêm giác mạc mắt do nấm	200 mg, 1 lần/ngày	21 ngày Nên điều chỉnh thời gian điều trị theo đáp ứng lâm sàng.

Nấm móng do dermatophyte và/hoặc nấm men									
Nấm móng	Liều và thời gian điều trị								
Điều trị cách quãng	Mỗi đợt điều trị là 2 viên nang (200 mg), 2 lần/ngày trong một tuần. Dùng 2 đợt điều trị cho nhiễm nấm móng tay, và 3 đợt điều trị cho nhiễm nấm móng chân. Các đợt điều trị luân cách nhau 3 tuần không dùng thuốc. Đáp ứng lâm sàng sẽ được thấy rõ khi móng phát triển trở lại sau khi ngừng điều trị.								
Vị trí nấm móng	Tuần 1	Tuần 2	Tuần 3	Tuần 4	Tuần 5	Tuần 6	Tuần 7	Tuần 8	Tuần 9
Nấm móng chân có hoặc không có nấm móng tay	Đợt 1	Những tuần không dùng itraconazol			Đợt 2	Những tuần không dùng itraconazol			Đợt 3
Chỉ nấm móng tay	Đợt 1	Những tuần không dùng itraconazol			Đợt 2				
Nấm móng	Liều				Thời gian điều trị				
Điều trị liên tục	200 mg, 1 lần/ngày				3 tháng				
Nấm móng chân có hoặc không có nấm móng tay									

Sự thải trừ itraconazol khỏi tổ chức da và móng chậm hơn sự thải trừ khỏi huyết tương. Đáp ứng tối ưu về lâm sàng và vi nấm đạt được 2 đến 4 tuần sau khi kết thúc điều trị nấm da và 6 đến 9 tháng sau khi kết thúc điều trị nấm móng.

Nấm toàn thân			
Chỉ định	Liều	Thời gian điều trị trung bình ⁽¹⁾	Ghi chú
Nhiễm Aspergillus	200 mg, 1 lần/ngày	2-5 tháng	Tăng liều lên 200 mg, 2 lần mỗi ngày trong trường hợp xâm lấn hoặc lan tỏa.
Nhiễm Candida	100-200 mg, 1 lần/ngày	3 tuần - 7 tháng	Tăng liều lên 200 mg, 2 lần mỗi ngày, trong trường hợp xâm lấn hoặc lan tỏa.
Nhiễm nấm Cryptococcus ngoài màng não	200 mg, 1 lần/ngày	2 tháng - 1 năm	
Viêm màng não do Cryptococcus	200 mg, 2 lần/ngày	2 tháng - 1 năm	Điều trị duy trì: Xem Cảnh báo và Thận trọng.
Nhiễm Histoplasma	200 mg, 1-2 lần/ngày	8 tháng	
Nhiễm Blastomycetes	100 mg, 1 lần/ngày-200 mg, 2 lần/ngày	6 tháng	
Nhiễm Sporothrix ở da và hạch bạch huyết da	100 mg, 1 lần/ngày	3 tháng	
Nhiễm Paracoccidioides brasiliensis	100 mg, 1 lần/ngày	6 tháng	Chưa có dữ liệu về hiệu quả của viên nang SPORAL với liều này trong điều trị nhiễm Paracoccidioides brasiliensis ở bệnh nhân AIDS
Nhiễm Dematiaceae	100 - 200 mg, 1 lần/ngày	6 tháng	

⁽¹⁾: Nên điều chỉnh thời gian điều trị theo đáp ứng lâm sàng.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng viên nang SPORAL trong nhi khoa còn hạn chế. Không nên dùng viên nang SPORAL cho bệnh nhân nhi trừ khi các định lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ có thể xảy ra (Xem Cảnh báo và Thận trọng).

Người cao tuổi

Dữ liệu lâm sàng khi sử dụng viên nang SPORAL trên người cao tuổi còn hạn chế. Chỉ nên sử dụng viên nang SPORAL trên những bệnh nhân này khi các định lợi ích điều trị vượt trội 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 (Xem Cảnh báo và Thận trọng).

Suy gan

Dữ liệu về việc sử dụng itraconazol đường uống cho bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Nên thận trọng khi sử dụng thuốc cho những bệnh nhân này (Xem Đặc tính dược động học - Nhóm bệnh nhân đặc biệt, Suy gan).

Suy thận

Dữ liệu về việc sử dụng itraconazol đường uống cho bệnh nhân suy thận còn hạn chế. Nồng độ 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 cần nhắc điều chỉnh liều.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Không dùng viên nang SPORAL 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 SPORAL (xem Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác):
 - Chống chỉ định dùng viên nang SPORAL cùng với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 mà có thể gây kéo dài khoảng QT ví dụ: astemizol, cisaprid, dofetilid, levocetylmethadol (levomethadyl), mizolastin, pimozid, quindin, 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 (methylegonovin).
 - Nisoldipin
- Đổi với các thuốc chống chỉ định khác, xin xem thêm ở phần Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác.
- Viên nang SPORAL 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 cơ tiến triển nặng hoặc bị nhiễm khuẩn nặng. Xem Cảnh báo và Thận trọng.
- Viên nang SPORAL chống chỉ định cho phụ nữ có thai (ngoại trừ những trường hợp đặc biệt) (Xem Phụ nữ có thai, Cho con bú và Khả năng sinh sản).
- Phụ nữ có khả năng mang thai đang dùng SPORAL nên thận trọng giữa thai. Nên tiếp tục sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả sau khi kết thúc điều trị với SPORAL cho tới kỳ kinh kế tiếp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Ảnh hưởng trên tim

Trong một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh sử dụng SPORANOX IV, đã thấy có giảm phản suất tổng máu thất trái thông qua không có triệu chứng và hồi phục trước lần truyền liều tiếp theo. Mối liên quan lâm sàng của những ảnh hưởng này với dạng bào chế dùng đường uống chưa được biết đến.

Itraconazol có thay có hiệu ứng cơ bóp cơ tim âm và SPORAL 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 SPORAL 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 phủ 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 SPORAL 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).

Tiềm năng tương tác thuốc

Dùng đồng thời một số thuốc chuyển 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 với các thuốc khác và các loại tương tác khác*.

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 SPORAL 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 SPORAL, 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 với các thuốc khác và các loại tương tác khác* - Các thuốc có thể bị 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.

Khả năng thay thế lẫn nhau

Không khuyến cáo sử dụng thay thế giữa viên nang SPORAL và dung dịch uống SPORANOX. Do nồng độ thuốc là cao hơn khi dùng dạng dung dịch so với dạng viên nang với cùng liều dùng.

Ảnh hưởng trên gan

Rất hiếm trường hợp độc tính gan nghiêm trọng, kể cả suy gan cấp gây tử vong, khi dùng SPORAL. 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 SPORAL. Hướng dẫn cho bệnh nhân báo cáo ngay cho bác sĩ các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý viêm gan như buồn nôn, 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 cân 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 SPORAL 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 *Độc tính được động học - Nhóm bệnh nhân đặc biệt. Suy gan*).

Giảm acid dạ dày

Sự hấp thu itraconazol từ viên nang SPORAL 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 SPORAL 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 với các thuốc khác và các loại tương tác khác* - Các thuốc có thể làm giảm nồng độ itraconazol trong huyết tương và Độc tính được động học - Hấp thu).

Trẻ em

Các dữ liệu lâm sàng về việc dùng viên nang SPORAL ở bệnh nhi còn hạn chế. Không khuyến cáo sử dụng viên nang SPORAL 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 SPORAL ở người cao tuổi còn hạn chế. Chỉ nên dùng SPORAL 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 cần 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 SPORAL có thể giảm.

Bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân đe dọa tính mạng

Do đặc tính được động học (xem *Độc tính được động học*), không khuyến cáo sử dụng viên nang SPORAL 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*, *Blastomycosis*, *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, tính 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 2,5 mg/kg, 2 lần mỗi ngày. Nồng độ ở trạng thái ổn định > 250 ng/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 SPORAL, nên cân nhắc chuyển qua liều pháp điều trị thay thế khác.

Thông tin về một vài thành phần của SPORAL

Viên nang SPORAL 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.

Nếu bạn được bác sĩ cho biết mình không dung nạp được một vài loại đường, hãy liên hệ với bác sĩ trước khi dùng thuốc.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

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 được động học của itraconazol. Tương tự, itraconazol có thể thay đổi được 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 itraconazole 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 SPORAL.
- 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 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;
 - 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*), ritonavir (xem *Các thuốc có thể bị tăng nồng độ trong huyết tương do itraconazol*), ritonavir 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 giảm 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 hoá của những thuốc được chuyển hoá bởi CYP3A4 và có thể ngăn chặn 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 giảm 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:

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC

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 được động học của itraconazol. Tương tự, itraconazol có thể thay đổi được 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 itraconazole 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 SPORAL.
- 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;
- 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 giảm 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 hoá của những thuốc được chuyển hoá 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 giảm 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:

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 sufentanil
Chống loạn nhịp	disopyramid, dofetilid, dronedaron, quinidin		digoxin
Kháng sinh	telithromycin ở những bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy gan nặng	rifabutin ^a	telithromycin
Thuốc chống đông và chống kết tập tiểu cầu	ticagrelor	apixaban, 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		bilastin, ebastin
Thuốc điều trị đau nửa đầu	ergot alkaloid như dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, methylelrgometrin (methylelrgonovin)		eletriptan
Thuốc điều trị ung thư	irinotecan	axitinib, dabrafenib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib, trabectedin	bortezomib, busulphan, docetaxel, erlotinib, gefitinib, imatinib, ixabepilone, lapatinib, ponatanib, trimetrexat, vinca alkaloid
Chống loạn thần, thuốc an thần và thuốc ngủ	lurasidon, midazolam uống, pimizol, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam IV, perospiron, quetiapin, ramelteon, risperidon
Kháng virus		simeprevir	maraviroc, indinavir ^b , ritonavir ^b , saquinavir
Chẹn beta			nadolol
Chẹn kênh calci	bepidil, felodipin, lercanidipin, nisoldipin		các dihydropyridin khác, verapamil
Thuốc tim mạch, các thuốc khác	ivabradin, ranolazin	aliskiren, sildenafil, để điều trị tăng áp phổi	bosentan, riociguat
Thuốc lợi tiểu	eplerenon		
Thuốc tiêu hóa	cisaprid, domperidon		aprepitant,

Thuốc ức chế miễn dịch		everolimus	budesonid, ciclesonid, cyclosporin, dexamethason, fluticason, methylprednisolon, rapamycin (cũng được biết là, sirolimus), tacrolimus, temsirolimus
Thuốc điều hòa lipid	lovastatin, simvastatin		atorvastatin ^a
Thuốc hô hấp		salmeterol	
SSRIs, thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc chống trầm cảm liên quan			reboxetin
Thuốc tiết niệu	fesoterodin trên bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng, hoặc suy gan trung bình đến nặng, sildenafil trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc suy gan trung bình đến nặng	darifenacin, vardenafil	fesoterodin, imidafenacin, oxybutymin, sildenafil, để điều trị rối loạn cương dương, sildenafil, tadalafil, tolterodin
Thuốc khác	colchicin ở những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận	colchicin, conivaptan, tolvaptan	alltretinoin (dạng uống), cinacalcet, mozavaptan,

^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 thêm 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.

PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ, VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Phụ nữ có thai

Không được dùng SPORAL cho phụ nữ mang thai ngoại trừ những trường hợp đặc biệt nguy cấp mà đã được cân nhắc lợi ích điều trị vượt trội nguy cơ có hại cho bào thai (xem *Chống chỉ định*).

Các nghiên cứu itraconazol trên động vật cho thấy độc tính trên sinh sản (Xem *Thông tin tiền lâm sàng*).

Các thông tin về sử dụng SPORAL 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 da dị tật. Chưa xác định được mối quan hệ nhân quả với việc sử dụng SPORAL.

Dữ liệu dịch tễ học về việc sử dụng SPORAL trong 3 tháng đầu thai kỳ ở hầu hết bệnh nhân điều trị 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. Đã chứng minh itraconazol qua được nhau thai ở mô hình trên chuột.

Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ

Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ cần sử dụng biện pháp tránh thai khi dùng viên nang SPORAL. Các phương pháp ngừa thai hiệu quả nên được tiếp tục cho đến chu kì kinh nguyệt tiếp theo sau khi kết thúc điều trị với SPORAL.

Phụ nữ cho con bú

Chỉ một lượng rất nhỏ itraconazol được tiết vào sữa người mẹ. Vì vậy, nên cân nhắc lợi ích điều trị bằng viên nang SPORAL so với nguy cơ tiềm tàng ở phụ nữ đang cho con bú. Trong trường hợp nghi ngờ, bệnh nhân không được cho con bú.

Khả năng sinh sản

Tham khảo *Thông tin tiền lâm sàng* về khả năng sinh sản trên động vật liên quan đến itraconazol.

ẢNH HƯỞNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VĂN HÀNH MÁY MÓC

Không thực hiện nghiên cứu về ảnh hưởng trên khả năng lái xe và văn hành máy móc. Khi lái xe và văn hành máy móc, khả năng phản ứng bất lợi như chóng mặt, rối loạn thị giác và mất tinh lực (Xem *Tác dụng không mong muốn*) có thể xảy ra trong một số trường hợp nên phải lưu ý.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Phản này trình bày những phản ứng bất lợi. Phản ứng bất lợi là những biến cố bất lợi được xem như phản ứng có liên quan tới việc sử dụng itraconazol dựa trên đánh giá toàn diện thông tin biến cố bất lợi có sẵn. Mỗi liên hệ nhân quả với itraconazol không thể xác định một cách chắc chắn từ các trường hợp riêng lẻ. Hơn nữa, bởi vì các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện khác nhau, tỷ lệ phản ứng bất lợi quan sát được ở các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ của các thử nghiệm lâm sàng của thuốc khác và không thể phản ánh tỷ lệ trong thực hành lâm sàng.

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng

Sự an toàn của viên nang SPORAL đã được đánh giá trên 8499 bệnh nhân tham gia trong 107 thử nghiệm lâm sàng nhấm mỗ, mù đôi. Trong 8499 bệnh nhân điều trị với viên nang SPORAL, có 2104 bệnh nhân được điều trị với viên nang SPORAL trong các thử nghiệm mù đôi. Tất cả 8499 bệnh nhân dùng ít nhất một liều viên nang SPORAL để điều trị bệnh nấm da hoặc nấm móng và cung cấp dữ liệu an toàn. Phản ứng bất lợi được báo cáo ở ≥ 1% bệnh nhân được điều trị với viên nang SPORAL trong những thử nghiệm lâm sàng này được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: Phản ứng bất lợi được báo cáo ở ≥ 1 % bệnh nhân được điều trị với SPORAL trong 107 thử nghiệm lâm sàng

Phản ứng hệ cơ quan	Viên nang SPORAL %
Phản ứng bất lợi	(N=8499)
Rối loạn hệ thần kinh	
Đau đầu	1,6
Rối loạn tiêu hóa	
Buồn nôn	1,6
Đau bụng	1,3

Phản ứng bất lợi xảy ra < 1% bệnh nhân điều trị với viên nang SPORAL trong những thử nghiệm lâm sàng này được liệt kê ở Bảng 2.

Bảng 2: Phản ứng bất lợi xảy ra < 1% bệnh-nhân điều trị với viên nang SPORAL trong 107 thử nghiệm lâm sàng

Phản ứng hệ cơ quan
Phản ứng bất lợi
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng
Viêm mũi
Viêm xoang
Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên
Rối loạn hệ máu và bạch huyết
Giảm bạch cầu
Rối loạn hệ miễn dịch
Quá mẫn
Rối loạn hệ thần kinh
Rối loạn vị giác
Giảm cảm giác
Dị cảm
Rối loạn tai và mê đạo
Ù tai
Rối loạn tiêu hóa
Táo bón
Tiểu chảy
Chứng ợ không tiêu
Đầy hơi
Nôn
Rối loạn gan mật
Rối loạn chức năng gan
Tăng bilirubin máu
Rối loạn da và mô dưới da
Ngứa
Phát ban
Nổi mẩn ngứa
Rối loạn tiết niệu và thận
Tiểu rắt
Rối loạn vú và hệ sinh sản
Rối loạn cương dương
Rối loạn kinh nguyệt
Rối loạn thần và tại nơi dùng thuốc
Phù

Sau đây là danh sách các phản ứng bất lợi bổ sung liên quan đến itraconazol đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng của dung dịch uống SPORANOX và/hoặc SPORANOX IV, không bao gồm các phản ứng bất lợi "Viêm tại nơi tiêm" mà cụ thể cho đường tiêm.

Rối loạn hệ máu và bạch huyết: giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu.

Rối loạn hệ miễn dịch: phản ứng phản vệ

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng đường huyết, tăng kali máu, giảm kali máu, giảm magesi máu

Rối loạn tâm thần: tình trạng lú lẫn

Rối loạn hệ thần kinh: bệnh thần kinh ngoại biên, chóng mặt, ngủ gà

Rối loạn tim: suy tim, suy thất trái, nhịp tim nhanh

Rối loạn mạch máu: tăng huyết áp, hạ huyết áp

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: phù phổi, khản tiếng, ho

Rối loạn tiêu hóa: rối loạn dạ dày-ruột

Rối loạn gan mật: suy gan, viêm gan, vàng da

Rối loạn da và mô dưới da: ban đỏ, tăng tiết mồ hôi

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: đau cơ, đau khớp

Rối loạn thần và tiết niệu: suy thận, tiểu không kiểm soát

Rối loạn toàn thân và tại nơi dùng thuốc: phù toàn thân, phù mắt, đau ngực, sốt, đau, mệt mỏi, ớn lạnh

Cần lâm sàng: tăng alanin aminotransferase, tăng aspartat aminotransferase, tăng phosphat kiềm trong máu, tăng lactat dehydrogenase máu, tăng ure máu, tăng gamma-glutamyltransferase, tăng enzym gan, bất thường phân tích nước tiểu.

Bệnh nhân nhi

Bệnh nhân nhi

Sự an toàn của viên nang SPORAL đã được đánh giá trên 165 bệnh nhân nhi từ 1 đến 17 tuổi tham gia trong 14 thử nghiệm lâm sàng (4 thử nghiệm mù đôi, đối chứng với giả dược; 9 thử nghiệm nhân mở; 1 thử nghiệm có một pha nhân mở và tiếp theo là pha mù đôi). Những bệnh nhân này đã nhận được ít nhất một liều viên nang SPORAL để điều trị nhiễm nấm và cung cấp dữ liệu an toàn.

Dựa trên dữ liệu an toàn tổng hợp từ những thử nghiệm lâm sàng này, các phản ứng bất lợi ở bệnh nhân nhi được báo cáo phổ biến là đau đầu (3,0%), nôn (3,0%), đau bụng (2,4%), tiêu chảy (2,4%), bất thường chức năng gan (1,2%), hạ huyết áp (1,2%), buồn nôn (1,2%) và nổi mẩn da (1,2%). 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.

Dữ liệu sau khi đưa ra thị trường

Ngoài các phản ứng bất lợi được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và được kể trên, các phản ứng bất lợi sau đã được báo cáo trong quá trình đưa thuốc ra thị trường (Bảng 3). Trong bảng, các tần số được cung cấp theo quy ước sau đây:

Rất thường gặp	≥1/10
Thường gặp	≥1/100 và <1/10
Ít gặp	≥1/1000 và <1/100
Hiếm	≥1/10000 và <1/1000
Rất hiếm	<1/10000, bao gồm cả các báo cáo riêng lẻ.

Trong Bảng 3, các phản ứng bất lợi được trình bày theo tần số dựa theo tỷ lệ báo cáo tự phát.

Bảng 3: Các phản ứng bất lợi trong thời gian lưu hành SPORAL theo tần số được ước tính từ các tỷ lệ báo cáo tự phát

Rối loạn hệ miễn dịch <i>Rất hiếm</i>	Bệnh huyết thanh, phù nề thần kinh mạch, phản ứng phản vệ
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa <i>Rất hiếm</i>	Tăng triglycerid máu
Rối loạn hệ thần kinh <i>Rất hiếm</i>	Run
Rối loạn mắt <i>Rất hiếm</i>	Rối loạn thị giác (bao gồm nhìn đôi và nhìn mờ)
Rối loạn mê đạo và tai <i>Rất hiếm</i>	Mất thính lực tạm thời hoặc vĩnh viễn
Rối loạn tim <i>Rất hiếm</i>	Suy tim sung huyết
Rối loạn trung thất, ngực và hô hấp <i>Rất hiếm</i>	Khó thở
Rối loạn tiêu hóa <i>Rất hiếm</i>	Viêm tụy
Rối loạn gan mật <i>Rất hiếm</i>	Nhiễm độc gan nặng (bao gồm những trường hợp suy gan cấp gây tử vong)*
Rối loạn da và mô dưới da <i>Rất hiếm</i>	Hoại tử biểu 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 hủ bạch cầu, rụng tóc, nhạy cảm với ánh sáng
Cận lâm sàng <i>Rất hiếm</i>	Tăng creatin phosphokinase máu

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

QUÁ LIỀU

Triệu chứng và dấu hiệu

Nói chung, những biến cố bất lợi được báo cáo khi quá liều phù hợp với những biến cố được báo cáo khi sử dụng itraconazol. (Xem *Tác dụng không mong muốn*)

Điều trị

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 itraconazol bằng thẩm phân máu.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc kháng nấm dùng đường toàn thân, dẫn xuất triazol, Mã ATC: J02A C02

Cơ chế tác dụng

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.

Mối quan hệ Được động học (PK)/Được lực học (PD)

Mối quan hệ PK/PD của itraconazol và của nhóm các triazol nói chung ít được hiểu rõ.

Tác dụng được lực học

Vị sinh

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

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 ≤ 0,125; nhạy cảm phụ thuộc liều 0,25 - 0,5 và đề kháng ≥ 1mcg/mL. Các điểm breakpoint có thể diễn dịch đã không được thiết lập theo CLSI cho nấm sợi.

Điểm breakpoint theo EUCAST cho itraconazol đã được thiết lập cho *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* và *A. terreus*, như sau: nhạy cảm ≤ 1mg/L, đề kháng > 2 mg/L. Điểm breakpoint theo EUCAST chưa được thiết lập cho itraconazol và *Candida* spp.

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 ≤ 1 mcg/mL. Các vi nấm này bao gồm:

Candida spp. (bao gồm *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, và *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., bao gồm *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffei*, *Sporothrix schenckii* và *Trichosporon* spp. Trên thử nghiệm *in vitro*, itraconazol cũng có hoạt tính đối với *Epidermophyton floccosum*, *Fonsecaea* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. 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 phản lập *in vitro* cho thấy chúng đề kháng không rõ rệt với itraconazol.

Các loại vi nấm chính không bị ức chế với itraconazol là *Zygomycetes* (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 dịch 14α-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. Chủng nấm *Aspergillus fumigatus* đã được báo cáo có đề kháng với itraconazol.

ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc tính được động học tổng quát

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của itraconazol đạt được trong khoảng 2 đến 5 giờ sau khi uống thuốc. Do đặc tính được động học không tuyến tính, itraconazol tích lũy trong huyết tương khi sử dụng đa liều. Nhìn chung, nồng độ trong trạng thái hằng định đạt được khoảng 15 ngày, với 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 hủy cuối của itraconazol thường trong khoảng 16 đến 28 giờ sau khi sử dụng đơn liều và tăng lên 34 đến 42 giờ sau khi sử dụng liều lặp lại. Ngay khi ngừng điều trị, nồng độ itraconazol trong huyết tương giảm xuống đến nồng độ hầu như không còn 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 itraconazol sau khi dùng đường tĩnh mạch là 278 mL/phút. Độ thanh thải của itraconazol giảm ở liều cao hơn vì chuyển hóa ở gan có thể bị bão hòa.

Hấp thu

Itraconazol 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. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của itraconazol khoảng 55%, sinh khả dụng đường uống đạt tối đa khi viên nang được uống ngay sau khi ăn no.

Sự hấp thu của viên nang itraconazol giảm ở những bệnh nhân giảm acid dịch vị, như những bệnh nhân uống những thuốc đã biết ức chế tiết acid dịch vị (như thuốc đối kháng thụ thể H₂, ức chế bơm proton) hoặc những bệnh nhân thiếu toan dịch vị do một số bệnh (xem *Cảnh báo và Thận trọng và Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*). Hấp thu của itraconazol khi đối với những bệnh nhân này tăng lên khi uống viên nang SPORAL cùng với đồ uống có tính acid (như là nước uống giải khát cola). Khi uống viên nang SPORAL với liều đơn 200 mg lúc đói với nước giải khát cola sau khi điều trị bằng ranitidin, một chất đối kháng thụ thể H₂, sự hấp thu của itraconazol tương đương khi uống một mình SPORAL (Xem *Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác*).

Nồng độ itraconazol trong máu là thấp đối với dạng viên nang so với dạng dung dịch uống khi dùng cùng mức liều (Xem *Cảnh báo và Thận trọng*).

Phân bố

Hầu hết itraconazol kết hợp với protein huyết tương (99,8%), chủ yếu là với albumin (99,6% ở dạng chất chuyển hóa hydroxy). Nó có ái lực mạnh với lipid. Chỉ 0,2% itraconazol trong huyết tương tồn tại dưới thuốc dạng tự do. Itraconazol 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, da 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

Itraconazol được chuyển hóa mạnh mẽ ở gan thành nhiều chất chuyển hóa.* Các nghiên cứu *in vitro* đã cho thấy CYP3A4 là enzym chuyển hóa chính có liên quan đến sự chuyển hóa của itraconazol. Chất chuyển hóa chính là hydroxy-itraconazol có hoạt tính kháng nấm *in vitro* tương đương itraconazol; nồng độ đầy của chất chuyển hóa này trong huyết tương gấp 2 lần itraconazol.

Thải trừ

Itraconazol 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 một liều dung dịch. Sự thải trừ qua thận của itraconazol và chất chuyển hóa có hoạt tính hydroxy-itraconazol thấp hơn 1% so với dung dịch 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.

Sự tái phân phối của itraconazol từ tổ chức sừng là không đáng kể, sự thải trừ của itraconazol từ tổ chức này liên quan đến sự tái sinh của biểu bì. Ngược lại với huyết tương, nồng độ thuốc tồn tại ở da khoảng 2 đến 4 tuần sau khi kết thúc liệu trình điều trị 4 tuần và ở tổ chức sừng của móng, nơi mà itraconazol có thể phát hiện rất sớm chỉ 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị, nồng độ thuốc tồn tại thêm ít nhất là 6 tháng sau khi kết thúc liệu trình điều trị 3 tháng.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy gan

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

QUÁ LIỀU

Triệu chứng và dấu hiệu

Nói chung, những biến cố bất lợi được báo cáo khi quá liều phù hợp với những biến cố được báo cáo khi sử dụng itraconazol. (Xem Tác dụng không mong muốn)

Điều trị

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 itraconazol bằng thẩm phân máu.

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

Nhóm được lý đầu trị: Thuốc kháng nấm dùng đường toàn thân, dẫn xuất triazol, Mã ATC: J02A C02

Cơ chế tác dụng

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 tác động hiệu quả kháng nấm.

Mối quan hệ Dược động học (PK)/Dược lý học (PD)

Mối quan hệ PK/PD của itraconazol và của nhóm các triazol nói chung ít được hiểu rõ.

Tác dụng dược lý học

Vị sinh

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

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 < 0.125; nhạy cảm phụ thuộc liều 0.25 - 0.5 và đề kháng ≥ 1mg/mL. Các điểm breakpoint có thể đến đích đã không được thiết lập theo CLSI cho nấm sợi.

Điểm breakpoint theo EUCAST cho itraconazol đã được thiết lập cho *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus*, *A. nidulans* và *A. terreus*, như sau: nhạy cảm < 1mg/L, đề kháng > 2 mg/L. Điểm breakpoint theo EUCAST chưa được thiết lập cho itraconazol và *Candida* spp.

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 thường thường ≤ 1 mg/mL. Các vi nấm này bao gồm:

Candida spp. (bao gồm *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, và *Candida dubliniensis*), *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum* spp., *Histoplasma* spp., bao gồm *H. capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffii*, *Sporothrix schenckii* và *Trichosporon* spp. Trên thí nghiệm in vitro, itraconazol cũng có hoạt tính đối với *Epidermophyton floccosum*, *Fonseceae* spp., *Malassezia* spp., *Microsporum* spp., *Pseudallescheria boydii*, *Trichophyton* spp. 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 thí nghiệm phân lập in vitro cho thấy chúng đề kháng không rõ rệt với itraconazol.

Các loại vi nấm chính không bị ức chế với itraconazol là *Zygomycetes* (như *Rhizopus* spp., *Rhizomucor* spp., *Mucor* spp. và *Absidia* spp.), *Fusarium* spp., *Sordariomycetes* spp. và *Sordariopsis* 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 dịch 14 α -demethylase, đột biến điểm trong ERG11 dẫn đến sự giảm ái lực dịch 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. Chủng nấm *Aspergillus fumigatus* đã được báo cáo có đề kháng với itraconazol.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc tính dược động học tổng quát

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của itraconazol đạt được trong khoảng 2 đến 5 giờ sau khi uống thuốc. Do đặc tính dược học không tuyến tính, itraconazol tích lũy trong huyết tương khi sử dụng đa liều. Nhìn chung, nồng độ trong trạng thái hằng định đạt được khoảng 15 ngày, với giá trị C_{max} 0.5 mg/mL, 1.1 mg/mL và 2.0 mg/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 hủy cuối của itraconazol thường trong khoảng 16 đến 28 giờ sau khi sử dụng đơn liều và tăng lên 34 đến 42 giờ sau khi sử dụng liều lặp lại. Ngay khi ngưng điều trị, nồng độ itraconazol trong huyết tương giảm xuống đến nồng độ hầu như không còn 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 itraconazol sau khi dùng đường tĩnh mạch là 278 mL/phút. Độ thanh thải của itraconazol giảm ở liều cao hơn vì chuyển hóa ở gan có thể bị bão hòa.

Hấp thu

Itraconazol 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. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của itraconazol khoảng 55%, sinh khả dụng đường uống đạt tối đa khi viên nang được uống ngay sau khi ăn no.

Sự hấp thu của viên nang itraconazol giảm ở những bệnh nhân giảm acid dịch vị, như những bệnh nhân uống những thuốc đã biết ức chế tiết acid dịch vị (như thuốc đối kháng thụ thể H₂, ức chế bơm proton) hoặc những bệnh nhân thiếu toan dịch vị do một số bệnh (xem Cảnh báo và Thận trọng và Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác). Hấp thu của itraconazol khi đói ở những bệnh nhân này tăng lên khi uống viên nang SPORAL cùng với đồ uống có tính acid (như là nước uống giải khát cola). Khi uống viên nang SPORAL với liều 200 mg lúc đói với nước giải khát cola sau khi điều trị bằng ranitidin, một chất đối kháng thụ thể H₂, sự hấp thu của itraconazol trong đường khi uống một mình SPORAL (Xem Tương tác với các thuốc khác và các loại tương tác khác).

Nồng độ itraconazol trong máu là thấp đối với dạng viên nang so với dạng dung dịch uống khi dùng cùng mức liều (Xem Cảnh báo và Thận trọng).

Phân bố

Hầu hết itraconazol kết hợp với protein huyết tương (99.8%), chủ yếu là với albumin (99.6% ở dạng chất chuyển hóa hydroxy). Nó có ái lực mạnh với lipid. Chỉ 0.2% itraconazol trong huyết tương tồn tại dưới thuốc dạng tự do. Itraconazol 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, da dày, lách và cơ cao gấp 2 đến 3 lần nồng độ ở huyết tương, và gấp 4 lần phân bố ở mô sụn, 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

Itraconazol được chuyển hóa mạnh mẽ ở gan thành nhiều chất chuyển hóa.⁶ Các nghiên cứu in vitro đã cho thấy CYP3A4 là enzym chuyển hóa chính có liên quan đến sự chuyển hóa của itraconazol. Chất chuyển hóa chính là hydroxy-itraconazol có hoạt tính kháng nấm in vitro tương đương itraconazol; nồng độ đầy của chất chuyển hóa này trong huyết tương gấp 2 lần itraconazol.

Thải trừ

Itraconazol 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 một liều duy nhất. Sự thải trừ qua thận của itraconazol và chất chuyển hóa có hoạt tính hydroxy-itraconazol thấp hơn 1% so với dùng 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.

Sự tái phân phối của itraconazol từ tổ chức sụn là không đáng kể, sự thải trừ của itraconazol từ tổ chức này liên quan đến sự tái sinh của biểu mô. Ngược lại, với huyết tương, nồng độ ở mô liên tục tăng từ 0 da khoảng 2 đến 4 tuần sau khi kết thúc liệu trình điều trị 4 tuần và ở tổ chức sụn của móng, nơi mà itraconazol có thể phát hiện rất sớm chỉ 1 tuần sau khi bắt đầu điều trị, nồng độ thuốc tồn tại thêm ít nhất là 6 tháng sau khi kết thúc liệu trình điều trị 3 tháng.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy gan

Itraconazol được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Một nghiên cứu được động học đã được tiến hành trên 6 người khỏe mạnh và 12 bệnh nhân xơ gan uống liều duy nhất 100 mg 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 liều dài ở nhóm xơ gan (Xem Liều dùng và Cách dùng và Cảnh báo và Thận trọng).

Suy thận

Có ít dữ liệu về việc sử dụng itraconazol đường uống cho bệnh nhân suy thận. Một nghiên cứu được động học sử dụng liều duy nhất 200 mg itraconazol (4 viên nang 50 mg) 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 mL/phút x 1.73m², nồng độ, dựa trên giá trị AUC, giảm nhẹ so với nhóm bình thường. Nghiên cứu này không không định bất kỳ ảnh hưởng đáng kể nào của thẩm tách máu hay thẩm tách phúc mạc liên tục ngoại trú đối với được động học của itraconazol (T_{max} , C_{max} và AUC_{0-∞}). Thông tin về nồng độ trong huyết tương theo thời gian cho thấy sự khác biệt lớn giữa các độ tương đương 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 50-79 mL/phút), trung bình (định nghĩa trong nghiên cứu này là CrCl 20-49 mL/phút) và suy thận nặng (định nghĩa trong nghiên cứu này là CrCl <20 mL/phút) là tương tự như ở những người khỏe mạnh, (nguồn 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 33% và suy thận nặng khoảng 40% so với những người có chức năng thận bình thường. Chưa có đủ liệu ở những bệnh nhân suy thận điều trị lâu dài với itraconazol. Lưu tâm không có tác động trên thời gian bán hủy hay thanh thải itraconazol hoặc hydroxy-itraconazol (Xem Liều dùng và Cách dùng và Cảnh báo và Thận trọng).

Bệnh nhân nhi

Dữ liệu được động học khi sử dụng itraconazol trên nhóm bệnh nhân nhi còn hạn chế. Những nghiên cứu được 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 được tính toán dựa trên trọng lượng cơ thể và được điều chỉnh từ 1.5 đến 12.5 mg/kg/ngày, 1 hoặc 2 lần/ngày. Dạng dung dịch mạch được truyền liều duy nhất 2.5 mg/kg hoặc 2.5 mg/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 đỉnh và nồng độ đỉnh trong đường 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 mô nhậy 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.

THÔNG TIN TIỀN LÂM SÀNG

Itraconazol đã trải qua bộ thử nghiệm chuẩn và các nghiên cứu an toàn tiến lâm sàng.

Những nghiên cứu độc tính cấp của itraconazol trên chuột nhắt, chuột cống và chó cho thấy giới hạn an toàn rộng. Những nghiên cứu độc tính mạn đường uống trên chuột cống và trên chó cho thấy độc tính mạn ở nhiều cơ quan hoặc mô đích như: võ thương thận, gan và hệ đại trực bào đon nhận cũng như các rối loạn chuyển hóa lipid thể hiện bằng những tế bào xanthoma trong nhiều cơ quan khác nhau. Ở liều cao, khảo sát mô học của võ thương thận cho thấy sự phù nề có thể hồi phục với sự pH đại tế bào của vùng lưới và vùng bó của võ thương thận, tình trạng viêm sự mỏng đi ở vùng tiểu cầu. Thay đổi ở gan có thể hồi phục được thấy ở liều cao. Thay đổi nhẹ được thấy trong các tế bào xương gan và tạo không bào của tế bào gan, tạo không bào cho thấy rối loạn chức năng tế bào, nhưng không có biểu hiện viêm gan hay hoại tử tế bào gan. Thay đổi mô học của hệ thống trực bào đon nhận được đặc trưng chính bởi đại thực bào với tăng những chất tương tự protein trong nhiều mô như mô.

Một độ khoảng trong xương ở toàn cơ thể thấp hơn ở chó chưa trưởng thành sau khi dùng itraconazol kéo dài.

Trong 3 nghiên cứu độc tính trên chuột, itraconazol gây các khiếm khuyết ở xương. Các khiếm khuyết gây ra gồm giảm hoạt động của xương, giảm mật độ vùng đặc của các xương lớn và đon xương tăng lên.

Khả năng gây ung thư và đột biến gen

Itraconazol không phải là một chất có khả năng gây ung thư nguyên phát trên chuột nhắt hay chuột cống. Tuy nhiên trên chuột cống được, có tổn thất sarcom mô mềm cao hơn, có thể do tăng các phản ứng viêm mạn, không ác tính của mô liên kết như là một hệ quả của tăng cholesterol và lắng đọng cholesterol trong mô liên kết.

Không có dấu hiệu nào cho thấy itraconazol có khả năng gây đột biến gen.

Độc tính trên sinh sản

Itraconazol được cho là gây tăng có liên quan liều trong độc tính trên mẹ, độc tính cho phôi thai, và gây dị tật thai trên chuột cống và chuột nhắt ở liều cao. Trên chuột cống, dị tật thai bao gồm những khiếm khuyết hệ xương chính; trên chuột nhắt dị tật thai bao gồm thoát vị não và phì đại lách.

Khả năng sinh sản

Không có bằng chứng cho thấy ảnh hưởng chính trên sự sinh sản khi điều trị với itraconazol.

TÍNH TƯƠNG KỊ

Không có.

HẠN DÙNG

3 năm kể từ ngày sản xuất.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C.

Để xa tầm tay trẻ em.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Viên nang SPORAL có nắp nang màu xanh đục và thân nang màu hồng trong suốt, chứa 100 mg itraconazol dưới dạng vi hạt, hộp 1 vi 4 viên nang.

Sản xuất tại: OUC (THAILAND) Ltd.

Địa chỉ: 166 Bangpa-In Industrial Estate, Udomsornayoth Road, Moo 16, Bangkrason, Bangpa-In, Ayutthaya 13160, Thái Lan.

Công ty đăng ký: JANSSEN-CILAG Ltd., Thái Lan

Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/Thận phiên chất lượng sản phẩm xin liên hệ:

VPOD Janssen-Cilag Ltd., TP Hồ Chí Minh.

ĐT: +84 28 382142628.

E-mail: jacondusales@its-jr.com

Phiên bản: CCDS 10Aug2015, số 11 & VAV request 18Oct2016

PI_Sporal, CCDS 10Aug2015 & VAV request 18Oct2016_v1

Ngày sửa đổi: 2003/2017

Ngày phê duyệt: 19/9/2017