



Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

TÊN THUỐC

ITRACITY 100.

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất

Itraconazol dạng hạt tương đương

Itraconazol.....100 mg

Thành phần tá dược

Vỏ nang cứng: Gelatin, nước, methyl paraben, propyl paraben, natri lauryl sulfat.

Màu nắp nang: Brilliant blue, tartrazin, titan dioxyd.

Màu vỏ nang: Titan dioxyd

DẠNG BÀO CHẾ

- Dạng bào chế: Viên nang cứng.
- Mô tả dạng bào chế: Viên nang cứng size số 0, thân màu xanh dương và nắp màu trắng, có chứa hạt tròn màu trắng đến màu be.

CHỈ ĐỊNH

1. Nấm *Candida* âm hộ - âm đạo.
 2. Lang ben.
 3. Bệnh nấm da nhạy cảm với itraconazol (như bệnh do *Trichophyton* spp, *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*) thí dụ bệnh nấm da chân, da bẹn, da thân, da kẽ tay.
 4. Nấm *Candida* ở miệng - họng.
 5. Bệnh nấm móng do nấm da và/hoặc men (*Tinea unguium*).
 6. Bệnh nấm *Histoplasma*.
 7. ITRACITY 100 được chỉ định trong các điều kiện nấm toàn thân sau đây khi điều trị chống nấm toàn thân đầu tiên không phù hợp hoặc không hiệu quả. Điều này có thể là do bệnh lý cơ bản, sự không nhạy cảm của mầm bệnh hoặc độc tính của thuốc
 - Điều trị bệnh nấm *Aspergillus* và nấm *Candida*.
 - Điều trị bệnh cryptococcus (bao gồm cả viêm màng não do cryptococcus): Ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch bị bệnh cryptococcus và ở tất cả các bệnh nhân bị bệnh cryptococcus của hệ thần kinh trung ương.
 - Điều trị duy trì cho những người bệnh nhiễm HIV để phòng nhiễm nấm tiềm ẩn tái phát.
- ITRACITY 100 cũng được chỉ định trong việc đề phòng nhiễm nấm trong thời gian giảm bạch cầu trung tính kéo dài, khi phác đồ điều trị thông thường cho thấy không hiệu quả.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

ITRACITY 100 dùng đường uống và phải uống ngay sau bữa ăn để hấp thu được tối đa. Phải uống nguyên viên.

Liều lượng:

Liều thường dùng cho người lớn:

Chỉ định	Liều lượng	Ghi chú
Nấm <i>Candida</i> âm hộ - âm đạo	200 mg 2 lần/ngày	
Lang ben	200 mg 1 lần/ngày, trong 7 ngày	
Da ben, da thân	100 mg 1 lần/ngày, trong 15 ngày hoặc 200 mg 1 lần/ngày, trong 7 ngày	
Da chân, da kẽ tay	100 mg 1 lần/ngày, trong 30 ngày	
Nấm <i>Candida</i> ở miệng - họng	100 mg 1 lần/ngày, trong 15 ngày	Tăng liều đến 200 mg 1 lần/ngày, trong 15 ngày ở bệnh nhân AIDS hoặc giảm bạch cầu trung tính vì thuốc hấp thu kém ở nhóm này
Bệnh nấm móng (móng chân cùng hoặc không cùng với móng tay)	200 mg 1 lần/ngày, trong 3 tháng	

Đối với nhiễm khuẩn da, âm hộ - âm đạo và miệng - hầu, hiệu quả lâm sàng và chủng loại nấm tối ưu đạt được 1 - 4 tuần sau khi ngừng điều trị và nhiễm khuẩn móng, 6 - 9 tháng sau khi ngừng điều trị. Điều này là do việc loại bỏ itraconazole khỏi da, móng tay và niêm mạc chậm hơn so với huyết tương.

Điều trị dài ngày trong nhiễm nấm toàn thân phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng và chủng loại nấm:

Chỉ định	Liều lượng¹	Ghi chú
Bệnh nấm <i>Aspergillus</i>	200 mg 1 lần/ngày	Tăng liều đến 200 mg 2 lần/ngày trong trường hợp cho những trường hợp nhiễm xâm lấn hoặc rải rác
Bệnh nấm <i>Candida</i>	100-200 mg 1 lần/ngày	Tăng liều đến 200 mg 2 lần/ngày trong trường hợp cho những trường hợp nhiễm xâm lấn hoặc rải rác
Bệnh nấm <i>Cryptococcus</i> (không phải viêm màng não)	200 mg 1 lần/ngày	
Viêm màng não do nấm <i>Cryptococcus</i>	200 mg 1 lần/ngày	Xem Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc
Bệnh nấm <i>Histoplasma</i>	200 mg 1 lần/ngày - 200 mg 2 lần/ngày	
Điều trị duy trì ở bệnh nhân AIDS	200 mg once daily	Xem ghi chú về kém hấp thu bên dưới
Dự phòng giảm bạch cầu trung tính	200 mg once daily	Xem ghi chú về kém hấp thu bên dưới

¹ Trong quá trình điều trị nên được điều chỉnh phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng.

Kém hấp thu ở bệnh nhân AIDS giảm bạch cầu trung tính có thể dẫn đến nồng độ itraconazole trong máu thấp và thiếu hiệu quả. Trong những trường hợp như vậy, theo dõi nồng độ trong máu và nếu cần thiết, tăng liều itraconazole lên 200 mg 2 lần/ngày.

Các đối tượng đặc biệt

Trẻ em:

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng ITRACITY 100 ở bệnh nhân nhi bị hạn chế. Không nên sử dụng ITRACITY 100 ở bệnh nhân nhi trừ khi được xác định rằng lợi ích tiềm năng vượt xa các rủi ro tiềm ẩn.

Người già, suy gan, suy thận:

Kinh nghiệm còn hạn chế, nên thận trọng khi dùng thuốc cho những đối tượng này.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Itraconazole chống chỉ định ở những bệnh nhân đã biết quá mẫn với ITRACITY 100 hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Chống chỉ định dùng đồng thời itraconazole với các thuốc sau:
 - Các chất được chuyển hóa qua CYP450 3A4, có khả năng kéo dài khoảng QT, như astemizol, bepridil, cisaprid, dofetilid, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastin, pimozid, quinidin, sertindol và terfenadin. Dùng đồng thời có thể dẫn đến nồng độ trong huyết tương của các hoạt chất, có thể gây kéo dài khoảng QT và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.
 - Các chất ức chế HMG-CoA reductase được chuyển hóa qua CYP450 3A4 như atorvastatin, lovastatin và simvastatin.
 - Triazolam và midazolam đường uống.
 - Các alkaloid nấm cựa gà như dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin và methylelrgometrin (methylelrgonovin).
 - Eletriptan.
 - Nisoldipin.
- ITRACITY 100 không nên dùng cho bệnh nhân có bằng chứng rối loạn chức năng tâm thất như suy tim sung huyết (CHF) hoặc có tiền sử bị CHF ngoại trừ trường hợp có nguy hại đến tính mạng hoặc bị nhiễm khuẩn nặng.
- ITRACITY 100 chống chỉ định cho phụ nữ có thai (ngoại trừ những trường hợp đe dọa tính mạng).
- Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản đang dùng ITRACITY 100 nên sử dụng thận trọng các biện pháp tránh thai. Nên tiếp tục sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả sau khi kết thúc điều trị với ITRACITY 100 cho tới kỳ kinh nguyệt kế tiếp.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Dị ứng chéo

Không có thông tin liên quan đến dị ứng chéo giữa itraconazole và các thuốc trị nấm nhóm azole khác. Thận trọng khi kê viên nang ITRACITY 100 cho các bệnh nhân quá mẫn với các azole khác.

Tác dụng lên tim mạch

Itraconazole có tác động xấu đến cơ bóp cơ tim và liên quan đến suy tim sung huyết. Suy tim thường được báo cáo khi dùng liều 400 mg/ ngày hơn là khi dùng liều thấp hơn, nguy cơ suy tim có thể tăng lên theo liều tổng của itraconazole.

ITRACITY 100 không nên dùng ở bệnh nhân suy tim sung huyết hay có tiền sử suy tim sung huyết trừ trường hợp lợi ích vượt trội hơn so với nguy cơ. Nên đánh giá lợi ích/nguy cơ của từng cá nhân để xem xét các yếu tố như mức độ chỉ định, phác đồ điều trị (như tổng liều hàng ngày) và các yếu tố nguy cơ gây suy tim sung huyết trên từng bệnh nhân. Các yếu tố nguy cơ bao gồm: bệnh tim (như bệnh thiếu máu cục bộ, bệnh van tim), bệnh phổi đáng kể (như bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính), suy thận và các rối loạn phù nề. Những bệnh nhân này nên được thông báo về các dấu hiệu, triệu chứng của suy tim sung huyết, nên thận trọng trong điều trị và nên được kiểm soát chặt chẽ trong quá trình điều trị. Nếu có bất kỳ dấu hiệu, triệu chứng nào xảy ra trong quá trình điều trị, ngưng dùng ITRACITY 100.

Các thuốc chẹn kênh calci có thể có các tác động xấu đến cơ bóp cơ tim, có thể làm tăng các tác động này của itraconazole. Hơn nữa, itraconazole có thể ức chế chuyển hóa của các thuốc nhóm

chen calci. Do đó, nên thận trọng khi dùng đồng thời itraconazole và các thuốc chen calci do tăng nguy cơ suy tim sung huyết.

Tác dụng lên gan

Rất nhiều trường hợp độc tính nghiêm trọng trên gan, bao gồm một vài trường hợp suy gan cấp tính gây tử vong, xảy ra khi dùng với ITRACITY 100. Hầu hết các trường hợp này có bệnh gan trước đó, đã được điều trị toàn thân, có dùng các thuốc khác gây độc gan. Một vài bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ rõ ràng cho bệnh gan. Vài trường hợp được quan sát thấy trong tháng đầu tiên điều trị, bao gồm vài trường hợp trong vòng tuần đầu tiên. Bệnh nhân điều trị bằng ITRACITY 100 nên được xem xét kiểm soát chức năng gan. Bệnh nhân nên được hướng dẫn để kịp thời báo cáo các dấu hiệu và triệu chứng nghi ngờ viêm gan như chán ăn, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, đau bụng và nước tiểu sẫm màu. Những bệnh nhân này nên được ngưng dùng thuốc ngay lập tức và tiến hành kiểm tra chức năng gan.

Dữ liệu sử dụng thuốc itraconazole đường uống trên bệnh nhân suy gan còn giới hạn. Nên thận trọng khi dùng thuốc cho các đối tượng này. Bệnh nhân suy giảm chức năng gan nên được chỉ định kiểm soát chặt chẽ khi dùng itraconazole. Thời gian bán hủy của itraconazole bị kéo dài khi dùng liều đơn đường uống trong thử nghiệm lâm sàng với itraconazole viên nang ở những bệnh nhân xơ gan khi điều trị lần đầu với các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP3A4.

Ở những bệnh nhân có men gan cao hay bất thường hay đang bệnh gan, hay những bệnh nhân bị độc tính gan do các thuốc khác, điều trị với ITRACITY 100 không được khuyến dùng ngoại trừ các trường hợp đe dọa tính mạng khi mà lợi ích vượt trội nguy cơ. Đề nghị nên kiểm soát chức năng gan trên những bệnh nhân bị bất thường chức năng gan hay độc tính gan do thuốc khác trước đó.

Giảm acid dạ dày

Sự hấp thu itraconazole từ viên nang ITRACITY 100 bị giảm khi acid dạ dày giảm. Ở những bệnh nhân giảm acid dạ dày, do bệnh (như bệnh nhân giảm tiết acid dịch vị) hay do các thuốc dùng đồng thời (như những bệnh nhân dùng các thuốc giảm tiết acid dạ dày), nên khuyến bệnh nhân dùng viên nang ITRACITY 100 với các nước uống có tính acid (như non-diet cola). Tác dụng kháng nấm nên được theo dõi và tăng liều itraconazole khi cần thiết.

Trẻ em

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng viên nang ITRACITY 100 ở trẻ em còn giới hạn. Không chỉ định dùng viên nang itraconazole cho trẻ em ngoại trừ trường hợp xác định được lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Dùng cho người cao tuổi

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng viên nang ITRACITY 100 ở người cao tuổi còn giới hạn. Không chỉ định dùng viên nang itraconazole cho người cao tuổi ngoại trừ trường hợp xác định được lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Thông thường, nên cân nhắc lựa chọn liều cho người cao tuổi, căn cứ trên tình trạng giảm chức năng gan, thận hay tim mạch và các bệnh kèm theo hay liệu pháp điều trị với các thuốc khác.

Suy giảm chức năng thận

Dữ liệu về việc sử dụng itraconazole đường uống trên bệnh nhân suy thận còn hạn chế. Nồng độ itraconazole đến các cơ quan có thể thấp hơn ở một số bệnh nhân thận yếu. Thận trọng khi dùng thuốc cho các đối tượng này và cân nhắc điều chỉnh liều.

Mất thính lực

Mất thính lực tạm thời hay vĩnh viễn có được báo cáo ở những bệnh nhân dùng itraconazole. Nhiều báo cáo bao gồm cả việc dùng đồng thời với quinidine (thuốc chống chỉ định). Mất thính lực thường được giải quyết khi ngừng điều trị nhưng cũng có thể tồn tại ở một vài bệnh nhân.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Một vài bệnh nhân suy giảm miễn dịch (như giảm bạch cầu trung tính, AIDS hay bệnh nhân cấy ghép nội tạng), sinh khả dụng đường uống của viên nang ITRACITY 100 có thể bị giảm.

Bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân đe dọa tính mạng tức thời

Do tính chất được động học, không chỉ định viên nang ITRACITY 100 cho điều trị ban đầu ở bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân đe dọa tính mạng tức thời.

Bệnh nhân AIDS

Ở những bệnh nhân AIDS điều trị nhiễm nấm toàn thân như nhiễm nấm *sporotrichosis*, *blastomycosis*, *histoplasma* hay *cryptococcus* (qua màng não hay không qua) và những bệnh nhân có nguy cơ tái phát, bác sĩ điều trị nên đánh giá sự cần thiết của việc điều trị lâu dài.

Bệnh thần kinh

Nếu bệnh thần kinh xảy ra có thể do itraconazole, nên ngưng điều trị.

Đề kháng chéo

Trường hợp nhiễm nấm *Candida* toàn thân, nếu nghi ngờ nhiễm chủng *Candida* đề kháng với fluconazole, không thể chắc chắn là bệnh nhân có nhạy cảm với itraconazole hay không, vì vậy cần kiểm tra độ nhạy trước khi bắt đầu điều trị với ITRACITY 100.

Khả năng thay thuốc

Không đề nghị thay viên nang ITRACITY 100 và itraconazole dung dịch uống với nhau. Vì nồng độ tiếp xúc của itraconazole của dạng dung dịch uống tốt hơn dạng viên nang khi dùng cùng một liều lượng của hoạt chất.

Nguy cơ tương tác thuốc

Dùng đồng thời một số thuốc đặc biệt với itraconazole có thể dẫn đến thay đổi trong hiệu quả điều trị của itraconazole có thể ảnh hưởng đe dọa tính mạng hay tử vong đột ngột.

Các chất chống chỉ định, không khuyến cáo dùng hoặc khuyến cáo dùng thận trọng khi dùng đồng thời với itraconazole được liệt kê trong mục Tương tác thuốc.

Rối loạn chuyển hóa carbohydrat

Thuốc có chứa thành phần sucrose vì vậy cần thận trọng:

- Nếu được bác sĩ thông báo rằng bạn bị rối loạn dung nạp với một số loại đường, liên hệ với bác sĩ trước khi sử dụng thuốc này;
- Bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền về dung nạp fructose, rối loạn hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt enzym sucrose-isomaltase không nên sử dụng thuốc này.
- Chứa 202,04 mg sucrose/ mỗi liều. Điều này cần được cân nhắc trên bệnh nhân đái tháo đường.

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

Phụ nữ có thai:

ITRACITY 100 không được dùng khi đang mang thai trừ các trường hợp đe dọa tính mạng khi lợi ích cho người mẹ vượt trội hơn nguy cơ trên thai nhi.

Nghiên cứu trên động vật với itraconazole cho thấy độc tính trên hệ sinh sản.

Thông tin về việc dùng ITRACITY 100 trên phụ nữ có thai còn giới hạn. Trong khi lưu hành, các trường hợp bất thường bẩm sinh đã được báo cáo. Các trường hợp này bao gồm các dị tật trên xương, ống sinh dục, tim mạch và mắt cũng như là các dị tật trên nhiễm sắc thể và nhân. Quan hệ nhân quả với itraconazole chưa được thiết lập. Dữ liệu dịch tễ học về việc tiếp xúc với itraconazole trong 3 tháng đầu của thai kỳ, hầu hết ở các bệnh nhân được điều trị ngắn hạn nhiễm nấm *Candida* âm hộ, không cho thấy tăng nguy cơ dị tật so với các bệnh nhân không tiếp xúc với các tác nhân gây quái thai.

Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản

Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản dùng viên nang ITRACITY 100 nên thận trọng khi dùng các biện pháp tránh thai. Nên tiếp tục sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả sau khi kết thúc điều trị với itraconazole cho tới kỳ kinh kế tiếp.

Phụ nữ cho con bú:

Một lượng rất nhỏ itraconazole được bài tiết qua sữa mẹ. Do đó, nên so sánh hiệu quả của thuốc với nguy cơ tiềm ẩn trên trẻ bú sữa mẹ. Trong trường hợp nghi ngờ, bệnh nhân nên ngừng cho con bú.

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

Không có nghiên cứu về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Một số tác dụng phụ khi lái xe và vận hành máy móc như chóng mặt, rối loạn tầm nhìn, mất thính lực có thể xảy ra trong một số trường hợp. Cần thận trọng trong các trường hợp này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Itraconazole được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4. Các chất khác có cùng đường chuyển hóa hay thay đổi hoạt động của CYP3A4 có thể ảnh hưởng lên dược động học của itraconazole. Tương tự, itraconazole có thể thay đổi dược động học của các chất khác có cùng đường chuyển hóa. Itraconazole là chất ức chế mạnh CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein. Khi dùng đồng thời, cần được tư vấn về thông tin đường chuyển hóa và có thể cần điều chỉnh liều.

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ itraconazole huyết tương

Thuốc giảm acid dạ dày (như các thuốc trung hòa acid như aluminum hydroxide, hay thuốc ức chế bài tiết như thuốc kháng thụ thể H₂ và ức chế bơm proton PPI) làm giảm hấp thu itraconazole từ viên nang itraconazole. Các thuốc này phải được dùng thận trọng khi dùng đồng thời với viên nang itraconazole. Itraconazole được dùng đồng thời với các thức uống có tính acid (như non-diet cola) khi điều trị đồng thời với các thuốc giảm acid dạ dày. Các thuốc trung hòa acid (như aluminum hydroxide) được dùng sau khi dùng viên nang ITRACITY 100 ít nhất 1 giờ đến 2 giờ. Khi dùng đồng thời, hoạt tính kháng nấm cần được theo dõi và cần tăng liều itraconazole khi cần thiết.

Dùng đồng thời itraconazole với các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 có thể làm giảm sinh khả dụng của itraconazole và hydroxyl-itraconazole dẫn đến hiệu quả có thể giảm mạnh. Các ví dụ như:

- Kháng sinh: Isoniazid, rifabutin, rifampicin.
- Chống co giật: Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin.
- Kháng virus: Efavirenz, nevirapine.

Vì vậy, không khuyến cáo dùng các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 với itraconazole. Khuyến cáo việc dùng các thuốc này nên tránh trong 2 tuần trước khi và trong khi điều trị với itraconazole, ngoại trừ trường hợp lợi ích vượt trội so với nguy cơ giảm hiệu quả của itraconazole. Khi dùng đồng thời, hoạt tính kháng nấm cần được theo dõi và cần tăng liều itraconazole khi cần thiết.

Các thuốc có thể làm tăng nồng độ itraconazole huyết tương

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

- Kháng sinh: Ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin.
- Kháng virus: Ritonavir-boosted darunavir, ritonavir-boosted fosamprenavir, indinavir, ritonavir.

Các thuốc này phải được dùng thận trọng khi dùng đồng thời với viên nang itraconazole. Khuyến cáo bệnh nhân khi phải dùng đồng thời với các chất ức chế mạnh CYP3A4 cần được kiểm soát chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng khi tăng hoặc kéo dài tác dụng dược lý của itraconazole, và liều itraconazole cần được giảm xuống khi cần thiết. Khuyến cáo nên đo nồng độ itraconazole huyết tương khi phù hợp.

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 chuyển hóa của một số hoạt chất chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể ức chế sự vận chuyển của các chất vận chuyển bởi P-glycoprotein, làm tăng nồng độ trong huyết tương của các chất này và chất chuyển hóa của chúng khi dùng đồng thời với itraconazole. Việc tăng nồng độ trong huyết tương có thể tăng hoặc kéo dài cả tác dụng điều trị lẫn tác dụng phụ của các thuốc này. Các hoạt chất chuyển hóa qua CYP3A4 được biết là kéo dài khoảng QT có thể bị chống chỉ định với itraconazole, vì sự kết hợp này có thể dẫn đến nhịp thất nhanh bao gồm cả xuất hiện xoắn đỉnh, loạn nhịp gây tử vong. Khi ngưng điều trị, tùy vào liều lượng và thời gian điều trị mà nồng độ itraconazole huyết tương giảm đến nồng độ không phát hiện được trong vòng từ 7 đến 14 ngày. Ở bệnh nhân xơ gan hay các bệnh nhân dùng chất ức chế CYP3A4, sự giảm nồng độ trong huyết tương có thể dần dần. Đặc biệt quan trọng khi bắt đầu điều trị với các thuốc có sự chuyển hóa bị ảnh hưởng bởi itraconazole.

Các thuốc tương tác được phân loại như sau:

- “Chống chỉ định”: Không có bất kỳ tình huống nào được dùng các thuốc này đồng thời với itraconazole, và cho đến 2 tuần sau khi ngưng điều trị với itraconazole.

- “Không khuyến cáo”: Nên tránh dùng thuốc này trong khi điều trị và cho đến 2 tuần sau khi ngưng điều trị với itraconazole, ngoại trừ trường hợp lợi ích vượt trên nguy cơ tác dụng phụ. Nếu việc dùng đồng thời là không thể tránh, cần phải kiểm soát lâm sàng về các dấu hiệu hay triệu chứng của việc tăng và kéo dài tác dụng hay tác dụng phụ của các thuốc tương tác và giảm liều hoặc can thiệp khi cần thiết. Khuyến cáo nên đo nồng độ itraconazole huyết tương khi thích hợp.
- “Dùng thận trọng”: Kiểm soát kỹ khi dùng đồng thời với itraconazole. Khi dùng đồng thời, bệnh nhân được kiểm soát chặt chẽ về các dấu hiệu hay triệu chứng của việc tăng và kéo dài tác dụng hay tác dụng phụ của các thuốc tương tác và giảm liều khi cần thiết. Khuyến cáo nên đo nồng độ itraconazole huyết tương khi thích hợp.

Ví dụ về các hoạt chất có thể có nồng độ trong huyết tương tăng do itraconazole được liệt kê:

Nhóm	Chống chỉ định	Không khuyến cáo	Dùng thận trọng
Chẹn Alpha		tamsulosin	
Giảm đau	levacetylmethadol (levomethadyl), methadon	fentanyl	alfentanil, buprenorphin IV và sublingual, oxycodon
Chống loạn nhịp	disopyramid, dofetilid, dronedaron, quinidin		digoxin
Kháng sinh		rifabutin ^a	
Thuốc kháng đông và chống kết tập tiểu cầu		rivaroxaban	coumarins, cilostazol, dabigatran
Chống co giật		carbamazepine ^a	
Trị tiểu đường			repaglinid, saxagliptin
Thuốc trị giun sán và chống đơn bào	halofantrine		praziquantel
Kháng Histamin	astemizol, mizolastin, terfenadin		ebastin
Trị đau nửa đầu	ergot alkaloids, such as dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin, methylegometrin (methylergonovin)		eletriptan
Chống ung thư	irinotecan	dasatinib, nilotinib, trabectedin	bortezomib, busulphan, docetaxel, erlotinib, ixabepilone, lapatinib, trimetrexate, vinca alkaloids
Thuốc trị loạn thần, giảm lo âu và thuốc ngủ	lurasidon, oral midazolam, pimoziđ, sertindol, triazolam		alprazolam, aripiprazol, brotizolam, buspiron, haloperidol, midazolam IV, perospiron, quetiapin, ramelteon, risperidon
Kháng virus			maraviroc, indinavir ^b , ritonavir ^b , saquinavir

Chẹn beta			nadolol
Chẹn kênh calci	bepidil, felodipin, lercanidipin, nisoldipin		dihydropyridines khác, including verapamil
Thuốc tim mạch	ivabradin, ranolazin	aliskiren	
Lợi tiểu	eplerenon		
Thuốc tiêu hóa	cisaprid		aprepitant, domperidon
Ức chế miễn dịch		everolimus	budesonid, ciclesonid, ciclosporin, dexamethason, fluticason, methylprednisolon, rapamycin (sirolimus), tacrolimus, temsirolimus
Thuốc điều chỉnh lipid	lovastatin, simvastatin		atorvastatin
Thuốc hô hấp		salmeterol	
SSRIs, chống trầm cảm 3 vòng và các chất liên quan			reboxetin
Thuốc hệ tiết niệu		vardenafil	fesoterodin, imidafenacin, sildenafil, solifenacin, tadalafil, tolterodin
Khác	Colchicine, ở những bệnh nhân suy gan hay suy thận	colchicin	alitretinoïn (dạng uống), cinacalcet, mozavaptan, tolvaptan

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

Dùng đồng thời itraconazole với các NSAID meloxicam có thể giảm nồng độ trong huyết tương của meloxicam. Nên thận trọng khi dùng meloxicam đồng thời với itraconazole và tác dụng hay tác dụng phụ của nó phải được kiểm soát. Điều chỉnh liều meloxicam khi dùng đồng thời với itraconazole nếu cần thiết.

Trẻ em

Tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Bảng dưới đây thể hiện tác dụng không mong muốn phân loại theo cơ quan. Trong mỗi nhóm cơ quan, tác dụng không mong muốn được trình bày theo tần suất xuất hiện như sau:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$)

Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)

Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)

Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)

Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$)

Không biết (không được thiết lập từ dữ liệu sẵn có)

Cơ quan	Thường gặp $\geq 1/100$ đến $< 1/10$	Ít gặp $\geq 1/1000$ đến $< 1/100$	Hiếm gặp $\geq 1/10\ 000$ đến $< 1/1000$
Nhiễm khuẩn		Viêm xoang, nhiễm trùng đường hô hấp trên, viêm mũi	
Rối loạn máu và hệ lympho			Giảm bạch cầu
Rối loạn hệ miễn dịch		Quá mẫn*	Bệnh huyết thanh, phù mạch, phản ứng phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng			Tăng triglycerid huyết
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu		Giảm cảm giác, dị cảm, giảm vị giác.
Rối loạn mắt			Rối loạn thị giác (bao gồm nhìn đôi và nhìn mờ)
Rối loạn tai và tai trong			Giảm thính lực tạm thời hay vĩnh viễn*, ù tai
Rối loạn tim mạch			Suy tim sung huyết*
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			Khó thở
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, buồn nôn	Nôn, tiêu chảy, táo bón, khó tiêu, đầy hơi.	Viêm tụy
Rối loạn gan mật		Bất thường chức năng gan	Độc tính gan nghiêm trọng (bao gồm một vài trường hợp suy gan cấp tính gây tử vong)*, tăng bilirubin máu.
Rối loạn da và mô dưới da		Nổi mề đay, nổi ban, ngứa	Hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, hồng ban đa dạng, viêm da bong vảy, viêm tiểu mạch máu ở da, hời đầu, nhạy cảm với ánh sáng.
Rối loạn thận và tiết niệu			Tiểu buốt
Rối loạn hệ sinh sản và vú		Rối loạn kinh nguyệt	Rối loạn cương dương
Rối loạn chung và vị trí dùng thuốc			Phù
Xét nghiệm			Tăng creatine phosphokinase máu

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

Hướng dẫn cách xử trí ADR

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều

Thông thường, các biến cố xảy ra có triệu chứng tương tự như tác dụng không mong muốn ở liều khuyến dùng.

Cách xử trí

Khi quá liều xảy ra, nên điều trị hỗ trợ. Than hoạt tính có thể được dùng nếu cần.

Itraconazole không bị loại trừ bằng thẩm phân máu.

Hiện vẫn chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho itraconazole.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: J02AC02

Cơ chế tác dụng:

Itraconazole ức chế 14 α -demethylase, làm giảm lượng ergosterol và làm gián đoạn quá trình tổng hợp màng tế bào ở nấm.

Cơ chế kháng thuốc

Sự kháng thuốc của nấm với các thuốc nhóm azole xuất hiện và phát triển chậm và thường là kết quả của nhiều sự đột biến gen. Cơ chế được mô tả như sau:

- Biểu hiện quá mức trên *ERG11*, gen mã hóa 14-alpha-demethylase (enzym đích)
- Đột biến điểm trên *ERG11* dẫn đến giảm ái lực của 14-alpha-demethylase với itraconazole.
- Biểu hiện quá mức các chất vận chuyển thuốc làm tăng bơm đẩy itraconazole từ tế bào nấm (cụ thể là loại bỏ itraconazole ra khỏi đích tác động của nó).
- Đề kháng chéo. Đề kháng chéo giữa các thuốc nhóm azole với nhau được quan sát thấy ở *Candida* mặc dù đề kháng một thuốc nào đó trong nhóm không nhất thiết đề kháng các thuốc khác.

Các loài thường nhạy cảm
<i>Aspergillus</i> spp. ²
<i>Blastomyces dermatitidis</i> ¹
<i>Candida albicans</i>
<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.
<i>Coccidioides immitis</i> ¹
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Fonsecaea</i> spp. ¹
<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Histoplasma</i> spp.
<i>Malassezia</i> (formerly <i>Pityrosporum</i>) spp.
<i>Microsporum</i> spp.
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> ¹
<i>Penicillium marneffei</i> ¹
<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Sporothrix schenckii</i>

Trichophyton spp.
Trichosporon spp.
Các loài nhận được đề kháng
<i>Candida glabrata</i> ³
<i>Candida krusei</i>
<i>Candida tropicalis</i> ³
Các sinh vật vốn dĩ đề kháng
Absidia spp.
Fusarium spp.
Mucor spp.
Rhizomucor spp.
Rhizopus spp.
<i>Scedosporium proliferans</i>
Scopulariopsis spp.

¹ Các sinh vật gặp phải ở những bệnh nhân sau khi trở về từ du lịch bên ngoài Châu Âu

² Chúng đề kháng *Aspergillus fumigatus* đã được báo cáo.

³ Nhạy cảm tự nhiên mức độ trung bình

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, itraconazole được hấp thu qua đường tiêu hóa. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của hoạt chất không chuyển hóa đạt được trong vòng 2-5 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng đường uống của itraconazole là 55%. Sinh khả dụng đường uống đạt được tối đa nếu dùng itraconazole trực tiếp sau khi ăn.

Phân bố

Itraconazole gắn kết mạnh với protein huyết tương đến 99,8%; đặc biệt với albumin huyết tương (99,6% chất chuyển hóa hydroxy). Itraconazole cũng có ái lực rõ với lipid. Chỉ 0,2% hoạt chất lưu thông ở dạng tự do trong huyết tương. Thể tích phân bố của itraconazole trong cơ thể là >700L, phân bố rộng rãi trong mô, nồng độ được xác định trong phổi, thận, gan, xương, dạ dày, lách và cơ cao hơn gấp 3 lần so với nồng độ trong huyết tương. Tỷ lệ trong não – huyết tương là khoảng 1.

Nồng độ itraconazole trong da cao hơn gấp 4 lần so với trong huyết tương. Sự thải trừ từ da phụ thuộc vào sự tái tạo biểu bì.

Nồng độ điều trị trong mô âm đạo giữ được hơn 3 ngày sau khi ngưng điều trị 1 ngày với liều 200 mg x 2 lần/ngày. Vì vậy, liều 1 ngày là đủ.

Chuyển hóa

Itraconazole được chuyển hóa chính qua gan với nhiều chất chuyển hóa được sinh ra bằng con đường này. Chất chuyển hóa chính là hydroxy-itraconazole có hoạt tính kháng nấm *in vitro* tương tự itraconazole. Nồng độ trong huyết tương của chất chuyển hóa hydroxyl cao gấp đôi nồng độ itraconazole.

Thải trừ

Itraconazole được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa không hoạt tính khoảng 35% qua nước tiểu và khoảng 54% qua phân trong 1 tuần. Đào thải qua thận dưới dạng không đổi dưới 0,03% liều, trong khi đào thải qua phân thay đổi trong khoảng 3-18% liều. Vì lượng itraconazole vượt qua lớp mô sừng vào các cơ quan được là không đáng kể, có thể giả định rằng itraconazole được đào thải từ các mô này thông qua sự tái tạo biểu bì. Trong khi itraconazole không thể được phát hiện trong huyết tương trong vòng 7 ngày sau khi ngưng điều trị, nồng độ trị liệu ở da vẫn duy trì hơn 2-4 tuần sau 4 tuần điều trị. Ở móng, itraconazole có thể xác định được trong vòng 1 tuần sau khi

bắt đầu điều trị. Sau khi ngưng sau 3 tháng điều trị, nồng độ trị liệu vẫn được phát hiện ít nhất 6 tháng.

Đối tượng đặc biệt

Suy giảm chức năng gan

Nghiên cứu được động học khi dùng liều đơn 100 mg itraconazole (1 viên nang 100 mg) được thực hiện trên 6 người khỏe mạnh và 12 người bị xơ gan. Không có thay đổi thống kê đáng kể trong AUC_{∞} giữa 2 nhóm trên. Có sự giảm đáng kể trong trung bình C_{max} và tăng thời gian bán thải gấp 2 lần (37 ± 17 so với 16 ± 5 giờ) ở bệnh nhân xơ gan so với người khỏe mạnh.

Không có dữ liệu sẵn có trên bệnh nhân xơ gan dùng itraconazole lâu dài.

Suy giảm chức năng thận

Dữ liệu sẵn có về việc dùng itraconazole trên bệnh nhân suy thận còn giới hạn. Thận trọng khi dùng thuốc này cho đối tượng bệnh nhân này.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 2 viên.

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

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C . Tránh ánh sáng và ẩm.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ACME FORMULATION PVT. LTD.

Ropar Road, Nalagarh, Distt. Solan, H.P.174101, Ấn Độ.

17