

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

ITROZOL® 100 MG CAPSULES

Để xa tầm tay của 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

Itraconazole pellet 22%

Tương đương itraconazole _____ 100 mg

Thành phần tá dược

Nang cứng size 0.

DẠNG BẢO CHẾ

Dạng bảo chế: Viên nang cứng

Mô tả: Viên nang cứng có phần thân và nắp màu xanh lá cây đục, hình trụ, hình dạng đồng đều, size 0, bên trong chứa các pellet hình cầu màu trắng đục đến màu kem.

CHỈ ĐỊNH

Bệnh nấm ngoài da

Itraconazole được chỉ định (nếu dùng ngoài không hiệu quả hoặc không đáp ứng) cho điều trị các tình trạng nhiễm nấm dưới đây:

- Bệnh nấm da (nấm da toàn thân, nấm da đầu, nấm da chân (lác đồng tiền), nấm bàn tay)
- Lang ben

Bệnh nấm toàn thân

Itraconazole được chỉ định trong trường hợp nhiễm nấm toàn thân như nhiễm nấm *Candida*, nhiễm nấm *Aspergillus*, nhiễm nấm *Histoplasma*.

Cần xem xét sử dụng các thuốc trị nấm phù hợp với hướng dẫn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

<i>Bệnh nấm ngoài da (da, niêm mạc)</i>		
Chỉ định	Liều dùng	Thời gian điều trị
Bệnh nấm da toàn thân, bệnh nấm da đầu	1 viên nang x 1 lần/ngày (tương đương 100 mg itraconazole)	2 tuần
Bệnh nấm ở lòng bàn tay và lòng bàn chân (nấm da chân (lác đồng tiền), nấm bàn tay)	1 viên nang x 1 lần/ngày (tương đương 100 mg itraconazole)	4 tuần
Lang ben	2 viên nang x 1 lần/ngày (tương đương 200 mg itraconazole)	7 ngày

Ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, như bệnh giảm bạch cầu trung tính, AIDS hay sau cấy ghép nội tạng, sinh khả dụng của itraconazole có thể thấp hơn. Gấp đôi liều có thể được chỉ định.

Itraconazole giữ trên da lâu đáng kể hơn so với trong máu. Thời gian điều trị tối ưu đạt được trong khoảng 2-4 tuần sau khi dùng Itraconazole trong trường hợp nhiễm nấm da.

<i>Bệnh nấm toàn thân</i>			
Chỉ định	Liều lượng	Thời gian điều trị (1)	Lưu ý
Nhiễm nấm <i>Aspergillus</i>	2 viên nang x 1 lần/ngày (tương đương 200 mg itraconazole)	2-5 tháng	Trong trường hợp bệnh xâm nhập và lan tỏa, tăng lên 2 viên nang x 2 lần/ngày (vào buổi sáng và buổi tối) (tương đương 400 mg itraconazole)
Nhiễm nấm <i>Candida</i>	1-2 viên nang x 1 lần/ngày (tương đương 100-200 mg itraconazole)	3 tuần-7 tháng	Trong trường hợp bệnh xâm nhập và lan tỏa, tăng lên 2 viên nang x 2 lần/ngày (vào buổi sáng và buổi tối) (tương đương 400 mg itraconazole)
Nhiễm nấm <i>Histoplasma</i>	2 viên nang x 1-2 lần/ngày (vào buổi sáng và buổi tối) (tương đương 200-400 mg itraconazole)	8 tháng	

⁽¹⁾ Thời gian điều trị nên được điều chỉnh tùy thuộc vào hiệu quả lâm sàng.

Bệnh nhân nhi

Do còn giới hạn về dữ liệu lâm sàng trong điều trị ở trẻ em, không chỉ định dùng thuốc này cho trẻ em trừ khi lợi ích vượt trội hơn nguy cơ.

Dự phòng nhiễm nấm: Không có dữ liệu sẵn có về hiệu quả trên bệnh nhân giảm bạch cầu. Kinh nghiệm về an toàn giới hạn sẵn có khi dùng liều 5 mg/kg/ngày dùng 2 lần.

Dùng ở bệnh nhân cao tuổi

Do còn giới hạn về dữ liệu lâm sàng trong điều trị ở người cao tuổi, không chỉ định dùng thuốc này cho người cao tuổi trừ khi lợi ích vượt trội hơn nguy cơ.

Dùng ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Sinh khả dụng đường uống của itraconazole có thể bị giảm ở bệnh nhân suy thận. Nên cân nhắc điều chỉnh liều.

Dùng ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan

Itraconazole được chuyển hóa chủ yếu ở gan. Ở bệnh nhân xơ gan, thời gian bán hủy của itraconazole phần nào bị kéo dài và sinh khả dụng đường uống của itraconazole phần nào bị giảm đi. Nên cân nhắc điều chỉnh liều.

Cách dùng

Viên nang được nuốt trực tiếp với một ít nước mà không được nhai sau bữa ăn để đạt được sự hấp thu tối đa.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Itraconazole chống chỉ định ở những bệnh nhân đã biết quá mẫn với itraconazole hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định khi phối hợp Itraconazole với các thuốc sau:

- Chất nền được chuyển hóa qua cytochrome P450 3A4, có thể kéo dài khoảng QT, như astemizole, bepridil, cisapride, dofetilide, levacetylmethadole (levomethadyl), mizolastine, pimozide, quinidine, sertindole và terfenadine. Phối hợp có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của các chất nền này, điều này có thể dẫn đến kéo dài QT và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.
- Các chất ức chế men khử HMG-CoA được chuyển hóa qua cytochrom P450 3A4 như atorvastatin, lovastatin và simvastatin.
- Triazolam và midazolam dạng uống.
- Các alkaloid của nấm cựa gà như dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine và methylergometrine (methylergonovine)
- Eletriptan
- Nisoldipine

Itraconazole không được sử dụng trong khi mang thai, ngoại trừ trong các tình huống đe dọa tính mạng.

Không nên dùng itraconazole cho bệnh nhân có bằng chứng rối loạn chức năng tâm thất như suy tim sung huyết (CHF) hoặc có tiền sử CHF ngoại trừ có nguy hại đến tính mạng hoặc bị nhiễm khuẩn nặng khác.

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 chống nấm khác. Một trong những nguy cơ của itraconazole cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan là...

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.

Itraconazole 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 kì dấu hiệu, triệu chứng nào xảy ra trong quá trình điều trị, ngưng dùng itraconazole.

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 chẹn calci. Do đó, nên thận trọng khi dùng đồng thời itraconazole và các thuốc chẹn 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 itraconazole. 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 itraconazole 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 itraconazole 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 itraconazole 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 itraconazole 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 itraconazole 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 itraconazole 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 itraconazole 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 itraconazole 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*, *blastomyces*, *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 itraconazole.

Khả năng thay thuốc

Không đề nghị thay viên nang itraconazole 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 carbohydrate

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

Sử dụng cho phụ nữ có thai:

Itraconazole 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 itraconazole 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 ngăn chặn 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 itraconazole 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 Kỵ 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 được động học của itraconazole. Tương tự, itraconazole có thể thay đổi được 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 itraconazole 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, rifampicin.
- Chống co giật: Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin.
- Kháng virus: Efavirenz, nevirapine.

Vi 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), methadone	fentanyl	alfentanil, buprenorphine IV and sublingual, oxycodone
Chống loạn nhịp	disopyramide, dofetilide, dronedarone, quinidine		digoxin
Kháng sinh		rifabutin*	
Thuốc kháng đông và chống kết tập tiểu cầu		rivaroxaban	coumarins, cilostazol, dabigatran
Chống co giật		carbamazepine*	
Trị tiểu đường			repaglinide, saxagliptin
Thuốc trị giun sán và chống đơn bào	halofantrine		praziquantel
Kháng Histamin	astemizole, mizolastine, terfenadine		ebastine
Trị đau nửa đầu	ergot alkaloids, such as dihydroergotamine, ergometrine (ergonovine), ergotamine, methylergometrine (methylergonovine)		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	lurasidone, oral midazolam, pimozone, sertindole, triazolam		alprazolam, aripiprazole, brotizolam, buspirone, haloperidol, midazolam IV, perospirone, quetiapine, ramelteon, risperidone
Kháng virus			maraviroc, indinavir [†] , ritonavir [†] , saquinavir
Chẹn beta			nadolol
Chẹn kênh calci	bepidil, felodipine, lercanidipine, nisoldipine		other dihydropyridines, including verapamil
Thuốc tim mạch	ivabradine, ranolazine	aliskiren	
Lợi tiểu	epplerenone		
Thuốc tiêu hóa	cisapride		aprepitant, domperidone
Ức chế miễn dịch		everolimus	budesonide, ciclesonide, ciclosporin, dexamethasone, fluticasone, methylprednisolone, 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			reboxetine
Thuốc hệ tiết niệu		vardeafil	fesoterodine, imidafenacin, sildenafil, solifenacin, tadalafil, tolterodine
Khác	Colchicine, ở những bệnh nhân suy gan hay suy thận	colchicine	alitretinoin (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 triglyceride 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	Hoại tử thượng bì nhiễm độc, 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, hội đẩu, 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
Nét nghiệm			Tăng creatine phosphokinase máu

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

QUẢ 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

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Itraconazol là một dẫn chất triazol tổng hợp có tác dụng chống nấm, bao gồm cả nấm mốc và nấm da. Tác dụng chống nấm của thuốc tương tự fluconazol và ketoconazol, mặc dù có khác nhau một chút về dược lực học và phổ tác dụng rộng hơn ketoconazol. Itraconazol có tác dụng ổn định trên lâm sàng, đặc biệt với *Aspergillus* spp. Thuốc cũng có tác dụng chống lại *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Candida*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Basidiobolus* và *Sporotrichosis* spp.. Itraconazol ức chế các enzym phụ thuộc cytochrom P₄₅₀ của nấm, làm ức chế sinh tổng hợp ergosterol trong màng tế bào nấm, ảnh hưởng đến sự sống và phát triển của tế bào nấm.

Itraconazol không có tác dụng với *Fusarium*, *Scedosporium* hoặc *Scopulariopsis*, bao gồm *S. acremonium* và *S. brevicaulis*.

Kháng thuốc:

Một số chủng nấm kháng Itraconazol đã phân lập được từ nghiên cứu *in vitro* và mẫu lấy từ bệnh nhân khi dùng thuốc dài ngày. Những nấm đã kháng itraconazol, kể cả *Candida* có thể kháng chéo với các thuốc chống nấm azol khác như fluconazol, ketoconazol.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc tính dược động chung

Dược động học của itraconazole đã được điều tra ở những đối tượng khỏe mạnh, đối tượng đặc biệt và bệnh nhân sau khi dùng liều đơn và liều đa.

Hấp thu

Sau khi uống, itraconazole được hấp thu nhanh chóng sau khi uống. 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 đã được đo ở chó beagle. Sự hấp thu vào các mô keratin, đặc biệt là da, cao hơn đến bốn lần so với trong huyết tương.

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 hydroxy-itraconazole cao gấp đôi nồng độ itraconazole. Như trong các nghiên cứu *in vitro*, CYP 3A4 là enzyme chính có liên quan đến quá trình chuyển hóa 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. Độ thanh thải itraconazole giảm ở liều cao hơn do chuyển hóa ở gan bão hòa.

Tuyến tính / phi tuyến tính

Do hệ quả của dược động học phi tuyến tính, itraconazole tích lũy trong huyết tương trong suốt dùng nhiều liều. Nồng độ ở trạng thái ổn định thường đạt được trong khoảng 15 ngày, với giá trị C_{max} và AUC cao gấp 4 đến 7 lần so với nồng độ được thấy sau khi uống liều duy nhất. Thời gian bán thải trung bình của itraconazole là khoảng 40 giờ sau khi dùng liều lặp lại.

Đối tượng đặc biệt

Suy giảm chức năng gan

Nghiên cứu dược 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 AUC₀₋₂₄ 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.

Bệnh nhân nhi

Hai nghiên cứu dược động học đã được thực hiện ở trẻ em bị giảm bạch cầu từ 6 tháng đến 14 tuổi, trong đó dung dịch uống itraconazole được dùng 5 mg/kg một lần hoặc hai lần mỗi ngày. Phơi nhiễm với itraconazole có phần cao hơn ở trẻ lớn (6 đến 14 tuổi) so với trẻ nhỏ. Ở tất cả trẻ em, nồng độ itraconazole trong huyết tương đã đạt được trong vòng 3 đến 5 ngày sau khi bắt đầu điều trị và duy trì trong suốt quá trình điều trị.

QUY CÁCH DÙNG CỐI

Hộp 3 vỉ x 5 viên nang cứng.

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

Bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, dưới 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

ARENAGROUPS.A.

Địa chỉ: B-dul Dunării, Nr. 54, Oras Voluntari, Jud. Ilfov, cod 077190, Romania.