



Rx “Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc”

NOVITRAL

(Itraconazol pellet 22% tương đương 100 mg Itraconazol)

“Để 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 dược chất:

Itraconazol pellet 22% 454,55 mg (tương đương 100,00 mg Itraconazol).

- Thành phần tá dược: hạt đường, acid methacrylic – methyl methacrylat copolymer, hypromellose E5, polyethylen glycol 6000, methylen chlorid, isopropyl alcohol, vỏ nang cứng gelatin.

Dạng bào chế: Viên nang cứng hình thuôn, nắp màu xanh dương, thân màu hồng, bên trong chứa hạt hình cầu màu trắng.

Chỉ định

- Nấm *Candida* âm đạo.
- Nấm miệng.
- Nấm da do các chủng nhạy cảm với itraconazol (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*), như nấm da bàn chân, nấm da đùi, nấm da cánh tay, cẳng chân, nấm da bàn tay.
- Lang ben.
- Nấm móng do *Dermatophytes* và/hoặc nấm men.
- Nấm *Candida* toàn thân.
- Nhiễm *Cryptococcus* (bao gồm cả viêm màng não do *Cryptococcus*). Ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch và bệnh nhân nhiễm *Cryptococcus* ở hệ thần kinh trung ương, chỉ sử dụng itraconazol khi liệu pháp đầu tay không phù hợp hoặc không hiệu quả.
- Nhiễm nấm *Histoplasma*.
- Nhiễm nấm *Aspergillus*. Có thể sử dụng itraconazol để điều trị cho bệnh nhân nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn do các chủng đã kháng hoặc bệnh nhân không dung nạp với amphotericin B.
- Điều trị duy trì ở bệnh nhân AIDS để dự phòng tái phát bệnh nấm tiềm ẩn do các chủng đã kháng hoặc bệnh nhân không dung nạp với liệu pháp kháng nấm toàn thân đầu tay.
- Do đặc tính dược động học, không nên sử dụng itraconazol dùng đường uống (viên nang) để điều trị khởi đầu cho bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân mức độ nặng, đe dọa tính mạng. Nên sử dụng chế phẩm đường uống để điều trị duy trì, sau khi đã điều trị khởi đầu bằng itraconazol tiêm tĩnh mạch.

Cần xem xét hướng dẫn chính thức về việc sử dụng thuốc chống nấm thích hợp.

Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

Chỉ định	Liều dùng	Thời gian điều trị
Nấm <i>Candida</i> âm đạo	200 mg x 2 lần/ngày	1 ngày
	200 mg x 1 lần/ngày	3 ngày
Lang ben	200 mg x 1 lần/ngày	7 ngày
Nấm da bàn chân, da đùi	100 mg x 1 lần/ngày	15 ngày

	200 mg x 1 lần/ngày	7 ngày ¹
Nấm da bàn tay, cánh tay, cẳng chân	100 mg x 1 lần/ngày	30 ngày
Nấm <i>Candida</i> miệng	100 mg x 1 lần/ngày	15 ngày ¹

¹ Ở một số bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, như giảm bạch cầu, AIDS hoặc bệnh nhân cấy ghép cơ quan, sinh khả dụng đường uống của itraconazol giảm. Trong những trường hợp này, có thể phải tăng liều lên gấp đôi.

Nấm móng

Bệnh nhân nấm móng có thể được điều trị theo chế độ điều trị liên tục hoặc liều cao (liều pulse).

Điều trị liều cao (liều pulse):

Một liều pulse bao gồm việc dùng thuốc 2 viên (200 mg) x 2 lần/ngày trong 1 tuần.

Nên dùng 2 liều pulse để điều trị nấm móng tay và 3 liều pulse để điều trị nấm móng chân. Mỗi liều pulse cách nhau 3 tuần không điều trị. Đánh giá đáp ứng lâm sàng qua hình dạng móng mới mọc khi quá trình điều trị kết thúc.

Vị trí nhiễm nấm móng	Tuần 1	Tuần 2	Tuần 3	Tuần 4	Tuần 5	Tuần 6	Tuần 7	Tuần 8	Tuần 9
Nấm móng chân có/không kèm nấm móng tay	Liều pulse thứ 1	Không điều trị			Liều pulse thứ 2	Không điều trị			Liều pulse thứ 3
Chỉ nhiễm nấm móng tay	Liều pulse thứ 1	Không điều trị			Liều pulse thứ 2				

Điều trị liên tục:

Dùng 2 viên (200 mg)/ngày x 1 lần/ngày trong 3 tháng.

Tốc độ thải trừ itraconazol ở da và móng chậm hơn so với trong huyết tương. Hiệu quả diệt nấm và đáp ứng lâm sàng đạt tối đa sau 2-4 tuần điều trị đối với nấm da và sau 6-9 tuần điều trị đối với nấm móng.

Nấm toàn thân (liều phụ thuộc vào tác nhân gây bệnh)

Thời gian điều trị nhiễm nấm toàn thân nên được điều chỉnh tùy theo hiệu quả diệt nấm và đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân:

Ở bệnh nhân mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải và bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính: khuyến cáo dùng liều 200 mg x 1 lần/ngày trong 14 ngày để điều trị nhiễm nấm *Candida* miệng do sự hấp thu itraconazol giảm ở nhóm đối tượng này.

Thời gian điều trị nhiễm nấm toàn thân nên được quyết định bởi hiệu quả diệt nấm và đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân:

Chỉ định	Liều	Thời gian điều trị	Chú ý
Nấm <i>Aspergillus</i>	200 mg x 1 lần/ngày	2 - 5 tháng	Tăng liều lên 200 mg x 2 lần/ngày nếu nhiễm nấm trên diện rộng
Nấm <i>Candida</i>	100 – 200 mg x 1 lần/ngày	3 tuần – 7 tháng	
Nấm <i>Cryptococcus</i> ngoài màng não	200 mg x 1 lần/ngày	10 tuần	Điều trị duy trì (trong trường hợp nấm màng não): 200 mg x 1 lần/ngày
Viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	200 mg x 2 lần/ngày	2 – 6 tháng	
Nấm <i>Histoplasma</i>	200 mg x 1 lần/ngày	8 tháng	
	200 mg x 2 lần/ngày		

Giảm acid dạ dày:

Hấp thu itraconazol giảm khi acid dạ dày giảm. Ở bệnh nhân dùng thuốc trung hòa acid dịch vị (ví dụ: nhôm hydroxyd), nên dùng thuốc ít nhất 2 giờ sau khi uống itraconazol. Ở bệnh nhân thiếu acid dịch vị như bệnh nhân AIDS và bệnh nhân dùng thuốc ức chế bài tiết acid dịch vị (ví dụ: thuốc kháng H₂, thuốc ức chế bơm proton), nên uống itraconazol cùng nước có ga.

Bệnh nhân AIDS, giảm bạch cầu

Hấp thu thuốc giảm ở bệnh nhân AIDS, giảm bạch cầu có thể làm giảm nồng độ itraconazol trong máu và giảm hiệu quả điều trị. Vì vậy, cần giám sát nồng độ thuốc trong máu và điều chỉnh liều nếu cần trong những trường hợp này.

Trẻ em

Do dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng itraconazol ở trẻ em còn hạn chế, không nên dùng thuốc ở trẻ em trừ khi lợi ích vượt quá nguy cơ.

Người cao tuổi

Không khuyến cáo

Bệnh nhân suy gan:

Dữ liệu sẵn có về việc sử dụng itraconazol đường uống ở bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Cần thận trọng khi dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.

Suy thận

Dữ liệu sẵn có về việc sử dụng itraconazol đường uống ở bệnh nhân suy thận còn hạn chế. Cần thận trọng khi dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống, uống ngay sau bữa ăn để hấp thu đạt tối đa. Nuốt toàn bộ viên thuốc với một lượng nhỏ nước.

Chống chỉ định:

Chống chỉ định ở bệnh nhân mẫn cảm với itraconazol hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc sau:

- Các chất được chuyển hóa qua cytochrom P450 3A4, có nguy cơ gây kéo dài khoảng QT, như astemizol, bepridil, cisaprid, dofetilid, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastin, pimozid. Phối hợp itraconazol với các thuốc này có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc dùng cùng, từ đó có thể dẫn đến kéo dài QT và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.
- Các chất ức chế enzym HMG-CoA reductase và được chuyển hóa qua cytochrom P450 3A4 như atorvastatin, lovastatin và simvastatin.
- Triazolam và midazolam đường uống.
- Các alcaloid cựa lửa mạch như dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin và methylergometrin (methylergonovin)
- Eletriptan
- Nisoldipin

Không nên dùng itraconazol cho bệnh nhân có triệu chứng rối loạn chức năng tâm thất như suy tim sung huyết (CHF) hoặc tiền sử CHF, trừ trường hợp đe dọa tính mạng hoặc nhiễm trùng nghiêm trọng khác.

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

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản dùng itraconazol nên sử dụng biện pháp tránh thai cho đến khi có kinh nguyệt sau khi ngừng sử dụng itraconazol.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Dị ứng chéo

Không có thông tin liên quan đến dị ứng chéo giữa itraconazol và các thuốc chống nấm azol khác. Cần thận trọng khi kê đơn viên nang itraconazol cho bệnh nhân quá mẫn cảm với các azol khác.

Ảnh hưởng đến tim

Trong một nghiên cứu sử dụng itraconazol tiêm truyền tĩnh mạch trên đối tượng người tình nguyện khỏe mạnh, người ta đã quan sát thấy hiện tượng giảm thoáng qua, không biểu hiện triệu chứng của phân suất tổng máu thất trái; tự hết trước lần tiêm truyền tiếp theo. Mọi liên hệ trên lâm sàng của những phát hiện này với chế phẩm đường uống vẫn chưa được biết.

Itraconazol đã được chứng minh làm giảm co bóp cơ tim và có liên quan đến các báo cáo về suy tim sung huyết. Suy tim được báo cáo thường xuyên hơn với tổng liều 400 mg/ngày so với các mức liều tổng thấp hơn, cho thấy nguy cơ suy tim có thể tăng khi tổng liều itraconazol/ngày tăng. Không nên sử dụng itraconazol ở những bệnh nhân bị suy tim sung huyết hoặc có tiền sử suy tim sung huyết trừ khi lợi ích rõ ràng vượt xa nguy cơ. Đánh giá lợi ích/nguy cơ xem xét đến các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của chỉ định, chế độ dùng thuốc (ví dụ: tổng liều hàng ngày) và các yếu tố nguy cơ gây suy tim sung huyết ở bệnh nhân, bao gồm: bệnh tim, như bệnh thiếu máu cục bộ và bệnh van tim; bệnh phổi, như bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính; suy thận và các rối loạn phù nề khác. Những bệnh nhân này cần được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim sung huyết, cần được điều trị thận trọng và theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim sung huyết trong quá trình điều trị; nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng như vậy xảy ra trong quá trình điều trị, nên ngừng sử dụng itraconazol.

Thuốc chẹn kênh canxi có thể có tác dụng làm giảm co thắt cơ tim. do đó có thể hiệp đồng cộng làm tăng tác dụng này của itraconazol. Ngoài ra, itraconazol có thể ức chế chuyển hóa các thuốc chẹn kênh canxi. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng đồng thời itraconazol và thuốc chẹn kênh canxi do tăng nguy cơ mắc suy tim sung huyết.

Ảnh hưởng đến gan

Có trường hợp nhiễm độc gan nghiêm trọng, dù rất hiếm gặp, bao gồm một số trường hợp suy gan cấp gây tử vong khi sử dụng itraconazol. Hầu hết các trường hợp này xảy ra ở những bệnh nhân đã mắc bệnh gan từ trước, được điều trị nhiễm nấm toàn thân, có các bệnh lý mắc kèm nghiêm trọng khác và/hoặc đang dùng thuốc gây độc gan khác. Một số bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ rõ ràng đối với bệnh gan. Một số trường hợp được quan sát thấy trong tháng đầu điều trị, kể cả tuần đầu tiên. Nên cân nhắc theo dõi chức năng gan ở những bệnh nhân điều trị bằng itraconazol. Bệnh nhân cần được hướng dẫn để báo cáo kịp thời cho bác sĩ các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý viêm gan như chán ăn, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, đau bụng hoặc nước tiểu sẫm màu. Ở những bệnh nhân này nên ngừng điều trị ngay lập tức và nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan. Ở những bệnh nhân bị tăng men gan hoặc bệnh gan đang hoạt động, hoặc đã bị nhiễm độc gan do các thuốc khác, không nên bắt đầu điều trị trừ khi lợi ích vượt quá nguy cơ tổn thương gan. Trong những trường hợp như vậy, theo dõi men gan là cần thiết.

Giảm acid dạ dày

Hấp thu itraconazol từ viên nang itraconazol giảm khi acid dạ dày giảm. Ở những bệnh nhân đang dùng thuốc trung hòa acid dịch vị (ví dụ: nhôm hydroxyd), nên dùng thuốc ít nhất 2 giờ sau khi uống itraconazol. Ở những bệnh nhân bị giảm acid dạ dày như bệnh nhân AIDS và bệnh nhân dùng thuốc ức chế tiết acid (ví dụ, thuốc kháng H₂, thuốc ức chế bơm proton), nên uống itraconazol cùng đồ uống có ga.

Sử dụng ở trẻ em

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng viên nang itraconazol ở trẻ em còn hạn chế, vì vậy không nên dùng thuốc ở trẻ em trừ khi lợi ích vượt quá nguy cơ.

Sử dụng ở người cao tuổi

Dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng viên nang itraconazol ở người cao tuổi còn hạn chế, vì vậy không nên dùng thuốc ở người cao tuổi trừ khi lợi ích vượt quá nguy cơ.

Suy gan

Dữ liệu sẵn có về việc sử dụng itraconazol đường uống ở bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Cần thận trọng khi dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.

Suy thận

Dữ liệu sẵn có về việc sử dụng itraconazol đường uống ở bệnh nhân suy thận còn hạn chế. Cần thận trọng khi dùng thuốc cho nhóm bệnh nhân này.

Sinh khả dụng đường uống của itraconazol có thể thấp hơn ở bệnh nhân suy thận. Có thể điều chỉnh liều nếu cần.

Mất thính lực

Mất thính lực thoáng qua hoặc vĩnh viễn đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng itraconazol. Một số trường hợp trong các báo cáo này có sử dụng đồng thời quinidin, một thuốc bị chống chỉ định phối hợp cùng itraconazol. Tình trạng mất thính lực thường tự hết sau khi ngừng điều trị, nhưng có thể kéo dài ở một số bệnh nhân.

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Ở một số bệnh nhân suy giảm miễn dịch (ví dụ, bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, AIDS hoặc ghép tạng), sinh khả dụng đường uống của itraconazol có thể giảm.

Bệnh nhân nhiễm nấm toàn thân đe dọa tính mạng

Do đặc tính dược động học, không nên dùng itraconazol đường uống để khởi đầu điều trị ở những bệnh nhân bị nhiễm nấm nặng toàn thân đe dọa tính mạng.

Bệnh nhân AIDS

Ở những bệnh nhân bị AIDS đã được điều trị nhiễm nấm toàn thân như bệnh nấm *Sporotrichosis*, bệnh nấm *Blastomycosis*, bệnh nấm *Histoplasmosis* hoặc bệnh nấm *Cryptococcosis* (màng não và ngoài màng não) và có nguy cơ tái phát, bác sĩ nên đánh giá sự cần thiết phải điều trị duy trì.

Bệnh lý thần kinh

Nếu bệnh lý thần kinh xảy ra có thể do viên nang itraconazol, nên ngừng điều trị.

Rối loạn chuyển hóa carbohydrat

Thuốc có chứa sucrose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu enzym sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Kháng chéo

Trong trường hợp nhiễm nấm *Candida* toàn thân, nếu nghi ngờ các chủng *Candida* kháng fluconazol, không thể chắc chắn chúng còn nhạy cảm với itraconazol, do đó cần kiểm tra độ nhạy cảm của tác nhân với itraconazol trước khi bắt đầu điều trị.

Nguy cơ tương tác thuốc

Itraconazol có nguy cơ gây nhiều tương tác thuốc quan trọng trên lâm sàng.

Không nên sử dụng itraconazol trong vòng 2 tuần sau khi ngừng điều trị bằng các thuốc gây cảm ứng CYP3A4 (rifampicin, rifabutin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, *Hypericum perforatum* (St. John's wort)). Việc sử dụng itraconazol cùng các thuốc này có thể làm giảm nồng độ itraconazol trong huyết tương xuống dưới mức có tác dụng và do đó gây thất bại trong điều trị.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Không được sử dụng itraconazol trong khi mang thai, ngoại trừ trong các tình huống đe dọa tính mạng trong đó lợi ích cho mẹ vượt quá nguy cơ tiềm tàng cho thai nhi.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy itraconazol có độc tính với quá trình sinh sản.

Dữ liệu về việc sử dụng itraconazol ở phụ nữ có thai còn hạn chế. Trong các báo cáo hậu mại, có trường hợp dị tật bẩm sinh đã được báo cáo. Những trường hợp này bao gồm dị tật xương, bộ phận sinh dục, dị tật tim mạch và nhãn khoa cũng như bất thường trên nhiễm sắc thể và đa dị tật. Mỗi quan hệ nhân quả với itraconazol vẫn chưa được thiết lập.

Dữ liệu dịch tễ học về việc phơi nhiễm với itraconazol trong ba tháng đầu của thai kỳ - chủ yếu ở những bệnh nhân được nấm *Candida* âm đạo ngắn hạn - không cho thấy tăng nguy cơ dị tật so với nhóm đối chứng không phơi nhiễm thuốc ở bất kỳ loại dị tật nào.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản dùng itraconazol nên sử dụng biện pháp tránh thai cho đến khi có kinh nguyệt sau khi ngừng sử dụng itraconazol.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Một lượng rất nhỏ itraconazol được bài tiết vào sữa mẹ.

Vì vậy, nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi dùng thuốc ở phụ nữ cho con bú. Trong trường hợp nghi ngờ, bệnh nhân không nên 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 đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Khi lái xe và vận hành máy móc, phải tính đến các phản ứng bất lợi như chóng mặt, rối loạn thị giác và giảm thính lực có thể xảy ra trong một số trường hợp.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Thuốc ảnh hưởng đến hấp thu itraconazol

Thuốc làm giảm acid dạ dày làm giảm hấp thu itraconazol đường uống.

Thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa itraconazol

Itraconazol được chuyển hóa chủ yếu qua cytochrom CYP3A4.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc đã được thực hiện với rifampicin, rifabutin và phenytoin, là những chất gây cảm ứng mạnh enzym CYP3A4. Do sinh khả dụng của itraconazol và hydroxy-itraconazol trong các nghiên cứu này giảm mạnh đến mức hiệu quả điều trị giảm rất nhiều, không nên kết hợp itraconazol với các thuốc cảm ứng mạnh enzym này. Không có dữ liệu nghiên cứu chính thức nào có sẵn cho các chất gây cảm ứng enzym khác, như carbamazepin, *Hypericum perforatum* (St John's Wort), phenobarbital và isoniazid, nhưng tác dụng tương tự có thể xảy ra.

Các chất ức chế mạnh enzym này như ritonavir, indinavir, clarithromycin và erythromycin có thể làm tăng sinh khả dụng của itraconazol.

Tác dụng của itraconazol đến chuyển hóa các thuốc khác

Itraconazol có thể ức chế chuyển hóa các thuốc được chuyển hóa bởi họ cytochrom 3A. Điều này có thể làm tăng và/hoặc kéo dài tác dụng của chúng, kể cả tác dụng phụ. Khi phối hợp thuốc, nên tham khảo nhãn thuốc phối hợp tương ứng để biết thông tin về con đường chuyển hóa thuốc. Sau khi ngừng điều trị, nồng độ itraconazol trong huyết tương giảm dần, phụ thuộc vào liều và thời gian điều trị. Nên tính đến điều này khi xem xét tác dụng ức chế của itraconazol đối với thuốc khác dùng đồng thời.

Ví dụ:

Các thuốc sau đây chống chỉ định với itraconazol:

- Astemizol, bepridil, cisaprid, dofetilid, levacetylmethadol (levomethadyl), mizolastin, pimoizid, quinidin, mizolastin, pimoizid, quinidin, sertindol và terfenadin đều bị chống chỉ định phối hợp cùng itraconazol do sử dụng đồng thời có thể làm tăng nồng độ thuốc dùng cùng, từ đó có thể làm

kéo dài khoảng QT và gây xoắn đỉnh, dù hiếm gặp.

- Các chất ức chế enzym HMG-CoA reductase và được chuyển hóa CYP3A4 như atorvastatin, lovastatin và simvastatin.

- Triazolam và midazolam đường uống.

- Các alkaloid cựa lữa mạch như dihydroergotamin, ergometrin (ergonovin), ergotamin và methylergometrin (methylergonovin)

- Eletriptan

- Nisoldipin

Cần thận trọng khi phối hợp itraconazol với thuốc chẹn kênh canxi do tăng nguy cơ suy tim sung huyết. Ngoài tương tác dược động học liên quan đến enzym chuyển hóa thuốc CYP3A4, thuốc chẹn kênh canxi còn có thể có tác dụng giảm co bóp cơ tim, hiệp đồng cộng tính với tác dụng này của itraconazol.

Các thuốc sau đây nên được sử dụng thận trọng, và theo dõi nồng độ trong huyết tương, tác dụng hoặc tác dụng phụ của chúng. Có thể giảm liều của thuốc dùng cùng khi phối hợp với itraconazol nếu cần:

- Thuốc chống đông đường uống;

- Thuốc ức chế HIV protease như, indinavir, ritonavir và saquinavir;

- Một số chất chống ung thư như, busulfan, docetaxel, trimetrexat và các alkaloid từ cây dừa cạn;

- Thuốc chẹn kênh canxi và được chuyển hóa CYP3A4 như các dihydropyridin và verapamil;

- Một số thuốc ức chế miễn dịch như: cyclosporin, rapamycin (còn được gọi là sirolimus) và tacrolimus;

- Một số glucocorticosteroid như budesonid, dexamethason, flomason và methylprednisolon;

- Digoxin (thông qua ức chế P-glycoprotein)

Các thuốc khác: alfentanil, alprazolam, brotizolam, buspiron, carbamazepin, cilostazol, disopyramid, ebastin, eletriptan, fentanyl, halofantrin, midazolam IV, reboksetin.

Không quan sát thấy tương tác của itraconazol với zidovudin (AZT) và fluvastatin.

Itraconazol không gây cảm ứng enzym chuyển hóa ethinyloestradiol và norethisteron.

Ảnh hưởng đến liên kết protein

Các nghiên cứu *in vitro* đã chỉ ra rằng không có tương tác trên liên kết protein huyết tương giữa itraconazol và imipramin, propranolol, diazepam, cimetidin, indometacin, tolbutamid và sulfamethazin.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây đã được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng với viên nang itraconazol và/hoặc từ các báo cáo tự phát từ kinh nghiệm hậu mại cho tất cả các công thức itraconazol.

Trong các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến 2104 bệnh nhân điều trị bằng itraconazol cho chỉ định nấm da hoặc nấm móng, các phản ứng bất lợi thường được báo cáo nhất trong các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến đường tiêu hóa, da liễu và gan.

Bảng dưới đây trình bày các phản ứng có hại của thuốc theo hệ cơ quan. Trong mỗi hệ cơ quan, các phản ứng có hại của thuốc được trình bày theo tần suất gặp, sử dụng quy ước sau:

Rất phổ biến ($\geq 1/10$)

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

Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)

Hiếm gặp ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)

Rất hiếm gặp ($< 1/10000$)

Không biết (không thể được ước lượng từ dữ liệu có sẵn)

<i>Tần suất</i>	<i>Tác dụng không mong muốn</i>
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
<i>Hiếm gặp</i>	Giảm bạch cầu
<i>Không biết</i>	Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	
<i>Ít gặp</i>	Quá mẫn*
<i>Không biết</i>	Phản ứng phản vệ, phản ứng dạng phản vệ, phù mạch, bệnh huyết thanh
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
<i>Không biết</i>	Giảm kali máu, tăng triglycerid máu
Rối loạn hệ thần kinh trung ương	
<i>Ít gặp</i>	Đau đầu, chóng mặt, dị cảm
<i>Hiếm gặp</i>	Giảm cảm giác
<i>Không biết</i>	Viêm dây thần kinh ngoại biên*
Rối loạn thị giác	
<i>Hiếm gặp</i>	Rối loạn thị giác
<i>Không biết</i>	Nhìn mờ và nhìn đôi
Rối loạn thính giác, tiền đình	
<i>Hiếm gặp</i>	Ù tai
<i>Không biết</i>	Mất thính lực tạm thời hoặc vĩnh viễn*
Rối loạn tim	
<i>Không biết</i>	Suy tim sung huyết*
Rối loạn hệ hô hấp, trung thất và lồng ngực	
<i>Không biết</i>	Phù phổi
Rối loạn đường tiêu hóa	
<i>Thường gặp</i>	Đau bụng, buồn nôn
<i>Ít gặp</i>	Nôn, tiêu chảy, táo bón, khó tiêu, giảm vị giác, đầy hơi
<i>Hiếm gặp</i>	Viêm tụy
Rối loạn gan mật	
<i>Ít gặp</i>	Tăng bilirubin máu, tăng alanin aminotransferase, tăng aspartat aminotransferase
<i>Hiếm gặp</i>	Tăng enzym gan
<i>Không biết</i>	Suy gan cấp*, viêm gan, nhiễm độc gan*
Rối loạn da và mô dưới da	
<i>Thường gặp</i>	Phát ban
<i>Ít gặp</i>	Mề đay, rụng tóc, ngứa
<i>Không biết</i>	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, Hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng,

	viêm da tróc vảy, viêm mạch máu quá mẫn, tăng nhạy cảm với ánh sáng
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	
<i>Không biết</i>	Đau cơ, đau khớp
Rối loạn thận và hệ tiết niệu	
<i>Hiếm gặp</i>	Tiểu rắt
<i>Không biết</i>	Són tiểu (tiểu không tự chủ)
Rối loạn hệ sinh dục và tuyến vú	
<i>Ít gặp</i>	Rối loạn kinh nguyệt
<i>Không biết</i>	Rối loạn cương dương
Rối loạn tổng quát và bệnh lý tại vị trí hấp thu	
<i>Ít gặp</i>	Phù
<i>Hiếm gặp</i>	Sốt

* Xem thêm phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

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

Quá liều và cách xử trí

Không có sẵn dữ liệu.

Trong trường hợp quá liều, nên điều trị hỗ trợ. Trong vòng một giờ đầu tiên sau khi uống, có thể rửa dạ dày. Có thể dùng than hoạt tính nếu thích hợp.

Không thể loại itraconazol bằng thẩm tách máu.

Hiện không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng nấm sử dụng toàn thân, dẫn chất của triazol.

Mã ATC: J02AC02

Cơ chế tác dụng: itraconazol ức chế enzym 14 α -demethylase của nấm, làm giảm ergosterol và ức chế quá trình tổng hợp màng tế bào nấm.

Mối liên hệ dược động học/dược lực học

Mối liên hệ dược động học/dược lực học của itraconazol và triazol nói chung, chưa được hiểu rõ và phức tạp do thông tin về dược động học của thuốc chống nấm còn hạn chế.

Cơ chế kháng thuốc

Sự đề kháng của nấm với các azol tiến triển chậm và thường là kết quả của đột biến gen. Các cơ chế đã được mô tả là:

- Biểu hiện quá mức của ERG11, gen mã hóa 14-alpha-demethylase (enzym đích)
- Đột biến điểm trong gen ERG11 làm giảm ái lực của 14-alpha-demethylase đối với itraconazol
- Biểu hiện quá mức của kênh vận chuyển thuốc làm tăng đẩy itraconazol ra khỏi tế bào nấm (tăng loại bỏ itraconazol khỏi đích tác dụng)
- Kháng chéo: Kháng chéo giữa các thuốc cùng thuộc nhóm azol đã được quan sát thấy trong các loài *Candida* mặc dù việc đề kháng với một thuốc trong nhóm không đồng nghĩa với việc sẽ đề kháng với các thuốc khác.

Các chủng nhạy cảm với Itraconazol:

<i>Aspergillus</i> spp.	<i>Blastomyces dermatitidis</i>
<i>Cladosporium</i> spp.	<i>Candida albicans</i>

TRUNG
TAM
THUOC

<i>Fonsecaea</i> spp.	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Geotrichum</i> spp.	<i>Coccidioides immitis</i>
<i>Histoplasma</i> spp.	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Malassezia</i> (<i>Pityrosporum</i>) spp.	<i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>Microsporum</i> spp.	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
<i>Trichophyton</i> spp.	<i>Penicillium marneffe</i>
<i>Trichosporon</i> spp.	<i>Pseudallescheria boydii</i>
	<i>Sporothrix schenckii</i>

Đặc tính dược động học

Dược động học của itraconazol đã được nghiên cứu ở người khỏe mạnh, các nhóm đối tượng đặc biệt và trên bệnh nhân sau khi dùng một liều và nhiều liều. Nói chung, itraconazol được hấp thu nhanh. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 2 đến 5 giờ sau khi uống. Itraconazol được chuyển hóa mạnh ở gan thành một số chất chuyển hóa. Chất chuyển hóa chính là hydroxy-itraconazol, với nồng độ trong huyết tương gấp khoảng hai lần so với itraconazol dạng chưa chuyển hóa. Thời gian bán thải trung bình của itraconazol là khoảng 17 giờ sau khi dùng một liều duy nhất và tăng lên 34-42 giờ sau khi dùng liều lặp lại. Itraconazol có dược động học phi tuyến tính, do đó thuốc tích lũy trong huyết tương khi sử dụng liều lặp lại. Nồng độ ổn định trong huyết tương thường đạt được trong khoảng 15 ngày, với giá trị Cmax và AUC cao gấp 4 đến 7 lần so với nồng độ tìm được sau khi dùng một liều duy nhất. Không thể phát hiện thuốc trong huyết tương 7 ngày sau khi ngừng điều trị. Độ thanh thải itraconazol giảm ở liều cao do quá trình chuyển hóa ở gan bị bão hòa. Itraconazol được bài tiết dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt động khoảng 35% qua nước tiểu trong vòng một tuần và khoảng 54% qua phân.

Hấp thu

Itraconazol được hấp thu nhanh sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của thuốc ở dạng chưa chuyển hóa đạt được trong vòng 2 đến 5 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của itraconazol là khoảng 55%. Sinh khả dụng đường uống đạt tối đa khi uống thuốc ngay sau ăn.

Phân bố

Itraconazol liên kết nhiều với protein huyết tương (99,8%) trong đó chủ yếu là albumin (99,6% với chất chuyển hóa hydroxy). Thuốc cũng có ái lực mạnh với lipid. Chỉ 0,2% itraconazol trong huyết tương ở dạng tự do. Itraconazol có thể tích phân bố lớn (> 700 L), cho thấy thuốc phân bố rộng vào các mô: nồng độ thuốc trong phổi, thận, gan, xương, dạ dày, lá lách và cơ bắp cao hơn gấp hai đến ba lần nồng độ trong huyết tương. Tỷ lệ thuốc trong não so với trong huyết tương khoảng bằng 1 ở chó beagle. Sự hấp thu thuốc vào các mô giàu keratin, đặc biệt là da, cao hơn đến bốn lần so với trong huyết tương.

Chuyển hóa

Itraconazol được chuyển hóa mạnh ở gan thành một số chất chuyển hóa. Một trong những chất chuyển hóa chính là hydroxy-itraconazol, có hoạt tính kháng nấm *in vitro* tương đương với itraconazol. Nồng độ trong huyết tương của hydroxy-itraconazol gấp khoảng hai lần so với itraconazol.

Các nghiên cứu *in vitro* cũng cho thấy, CYP 3A4 là enzym chính liên quan đến chuyển hóa itraconazol.

Thải trừ

Itraconazol được thải trừ dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt động khoảng 35% qua nước tiểu trong vòng một tuần và khoảng 54% qua phân. Sự bài tiết qua thận của thuốc mẹ chiếm ít hơn 0,03% so với liều dùng, trong khi đó sự bài tiết qua phân của thuốc ở dạng không chuyển hóa chiếm khoảng 3 - 18% liều dùng. Độ thanh thải itraconazol giảm ở liều cao do quá trình chuyển hóa ở gan bị bão hòa.

Hấp thu itraconazol vào các mô giàu keratin, đặc biệt là da, cao gấp bốn lần so với huyết tương và việc loại bỏ itraconazol có liên quan đến tái tạo da. Trong khi nồng độ trong huyết tương giảm đến mức không thể phát hiện được 7 ngày sau khi ngừng sử dụng itraconazol, tác dụng điều trị trên da của thuốc có thể biểu hiện trong 2-4 tuần sau quá trình điều trị kéo dài bốn tuần. Nồng độ itraconazol trong móng đạt đến mức có thể phát hiện một tuần sau khi bắt đầu điều trị, tồn tại trong khoảng thời gian ít nhất sáu tháng sau quá trình điều trị ba tháng.

Các nhóm đối tượng đặc biệt

Suy gan: Một nghiên cứu dược động học sử dụng một liều itraconazol 100 mg duy nhất (một viên 100 mg) được thực hiện trên 6 đối tượng khỏe mạnh và 12 đối tượng xơ gan. Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về AUC_{∞} giữa hai nhóm này. C_{max} trung bình trung bình giảm đáng kể (47%) và thời gian bán thải tăng gấp đôi (37 ± 17 so với 16 ± 5 giờ) ở những người bị xơ gan so với những người khỏe mạnh.

Dữ liệu không về việc sử dụng itraconazol kéo dài ở bệnh nhân xơ gan không có sẵn.

Suy thận: Dữ liệu về việc sử dụng itraconazol đường uống ở bệnh nhân suy thận còn hạn chế. Cần thận trọng khi dùng thuốc cho nhóm đối tượng này.

Quy cách đóng gói:

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

Hộp 25 vỉ x 10 viên.

Điều kiện bảo quản: : Bảo quản trong bao bì kín, tránh ẩm, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 48 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

SEVEN STARS PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

18/5 Phetkasem Road, Moo 1, Ban Mai, Sam Phran, Nakhon Pathom 73110, Thái Lan.