

Khoa Dược – Tổ TTT – DLS

Tp. HCM, ngày tháng năm 2024

THÔNG TIN THUỐC**CRESEMBA (Isavuconazole)****Kính gửi:** Giám đốc

Trưởng Phòng KHTH

Ban phụ trách các khoa/phòng điều trị

Khoa Dược kính gửi thông tin thuốc **CRESEMBA (Isavuconazole)** để các Bác sĩ và Điều dưỡng xem xét và sử dụng trong điều trị.

Thuốc được sản xuất bởi công ty Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC (Mỹ).

**Hoạt chất:** Isavuconazole (dưới isavuconazonium sulfate)**Dạng bào chế và hàm lượng:**

- Viên nang cứng: 100 mg
- Bột pha dung dịch truyền: 200 mg

Thuốc **KHÔNG** được hưởng BHYT.**1. CHỈ ĐỊNH****Chỉ định chính thức**

- Nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn
- Nhiễm nấm *Mucorales* ở bệnh nhân không thích hợp với amphotericin B [1].

Chỉ định off-label:

- Bệnh nấm candida thực quản kháng fluconazole
- Viêm màng não do *Cryptococcus*
- Phòng ngừa nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân mắc bệnh huyết học ác tính hoặc ghép tế bào tạo máu [2].

2. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Trên cơ sở sinh khả dụng qua đường uống cao (98%), chuyển đổi giữa việc dùng qua tĩnh mạch và dùng qua đường uống là thích hợp khi có chỉ định lâm sàng [1].

	Dạng tiêm hàm lượng 200 mg	Dạng uống hàm lượng 100 mg
Liều tấn công	200 mg mỗi 8 giờ trong 48 giờ (6 liều)	
Liều duy trì	200 mg ngày 1 lần (bắt đầu 12 đến 24 giờ sau liều tấn công cuối cùng).	
Cách dùng	Hoàn nguyên với 5 mL nước cất pha tiêm. Tiếp tục pha loãng với 250 mL dung dịch tiêm natri clorid 0,9% hoặc dung dịch glucose 5%. Truyền trong 1 giờ. Sử dụng bộ dây truyền dịch màng lọc PES và kích thước lỗ lọc từ 0,2 - đến 1,2 μ m	Có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn. Nuốt nguyên viên nang.

3. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào.
- Dùng đồng thời với ketoconazole.
- Dùng đồng thời với ritonavir liều cao (> 200 mg mỗi 12 giờ).
- Dùng đồng thời với các thuốc cảm ứng CYP3A4/5 mạnh như là rifampicin, rifabutin, carbamazepine, barbiturate tác dụng kéo dài (ví dụ: phenobarbital), phenytoin và St. John's wort hoặc với các thuốc cảm ứng CYP3A4/5 trung bình như là efavirenz, nafcillin và etravirine.
- Bệnh nhân có hội chứng khoảng QT ngắn có tính gia đình [1].

4. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LỰC

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

Isavuconazole thể hiện tác dụng kháng nấm bằng cách ngăn chặn sự tổng hợp ergosterol, một thành phần chính của màng tế bào nấm, từ đó làm suy yếu cấu trúc và chức năng của màng tế bào nấm [1].

Isavuconazole là thuốc kháng nấm phổ rộng có hoạt tính *in vitro* tương tự như voriconazole đối với nấm men, nấm dimorphic và nấm sợi, nhưng có ưu điểm là có hoạt tính chống Mucorales, tác nhân gây bệnh mucormycosis. [3, 4]

5. ĐẶC ĐIỂM DƯỢC ĐỘNG

Isavuconazole được bào chế dưới dạng tiền dược isavuconazonium sulfate và có sẵn dưới hai dạng: tiêm tĩnh mạch (IV) và viên nang uống.

Isavuconazole có thời gian bán thải kéo dài ($T_{1/2}$) khoảng 130 giờ, cho phép dùng một lần mỗi ngày sau hai ngày dùng mỗi 8 giờ (tổng cộng sáu liều nạp).

Dạng viên nang uống được hấp thu tốt với sinh khả dụng tuyệt đối đạt 98%, gần như không bị ảnh hưởng bởi thức ăn [1]. Khi mở viên nang và dùng qua ống thông nuôi dưỡng, nồng độ thuốc đạt được tương đương với khi truyền tĩnh mạch [5].

Thuốc có thể tích phân bố lớn (~450 L), cho thấy mức độ thâm nhập mô cao. Liên kết protein huyết tương hơn 99%, chủ yếu là albumin. Điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng phân bố và hiệu quả của thuốc, đặc biệt trong các tình trạng có nồng độ albumin thấp (ví dụ: bệnh nhân suy gan nặng) [1].

Sự thải trừ của isavuconazole phụ thuộc nhiều vào chuyển hóa qua enzym gan CYP3A4, do đó dễ bị ảnh hưởng bởi tương tác thuốc (Xem mục 7. Tương tác thuốc) [1].

6. TÁC DỤNG PHỤ VÀ THẬN TRỌNG

Các tác dụng phụ thường gặp nhất của isavuconazole bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, đau đầu, tăng men gan, hạ kali máu và phù ngoại biên. Isavuconazole cũng có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng như độc tính trên gan và phản ứng truyền dịch (ớn lạnh, khó thở, hạ huyết áp) [1]. Tỷ lệ xuất hiện các tác dụng không mong muốn này chưa được xác định rõ, nhưng có vẻ không cao hơn so với các thuốc azole khác và ít gặp hơn so với voriconazole [3].

Trong một thử nghiệm lâm sàng pha II so sánh isavuconazole và voriconazole trong điều trị nhiễm nấm sợi (mold infections), tỷ lệ tác dụng phụ liên quan đến thuốc thấp hơn ở nhóm isavuconazole so với voriconazole (42% so với 60%) [6]. Bệnh nhân dùng isavuconazole có tỷ lệ thấp hơn các tác dụng phụ liên quan đến gan-mật, mắt, da và mô dưới da. Ngoài ra, isavuconazole đã được sử dụng thành công ở bệnh nhân không dung nạp thuốc azole khác [7].

Phản ứng truyền dịch hiếm gặp, dường như đặc trưng cho isavuconazole và có thể liên quan đến các hạt vi lượng trong chế phẩm tiêm tĩnh mạch [3]. Phải cho dùng dung dịch truyền bằng một bộ dây truyền dịch có bộ lọc trong đường truyền (kích thước lỗ lọc từ 0,2 μ m đến 1,2 μ m) làm bằng polyether sulfone (PES) [1].

Khác với hầu hết các azole khác (thường kéo dài khoảng QT), isavuconazole có liên quan đến việc rút ngắn khoảng QT. Ý nghĩa lâm sàng của tác dụng này vẫn chưa rõ ràng, nhưng isavuconazole chống chỉ định ở bệnh nhân có hội chứng QT ngắn bẩm sinh [1, 3].

Không giống như voriconazole và posaconazole, dạng tiêm tĩnh mạch của isavuconazole không chứa tá dược cyclodextrin (SBECD), giúp tránh nguy cơ tích lũy ở bệnh nhân suy thận [3].

7. TƯƠNG TÁC THUỐC

Isavuconazole là một chất ức chế trung bình CYP3A4/5 và isavuconazole cũng là cơ chất của CYP3A4/5. Isavuconazole là một thuốc ức chế nhẹ P-glycoprotein (P-gp), uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) và BCRP; dùng đồng thời với isavuconazole có thể làm tăng nồng độ các thuốc trong huyết tương.

Thuốc dùng đồng thời	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc	Khuyến nghị về việc dùng đồng thời
Các thuốc cảm ứng CYP3A4/5 mạnh (rifampicin, rifabutin, carbamazepine, barbiturate tác dụng kéo dài (phenobarbital), phenytoin và St. John's wort)	Nồng độ isavuconazole có thể giảm đáng kể	CHỐNG CHỈ ĐỊNH DÙNG ĐỒNG THỜI
Thuốc ức chế CYP3A4/5 mạnh (ketoconazole, ritonavir)	Isavuconazole <i>(khi dùng đồng thời với ketoconazole):</i> AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% Ritonavir tại liều cao có thể làm giảm đáng kể nồng độ isavuconazole	CHỐNG CHỈ ĐỊNH DÙNG ĐỒNG THỜI VỚI KETOCONAZOLE. Chống chỉ định dùng đồng thời với ritonavir liều cao (> 200 mg mỗi 12 giờ).
Chất nền của CYP3A4/5 (Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus)	Ciclosporin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42%	Theo dõi nồng độ trong huyết tương và điều chỉnh liều thích hợp nếu cần

Chất nền của UGT (Mycophenolate mofetil)	AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11%	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. MMF: cần phải theo dõi các tình trạng nhiễm độc.
Chất nền của P-gp (vincristine, vinblastine)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ của vinca alkaloid có thể tăng.	Vinca alkaloid: theo dõi cẩn thận sự xuất hiện của bất kỳ tình trạng nhiễm độc thuốc nào, và giảm liều nếu cần
Chất nền của BCRP (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, mitoxantrone)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ daunorubicin, doxorubicin, imatinib, mitoxantrone có thể tăng.	Theo dõi cẩn thận sự xuất hiện của bất kỳ tình trạng nhiễm độc thuốc nào, và giảm liều nếu cần

8. BẢO QUẢN

Thuốc chưa pha: Bảo quản trong tủ lạnh (2°C đến 8°C)

Thuốc đã pha loãng: trong 24 giờ ở 2°C đến 8°C, hoặc 6 giờ ở nhiệt độ phòng

Thuốc này chỉ dùng một lần. Loại bỏ các lọ đã sử dụng một phần [1].

9. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Tờ Hướng dẫn sử dụng thuốc CRESEMBA.

[2] Isavuconazole: Drug information – UpToDate. Ngày truy cập: 19/02/2025

[3] Pharmacology of azoles - UpToDate. Ngày truy cập: 19/02/2025

[4] Thompson GR, III, Wiederhold NP. 2010. Isavuconazole: a comprehensive review of spectrum of activity of a new triazole. Mycopathologia 170:291–313

[5] Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. Clin Infect Dis. 2015 Nov 15;61(10):1558-65

[6] Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):760-9.

[7] Ordaya EE, Alangaden GJ. Real-Life Use of Isavuconazole in Patients Intolerant to Other Azoles. Clin Infect Dis. 2016 Dec 1;63(11):1529-1530.

GIÁM ĐỐC DUYỆT

TRƯỞNG KHOA DƯỢC

NGƯỜI BIÊN SOẠN

TS.BS.CKII. PHÙ CHÍ DŨNG

DS.CKII. TRƯƠNG ANH THƯ

DS. LÊ THỊ HỒNG CHÂU

Nơi nhận:

– Ban Giám Đốc

– Khoa LS

– P.KHTH

– Lưu KD

