

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



AZZOL-S 150 MG/CAP

Để xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN:

Dược chất: Fluconazole 150 mg

Tá dược: Lactose monohydrate, Maize starch, Colloidal anhydrous silica, Sodium lauryl sulfate, Magnesium stearate, Vỏ nang (Gelatin, Titanium dioxide (E 171) (CI 77891), Tartrazine (E102) (CI19140), Erythrosine (E127) (CI5430), Patent blue V (E131) (CI42051))

DẠNG BÀO CHẾ: Viên nang cứng

Viên nang cứng cỡ số 0, màu xanh lá cây đậm/trắng.

CHỈ ĐỊNH:

Thuốc được chỉ định điều trị trong các nhiễm nấm dưới đây.

Thuốc được chỉ định dùng ở người lớn để điều trị:

- Viêm màng não do Cryptococcus
- Nhiễm Coccidioides
- Nhiễm Candida xâm lấn.
- Nhiễm nấm candida niêm mạc bao gồm nhiễm Candida miệng - hầu, thực quản, Candida niệu và nhiễm Candida ở da - niêm mạc mạn tính.
- Nhiễm Candida gây teo ở miệng mạn tính (đau miệng do răng giả) nếu vệ sinh răng miệng hoặc điều trị tại chỗ không đáp ứng đủ
- Nhiễm Candida âm đạo cấp hoặc mạn tính; khi liệu pháp điều trị tại chỗ không thích hợp.
- Viêm quy đầu do Candida khi liệu pháp tại chỗ không phù hợp.
- Nhiễm nấm da bao gồm *nấm chân*, *nấm thân*, *nấm bẹn*, *lang ben* và các tình trạng nhiễm Candida ở da khi có chỉ định liệu pháp toàn thân.
- Nhiễm nấm móng khi các thuốc khác không phù hợp.

AZZOL-S được chỉ định sử dụng ở người lớn điều trị dự phòng:

- Tái phát viêm màng não do Cryptococcus ở những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao.
- Tái nhiễm Candida miệng - hầu hoặc thực quản ở bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ bị tái phát cao.
- Để giảm tỷ lệ nhiễm Candida âm đạo mạn tính (từ 4 đợt trở lên một năm).
- Dự phòng nhiễm Candida ở bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính kéo dài (chẳng hạn như bệnh nhân có u máu ác tính đang được hoá trị hoặc bệnh nhân được ghép tế bào gốc của máu).

AZZOL-S được chỉ định cho trẻ mới sinh đủ tháng, trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi, trẻ em và thiếu niên từ 0 đến 17 tuổi:

Hướng dẫn sử dụng thuốc

AZZOL-S được dùng để điều trị nhiễm Candida niêm mạc (miệng - hầu, thực quản), nhiễm Candida xâm lấn, viêm màng não do Cryptococcus và dự phòng nhiễm Candida ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. AZZOL-S có thể được dùng để điều trị duy trì ngăn ngừa tái phát viêm màng não do Cryptococcus ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao (xem mục Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Có thể tiến hành điều trị trước khi biết kết quả của việc nuôi cấy và các kết quả xét nghiệm khác; tuy nhiên, khi có kết quả, liền điều chỉnh điều trị chống nhiễm khuẩn cho phù hợp.

Nên tham khảo hướng dẫn chính thức về cách dùng thuốc kháng nấm hợp lý.



LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng

Liều dùng phải dựa trên bản chất và mức độ nhiễm nấm. Khi điều trị những tình trạng nhiễm nấm cần dùng phác đồ đa liều, phải tiếp tục cho đến khi các thông số lâm sàng hoặc xét nghiệm cho thấy tình trạng nhiễm nấm hoạt động đã thuyên giảm. Điều trị không đủ thời gian có thể dẫn đến tái phát nhiễm nấm hoạt động.

Người lớn

| Chỉ định | Liều dùng | Thời gian điều trị | |
|--------------------------------|---|---|--|
| Nhiễm nấm Cryptococcus: | Điều trị viêm màng não do Cryptococcus | Liều tấn công: 400 mg ngày đầu tiên, liều tiếp theo sau đó: 200 mg - 400 mg x 1 lần/ngày | Thông thường ít nhất từ 6 - 8 tuần, trong những trường hợp đe dọa tính mạng, liều có thể tăng lên 800 mg/ngày. |
| | Điều trị duy trì để ngăn ngừa tái phát viêm màng não do Cryptococcus ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao. | 200 mg x 1 lần/ngày | Không thời hạn với liều 200 hàng ngày là 200mg |
| Nhiễm Coccidioides | 200 mg đến 400 mg x 1 lần/ngày | 11 - 24 tháng hoặc lâu hơn tùy theo từng bệnh nhân. Có thể xem xét sử dụng liều 800 mg mỗi ngày cho một số tình trạng nhiễm nấm và đặc biệt là cho bệnh màng não | |
| Nhiễm Candida xâm lấn | Liều tấn công: 800 mg vào ngày đầu tiên. Liều tiếp theo đó: 400 mg x 1 lần/ngày | Nói chung, thời gian điều trị được đề nghị cho bệnh nấm Candida huyết là trong 2 tuần sau khi kết quả cấy máu âm tính đầu tiên và hết các dấu hiệu và triệu chứng có thể do Candida huyết | |

Hướng dẫn sử dụng thuốc

| | | | |
|--|---|--|--|
| Điều trị nhiễm Candida niêm mạc: | - Nhiễm Candida miệng-hầu | Liều tấn công: 200 mg đến 400 mg vào ngày đầu tiên Liều tiếp theo: 100 mg đến 200 mg x 1 lần/ngày | 7 đến 21 ngày (cho đến khi tình trạng nhiễm Candida miệng-hầu thuyên giảm). Thời gian có thể dài hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng miễn dịch nghiêm trọng |
| | - Nhiễm Candida thực quản | Liều tấn công: 200 mg đến 400 mg vào ngày đầu tiên Liều tiếp theo: 100 mg đến 200 mg x 1 lần/ngày | 14 đến 30 ngày (cho đến khi bệnh thuyên giảm). Thời gian có thể dài hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng miễn dịch nặng. |
| | - Candida niệu | 200 mg đến 400 mg x 1 lần/ngày | 7 đến 21 ngày. Thời gian có thể dài hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng miễn dịch nặng. |
| | - Nhiễm Candida gây teo ở miệng mạn tính | 50 mg x 1 lần/ngày | 14 ngày |
| | - Nhiễm Candida da-niêm mạc mạn tính | 50 mg đến 100 mg x 1 lần/ngày | Lên đến 28 ngày. Thời gian dài hơn tùy thuộc vào mức độ nhiễm nấm hoặc tình trạng suy giảm miễn dịch và nhiễm nấm có sẵn |
| Ngăn ngừa tái phát nhiễm Candida niêm mạc ở bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ tái phát cao | - Nhiễm Candida miệng-hầu | 100 mg đến 200 mg x 1 lần/ngày hoặc 200 mg 3 lần mỗi tuần | Không thời hạn cho bệnh nhân bị ức chế miễn dịch mạn tính |
| | - Nhiễm nấm Candida thực quản | 100 mg đến 200 mg x 1 lần/ngày hoặc 200 mg 3 lần mỗi tuần | Không thời hạn cho bệnh nhân bị ức chế miễn dịch mạn tính |
| Nhiễm nấm Candida sinh dục | - Nhiễm Candida âm đạo cấp tính | 150 mg | Liều đơn |
| | - Viêm quy đầu do Candida | | |
| | - Điều trị và dự phòng nhiễm Candida âm đạo mạn tính (từ 4 lần trở lên trong 1 năm) | 150 mg ba ngày một lần, tổng cộng 3 liều (ngày 1, 4 và 7) tiếp theo là liều duy trì 150 | Liều duy trì: 6 tháng |



Hướng dẫn sử dụng thuốc

| | | | |
|---|--|--|---|
| Nhiễm nấm da | - Nấm chân, - Nấm toàn thân, - Nấm bẹn - Nhiễm Candida da | 150 mg x 1 lần/tuần hoặc 50 mg x 1 lần/ngày | 2 đến 4 tuần Thời gian điều trị nấm chân có thể kéo dài đến 6 tuần. |
| | - Lang ben | 300 mg đến 400 mg x 1 lần/tuần | 1 đến 3 tuần |
| | | 50 mg x 1 lần/ngày | 2 đến 4 tuần |
| | - Nấm biểu bì (bệnh nấm móng) | 150 mg x 1 lần/tuần | Điều trị nên tiếp tục cho đến khi thay móng nhiễm nấm (móng không bị nhiễm nấm mọc thay). Quá trình mọc móng tay và móng chân cần lần lượt từ 3 đến 6 tháng và từ 6 đến 12 tháng. Tuy nhiên, tốc độ mọc có thể rất khác nhau giữa các cá thể và theo độ tuổi. Sau khi điều trị thành công nhiễm nấm mạn tính lâu dài, móng tay thỉnh thoảng vẫn bị biến dạng. |
| Dự phòng nhiễm Candida ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kéo dài | | 200 mg đến 400 mg x 1 lần/ngày | Nên bắt đầu điều trị một vài ngày trước khi dự kiến khởi phát iảm bạch cầu trung tính và tiếp tục trong vòng 7 ngày sau khi hồi phục giảm bạch cầu trung tính khi số lượng bạch cầu trung tính tăng lên trên 1000 tế bào/mm ³ |

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người già

Nên điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Suy thận

AZZOL-S chủ yếu được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng hoạt chất không đổi. Không cần điều chỉnh trong liệu pháp đơn liều. Ở những bệnh nhân (bao gồm cả nhóm bệnh nhi) bị suy chức năng thận sẽ dùng fluconazole đa liều, nên dùng liều khởi đầu từ 50 mg đến 400 mg, dựa trên liều khuyến cáo hàng ngày của từng chỉ định.

Sau liều tấn công, liều hàng ngày (theo từng chỉ định) dựa theo bảng sau:

| Độ thanh thải Creatinine (ml/phút) | Phần trăm so với liều khuyến cáo |
|------------------------------------|----------------------------------|
| >50 | 100% |





Hướng dẫn sử dụng thuốc

| | |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| ≤50 (không chạy thận nhân tạo) | 50% |
| Chạy thận nhân tạo | 100% sau mỗi lần chạy thận nhân tạo |

Bệnh nhân chạy thận nhân tạo nên sử dụng 100% liều khuyến cáo sau mỗi lần chạy thận nhân tạo; vào những ngày không lọc máu, bệnh nhân nên được giảm liều theo độ thanh thải creatinin.

Suy gan

Dữ liệu có sẵn hạn chế ở bệnh nhân suy gan, do đó nên thận trọng khi dùng fluconazole cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Trẻ em

Không nên vượt quá liều tối đa 400 mg mỗi ngày ở trẻ em.

Cũng như các tình trạng nhiễm khuẩn tương tự ở người lớn, thời gian điều trị dựa trên đáp ứng về lâm sàng và nấm học. AZZOL-S được dùng như một liều duy nhất hàng ngày.

Đối với bệnh nhân nhi bị suy giảm chức năng thận, hãy xem liều dùng trong “Suy thận”. Dược động học của fluconazol chưa được nghiên cứu ở trẻ em bị suy thận (đối với “, chức năng thận chưa hoàn thiện, vui lòng xem bên dưới).

Trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, trẻ em (từ 28 ngày đến 11 tuổi):

| Chỉ định | Liều dùng | Khuyến cáo |
|--|--|---|
| - Nhiễm nấm Candida niêm mạc | Liều tấn công: 6 mg/kg Liều tiếp theo: 3 mg/kg x 1 lần/ngày | Liều khởi đầu có thể được sử dụng vào ngày đầu tiên để đạt được mức độ trạng thái ổn định nhanh hơn |
| - Nhiễm Candida xâm lấn - Viêm màng não do Cryptococcus | Liều: 6 đến 12 mg/kg x 1 lần/ngày | Phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh |
| - Điều trị duy trì để ngăn ngừa viêm màng não do Cryptococcus ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao | Liều: 6 mg/kg x 1 lần/ngày | Phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh |
| - Dự phòng nhiễm Candida ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch | Liều: 3 đến 12 mg/kg x 1 lần/ngày | Tùy thuộc vào mức độ và thời gian bị giảm bạch cầu trung tính do cảm ứng. |

Thanh thiếu niên (từ 12 đến 17 tuổi):

Tùy thuộc vào cân nặng và sự phát triển dậy thì, bác sỹ sẽ cần đánh giá xem liều dùng nào (người lớn hoặc trẻ em) là thích hợp nhất. Dữ liệu lâm sàng cho thấy trẻ em có độ thanh thải fluconazol cao hơn so với độ thanh thải quan sát được ở người lớn. Để có được nồng độ toàn thân tương đương, một liều 100, 200 và 400mg ở người lớn tương ứng với liều 3,6 và 12 mg/kg ở trẻ em.

Tính an toàn và hiệu quả cho chỉ định điều trị nhiễm Candida sinh dục ở nhóm bệnh nhân nhi chưa được thiết lập. Dữ liệu an toàn hiện có cho các chỉ định trên bệnh nhân nhi khác được mô

Hướng dẫn sử dụng thuốc

tá trong mục Tác dụng không mong muốn. Nếu điều trị nhiễm Candida sinh dục là bắt buộc ở thiếu niên (từ 12 đến 17 tuổi), liều dùng cần phải tương tự như liều dùng ở người lớn.

Trẻ sơ sinh đủ tháng (0 đến 27 ngày tuổi):

Trẻ sơ sinh thải trừ fluconazole chậm. Có rất ít dữ liệu về dược động học để hỗ trợ liều dùng ở trẻ mới sinh đủ tháng:

| Nhóm tuổi | Liều dùng | Khuyến cáo |
|-----------------|--|---|
| Từ 0 -14 ngày | Liều mg/kg tương tự cho trẻ sơ sinh, trẻ mới sinh và trẻ em nên được cho dùng mỗi 72 giờ | Không nên vượt quá liều tối đa 12 mg/kg cứ sau 72 giờ |
| Từ 15 – 27 ngày | Liều mg/kg tương tự cho trẻ sơ sinh, trẻ mới sinh và trẻ em nên được cho dùng mỗi 48 giờ | Không nên dùng quá liều tối đa 12mg/kg mỗi 48 giờ |

Cách dùng

AZZOL-S được dùng bằng đường uống. Nuốt nguyên viên thuốc với nước và thời điểm uống thuốc không phụ thuộc vào bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với hoạt chất, bất kỳ azole liên quan, hoặc với bất kỳ tá dược nào liệt kê trong phần Thành phần.

Chống chỉ định dùng đồng thời terfenadine ở những bệnh nhân dùng fluconazole đa liều 400mg mỗi ngày hoặc cao hơn dựa trên kết quả của một nghiên cứu tương tác đa liều. Chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc khác được biết là kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa qua cytochrom P450 (CYP) 3A4 như cisapride, astemizole, pimozone, quinidine và erythromycin ở những bệnh nhân dùng fluconazole

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Bệnh chốc đầu

Fluconazole được nghiên cứu để điều trị bệnh chốc đầu ở trẻ em. Fluconazole đã được chứng minh là không vượt trội so với griseofulvin và tỷ lệ thành công chung ít hơn 20%. Do đó, không nên sử dụng Fluconazole để điều trị bệnh chốc đầu.

Nhiễm nấm Cryptococcus

Bằng chứng về hiệu quả của fluconazole trong điều trị nhiễm nấm Cryptococcus ở các vị trí khác (như nhiễm nấm Cryptococcus ở phổi và da) còn hạn chế, gây khó khăn cho việc đưa ra các khuyến cáo về liều lượng.

Nhiễm nấm sâu có tính dịch tễ địa phương

Bằng chứng về hiệu quả của fluconazole trong điều trị các dạng nhiễm nấm khác nhau có tính dịch tễ địa phương như nhiễm nấm *Paracoccidioides*, nhiễm *Sporotrichum* da-bạch huyết và nhiễm *Histoplasma* còn hạn chế, gây khó khăn cho việc đưa ra các khuyến cáo về liều lượng.

Thận

Sử dụng thận trọng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận.





Hướng dẫn sử dụng thuốc

Suy thương thận

Ketoconazole đã được biết gây suy thương thận, điều này cũng có thể xảy ra mặc dù hiếm gặp ở fluconazole. Suy thương thận có liên quan đến việc điều trị đồng thời với prednisone.

Gan-mật

Nên dùng Fluconazole thận trọng ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Fluconazole có liên quan tới một số trường hợp hiếm gặp nhiễm độc gan nghiêm trọng bao gồm cả tử vong, chủ yếu ở những bệnh nhân có bệnh lý đi kèm trầm trọng. Ở các trường hợp nhiễm độc gan có liên quan đến fluconazole, không thấy có mối liên quan rõ ràng với tổng liều dùng hàng ngày, thời gian điều trị, giới tính hay tuổi của bệnh nhân. Độc tính trên gan do fluconazole thường hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Bệnh nhân có các xét nghiệm chức năng gan bất thường trong thời gian điều trị với fluconazole cần được theo dõi chặt chẽ tiến triển tổn thương gan trầm trọng thêm.

Bệnh nhân cần được thông báo về triệu chứng gợi ý của ảnh hưởng trên gan nghiêm trọng (suy nhược nặng, chán ăn, buồn nôn dai dẳng, nôn và vàng da). Bệnh nhân cần dừng ngay việc điều trị với fluconazole và hỏi ý kiến bác sỹ.

Tim mạch

Một số azole, kể cả fluconazole, có liên quan đến việc kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ.

Fluconazole làm kéo dài khoảng QT qua ức chế chính lưu dòng kênh kali (I_{Kr}). Kéo dài khoảng QT do thuốc khác (như amiodarone) có thể được mở rộng qua sự ức chế cytochrom P450 (CYP) 3A4. Báo cáo sau quá trình lưu hành cho thấy có rất hiếm trường hợp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh ở bệnh nhân sử dụng fluconazole. Những báo cáo này bao gồm trên cả những bệnh nhân bị bệnh nặng có nhiều yếu tố nguy cơ góp phần, như bệnh tim cấu trúc, các bất thường về điện giải và phối hợp với các thuốc khác. Bệnh nhân hạ kali huyết và suy tim tiến triển có nguy cơ cao xuất hiện loạn nhịp thất và xoắn đỉnh đe dọa đến tính mạng.

Nên dùng Fluconazole thận trọng ở những bệnh nhân có tình trạng loạn nhịp tiềm tàng.

Chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc khác kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa qua cytochrom P450 (CYP) 3A4.

Halofantrine

Halofantrine đã được chứng minh là kéo dài khoảng QTc ở liều điều trị khuyến cáo và là một chất nền của CYP3A4. Khuyến cáo không dùng đồng thời fluconazole và halofantrine.

Phản ứng da

Đã xuất hiện (hiếm gặp) các phản ứng da tróc vảy, như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc ở những bệnh nhân trong giai đoạn điều trị với fluconazole. Các bệnh nhân AIDS dễ bị phát triển các phản ứng da trầm trọng đối với nhiều loại thuốc. Nếu xuất hiện ban da, mà được coi là do fluconazole, xuất hiện ở bệnh nhân được điều trị nhiễm nấm bề mặt, cần ngừng điều trị thuốc này. Nếu xuất hiện ban da ở những bệnh nhân bị nhiễm nấm toàn thân hoặc nhiễm nấm xâm lấn, cần theo dõi chặt chẽ và ngừng fluconazole trong trường hợp xuất hiện tổn thương dạng bóng nước hoặc hồng ban đa dạng.

Quá mẫn

Đã có báo cáo về trường hợp phản ứng phản vệ nhưng hiếm gặp.

Cytochrome P450



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Fluconazole là chất ức chế trung bình CYP2C9 và CYP3A4. Fluconazole cũng là chất ức chế mạnh CYP2C19. Cần theo dõi những bệnh nhân đã điều trị với fluconazole khi điều trị đồng thời với thuốc có khoảng trị liệu hẹp được chuyển hóa qua CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4.

Terfenadine

Cần theo dõi cẩn thận khi sử dụng đồng thời fluconazole liều thấp hơn 400 mg/ngày với terfenadine.

Tá dược

Thuốc có chứa lactose monohydrate. Không nên dùng thuốc này cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym lactase toàn phần hay kém hấp thu glucose - galactose.

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

Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai

Một nghiên cứu quan sát đã cho thấy tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên ở phụ nữ được điều trị bằng fluconazole trong ba tháng đầu.

Đã có báo cáo về nhiều bất thường bẩm sinh (bao gồm tật đầu ngắn, loạn sản tai, thóp trước không lồ, xương đùi cúi đầu và khớp thần kinh không tín hiệu) ở trẻ sơ sinh có mẹ được điều trị với fluconazole ít nhất ba tháng trở lên với liều cao (400 - 800 mg mỗi ngày) cho bệnh nhiễm trùng coccidioidomycosis. Mối quan hệ giữa sử dụng fluconazole và biến cố này là không rõ ràng.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản.

Fluconazole ở liều tiêu chuẩn và phương pháp điều trị ngắn hạn không nên được sử dụng trong thai kỳ trừ khi rõ ràng là cần thiết.

Fluconazole ở liều cao và/hoặc trong chế độ điều trị kéo dài không nên được sử dụng trong khi mang thai ngoại trừ các bệnh nhiễm trùng có khả năng đe dọa đến tính mạng.

Sử dụng thuốc ở phụ nữ cho con bú

Fluconazole tiết vào sữa mẹ để đạt được nồng độ tương tự như trong huyết tương. Cho con bú có thể được duy trì sau một liều 150 mg fluconazole. Cho con bú không được khuyến cáo sau khi sử dụng nhiều lần hoặc sau khi dùng fluconazole liều cao. Lợi ích về sức khỏe và phát triển của việc cho con bú nên được xem xét cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với AZZOL-S và bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với trẻ bú mẹ từ AZZOL-S hoặc từ tình trạng tiềm ẩn của người mẹ.

Khả năng sinh sản

Fluconazole không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái.

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của fluconazole trên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

Bệnh nhân cần được cảnh báo về khả năng gây hoa mắt hoặc co giật trong khi dùng fluconazole và không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu có bất kỳ triệu chứng nào xảy ra.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Chống chỉ định sử dụng đồng thời với các thuốc sau:

Cisapride: Đã có báo cáo về các biến cố tim mạch bao gồm xoắn đỉnh ở những bệnh nhân dùng đồng thời cisapride và fluconazole. Một nghiên cứu có kiểm soát cho thấy nồng độ cisapride trong huyết tương tăng lên đáng kể và kéo dài khoảng QTc khi dùng đồng thời fluconazole 200 mg x 1 lần/ngày và cisapride 20 mg x 4 lần/ngày. Chống chỉ định điều trị đồng thời fluconazole và cisapride.

Terfenadine: Vì sự xuất hiện của các rối loạn nhịp tim nghiêm trọng do kéo dài khoảng QTc ở những bệnh nhân dùng các thuốc chống nấm nhóm azole kết hợp với terfenadine, nghiên cứu về sự tương tác thuốc đã được thực hiện. Nghiên cứu với liều dùng fluconazole 200 mg 1 lần/ngày không phát hiện thấy kéo dài khoảng QTc. Một nghiên cứu khác với liều fluconazole là 400 mg và 800 mg/ngày cho thấy fluconazole với các liều ≥ 400 mg/ngày làm tăng đáng kể nồng độ terfenadine trong huyết tương khi dùng đồng thời. Chống chỉ định dùng phối hợp fluconazole liều ≥ 400 mg/ngày với terfenadine. Cần kiểm soát chặt chẽ khi chỉ định phối hợp fluconazole ở liều < 400 mg/ngày với terfenadine.

Astemizole: Dùng đồng thời fluconazole với astemizole có thể làm giảm độ thanh thải của astemizole. Do vậy làm tăng nồng độ astemizole trong huyết tương, có thể dẫn đến làm kéo dài khoảng QT và hiếm thấy xuất hiện hiện tượng xoắn đỉnh. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazole và astemizole.

Pimozide: Mặc dù không có nghiên cứu *in vitro* hay *in vivo*, dùng đồng thời fluconazole với pimozide có thể ức chế chuyển hóa pimozide. Tăng nồng độ pimozide trong huyết tương có thể làm kéo dài khoảng QT và đôi lúc xuất hiện hiện tượng xoắn đỉnh. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazole và pimozide.

Quinidine: Mặc dù không có nghiên cứu *in vitro* hay *in vivo*, dùng đồng thời fluconazole và quinidine có thể ức chế chuyển hóa quinidine. Dùng quinidine có thể làm kéo dài khoảng QT và hiếm thấy xuất hiện hiện tượng xoắn đỉnh. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazole và quinidine.

Erythromycin: Dùng đồng thời fluconazole và erythromycin có khả năng làm tăng nguy cơ độc tính với tim (kéo dài khoảng QT, gây hiện tượng xoắn đỉnh) và do vậy gây đột tử cho tim. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazole và erythromycin.

Khuyến cáo không nên sử dụng đồng thời với thuốc sau:

Halofantrine: Fluconazole có thể làm tăng nồng độ halofantrine trong huyết tương do tác dụng ức chế CYP3A4. Dùng đồng thời fluconazole và halofantrine có khả năng làm tăng nguy cơ độc tính với tim (kéo dài khoảng QT, gây hiện tượng xoắn đỉnh) và do vậy gây đột tử cho tim. Cần tránh dùng kết hợp.

Thận trọng khi sử dụng kết hợp:

Amiodarone: Dùng đồng thời fluconazole với amiodarone có thể làm tăng kéo dài khoảng QT. Thận trọng nếu thực sự cần dùng đồng thời fluconazole và amiodarone, đặc biệt là liều cao fluconazole (800 mg).

Thận trọng và điều chỉnh liều khi dùng đồng thời với các thuốc sau:

Ảnh hưởng của các thuốc khác với fluconazole



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Rifampicin: Dùng đồng thời fluconazole và rifampicin làm giảm 25% diện tích dưới đường cong (AUC) và rút ngắn 20% thời gian bán thải của fluconazole. Trên những bệnh nhân dùng đồng thời rifampicin với fluconazole, cần xem xét đến việc tăng liều fluconazole.

Các nghiên cứu tương tác cho thấy uống fluconazole đồng thời với thức ăn, cimetidine, các thuốc kháng acid hoặc sau tổng chiếu xạ toàn thân để cấy ghép tủy xương, sự hấp thu fluconazole suy giảm không đáng kể về mặt lâm sàng.

Hydrochlorothiazide: Trong một nghiên cứu tương tác dược động học, chỉ định đồng thời hydrochlorothiazide đa liều cho người tình nguyện khỏe mạnh dùng fluconazole làm tăng nồng độ trong huyết tương của fluconazole thêm 40%. Ảnh hưởng này không đòi hỏi cần phải thay đổi chế độ liều fluconazole ở những đối tượng đang dùng thuốc lợi tiểu đồng thời với fluconazole.

Ảnh hưởng của fluconazole với các thuốc khác

Fluconazole là chất ức chế trung bình các isoenzym 2C9 và 3A4 của cytochrome P450 (CYP). Fluconazole cũng là chất ức chế mạnh các isoenzym CYP2C19. Ngoài những tương tác quan sát thấy và được đề cập bên dưới, còn có nguy cơ tăng nồng độ các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4 khi dùng đồng thời với fluconazole. Do đó, cần thận trọng khi dùng phối hợp các thuốc trên với fluconazole và bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ. Tác dụng ức chế enzym của fluconazole kéo dài 4 - 5 ngày sau khi ngừng điều trị do fluconazole có thời gian bán thải dài.

Alfentanil Trong quá trình dùng đồng thời với fluconazole (400 mg) và alfentanil (20 µg/kg) tiêm tĩnh mạch ở những người tình nguyện khỏe mạnh, alfentanil AUC₁₀ tăng gấp đôi, có thể thông qua ức chế CYP3A4. Có thể cần điều chỉnh liều dùng của alfentanil.

Amitriptyline, nortriptyline: Fluconazole làm tăng tác dụng của amitriptyline và nortriptyline. 5-nortriptyline và/hoặc S-amitriptyline có thể được đo vào thời điểm khởi đầu trị liệu phối hợp và 1 tuần sau đó. Liều dùng của amitriptyline/nortriptyline cần được điều chỉnh nếu cần thiết.

Amphotericin B: Dùng đồng thời fluconazole và amphotericin B cho chuột bị nhiễm khuẩn thông thường và bị ức chế miễn dịch cho thấy các kết quả sau: hiệu quả kháng nấm tăng nhẹ trong nhiễm nấm toàn thân với *C. albicans*, không có tương tác đối với nhiễm khuẩn nội sọ gây bởi *Cryptococcus neoformans*, đối kháng giữa fluconazole và amphotericin B trong nhiễm nấm toàn thân với *Aspergillus fumigatus*. Chưa biết ý nghĩa lâm sàng của các kết quả thu được trong các nghiên cứu này.

Các thuốc chống đông: Các dữ liệu sau khi thuốc đưa ra thị trường cho thấy, cũng như với các thuốc chống nấm nhóm azole khác, các biến cố chảy máu (bầm tím, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hóa, tiêu ra máu và đi ngoài phân đen) đã được báo cáo kèm theo tăng thời gian prothrombin ở các bệnh nhân sử dụng fluconazole đồng thời với warfarin. Trong quá trình điều trị đồng thời fluconazole và warfarin, thời gian prothrombin được kéo dài đến 2 lần, có thể do sự ức chế chuyển hóa warfarin qua CYP2C9. Thời gian prothrombin ở những bệnh nhân đang sử dụng các thuốc chống đông kiểu coumarin hoặc indanedione đồng thời với fluconazole cần được theo dõi chặt chẽ. Có thể cần thiết điều chỉnh liều các thuốc chống đông.

Benzodiazepines (tác dụng ngắn), như midazolam, triazolam: Sau khi dùng đồng thời đường uống midazolam, fluconazole làm tăng đáng kể nồng độ midazolam và gây ảnh hưởng trên tâm thần vận động. Dùng đồng thời fluconazole 200 mg và midazolam 7,5 mg đường uống làm tăng AUC midazolam và thời gian bán thải tương ứng 3,7 lần và 2,2 lần. Fluconazole 200 mg/ngày dùng đồng thời với triazolam 0,25 mg đường uống làm tăng AUC triazolam và thời

Hướng dẫn sử dụng thuốc

gian bán thải tương ứng 4,4 lần và 2,3 lần. Tác dụng tăng cường và kéo dài của triazolam đã được quan sát thấy khi dùng đồng thời với fluconazole. Nếu cần thiết phải điều trị đồng thời benzodiazepine ở những bệnh nhân đang điều trị với fluconazole, cần phải xem xét giảm liều benzodiazepine và bệnh nhân cần được theo dõi thích hợp.

Carbamazepine: Fluconazole ức chế chuyển hóa carbamazepine và làm tăng nồng độ carbamazepine trong huyết thanh 30%. Có nguy cơ gây tăng độc tính carbamazepine. Điều chỉnh liều dùng của carbamazepine có thể cần thiết phụ thuộc vào tỷ lệ nồng độ đo được/hiệu quả.

Thuốc chẹn kênh calci: Một số thuốc đối kháng kênh calci (nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil và felodipine) được chuyển hóa bởi CYP3A4. Fluconazole có thể làm tăng nồng độ các thuốc đối kháng kênh calci trong huyết thanh. Khuyến cáo thường xuyên kiểm soát các tác dụng có hại.

Celecoxib: Khi điều trị đồng thời fluconazole (200 mg/ngày) và celecoxib (200 mg), C_{max} của celecoxib tăng 68% và AUC của celecoxib tăng 134%. Giảm nửa liều celecoxib có thể cần thiết khi dùng phối hợp.

Cyclophosphamide: Dùng đồng thời cyclophosphamide và fluconazole làm tăng bilirubin và creatinine trong huyết thanh. Cần cân nhắc khi dùng phối hợp cyclophosphamide và fluconazole do nguy cơ gây tăng nồng độ bilirubin và creatinine trong huyết thanh.

Fentanyl: Đã có báo cáo một trường hợp nhiễm độc fentanyl tử vong có thể do tương tác giữa fentanyl và fluconazole. Hơn nữa, ở những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy fluconazole làm chậm thải trừ fentanyl đáng kể. Nồng độ fentanyl tăng cao có thể dẫn đến ức chế hô hấp. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về nguy cơ ức chế hô hấp. Cần thiết có thể điều chỉnh liều fentanyl.

Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase: Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng khi dùng đồng thời fluconazole và các thuốc ức chế HMG-CoA reductase được chuyển hóa qua CYP3A4 như atorvastatin và simvastatin hoặc qua CYP2C9 như fluvastatin. Nếu cần thiết phải dùng phối hợp, bệnh nhân cần được kiểm tra các triệu chứng của bệnh cơ và tiêu cơ vân, cần phải kiểm soát nồng độ của creatine kinase. Cần ngừng dùng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase nếu quan sát thấy nồng độ creatine kinase tăng hoặc nghi ngờ hay chẩn đoán thấy bệnh cơ/tiêu cơ vân.

Olaparib: Thuốc ức chế trung bình CYP3A4 như fluconazole làm tăng nồng độ olaparib trong huyết tương, khuyến cáo không sử dụng đồng thời. Nếu việc kết hợp là không thể tránh, giới hạn liều olaparib đến 200 mg x 2 lần/ngày.

Thuốc ức chế miễn dịch (ciclosporin, everolimus, sirolimus và tacrolimus)

Ciclosporin: Fluconazole làm tăng đáng kể nồng độ và AUC của ciclosporin. Trong quá trình dùng đồng thời fluconazole 200 mg/ngày và ciclosporin (2,7 mg/kg/ngày) AUC ciclosporin tăng 1,8 lần. Có thể dùng phối hợp ciclosporin và fluconazole bằng cách giảm liều dùng của ciclosporin tùy thuộc vào nồng độ của ciclosporin.

Everolimus: Mặc dù không được nghiên cứu *in vivo* hoặc *in vitro*, fluconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của everolimus qua ức chế CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazole làm tăng nồng độ trong huyết tương của sirolimus, có lẽ do fluconazole ức chế chuyển hóa sirolimus qua CYP3A4 và P-glycoprotein. Có thể dùng phối hợp fluconazole với sirolimus phụ thuộc vào tỷ lệ tác dụng/nồng độ của sirolimus.

Tacrolimus: Fluconazole làm tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh khi dùng đường uống lên đến 5 lần do ức chế chuyển hóa tacrolimus qua CYP3A4 ở ruột. Không có thay đổi về



Hướng dẫn sử dụng thuốc

được động học có ý nghĩa nào được quan sát thấy khi dùng tacrolimus đường tĩnh mạch. Nồng độ tacrolimus tăng liên quan tới độc tính với thận. Giảm liều uống của tacrolimus phụ thuộc vào nồng độ tacrolimus.

Losartan: Fluconazole ức chế chuyển hóa của losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính (E-31 74), có vai trò chính đối kháng thụ thể angiotensin II khi điều trị với losartan. Bệnh nhân cần được kiểm tra huyết áp liên tục.

Methadone: Fluconazole có thể làm tăng nồng độ của methadone trong huyết thanh. Có thể cần điều chỉnh liều dùng methadone.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): C_{max} của flurbiprofen tăng 23% và AUC của flurbiprofen tăng 81% khi dùng đồng thời flurbiprofen với fluconazole so với khi dùng đơn độc flurbiprofen. Tương tự, C_{max} của chất đồng phân có hoạt tính dược lý [S-(+)-ibuprofen] tăng 15% và AUC của chất đồng phân có hoạt tính dược lý [S-(+)-ibuprofen] tăng 82% khi dùng đồng thời fluconazole và ibuprofen racemic (400 mg) so với khi dùng đơn độc ibuprofen racemic.

Mặc dù không có nghiên cứu đặc hiệu, fluconazole có khả năng làm tăng nồng độ của các NSAID được chuyển hóa bởi CYP2C9 (ví dụ naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Khuyến cáo kiểm tra thường xuyên tác dụng có hại và độc tính liên quan tới các NSAID. Có thể cần điều chỉnh liều dùng của các NSAID.

Phenytoin: Fluconazole ức chế chuyển hóa qua gan của phenytoin. Sử dụng đồng thời liều lặp lại 200 mg fluconazole và 250 mg phenytoin đường tĩnh mạch, dẫn đến tăng phenytoin AUC₂₄ 75% và C_{min} 128%. Khi dùng phối hợp fluconazole và phenytoin, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ trong huyết thanh của phenytoin để tránh độc tính của phenytoin.

Prednisone: Có một trường hợp báo cáo bệnh nhân cấy ghép gan điều trị bằng prednisone thấy xuất hiện suy võ thượng thận cấp khi ngưng trị liệu 3 tháng với fluconazole. Việc ngưng dùng fluconazole có lẽ gây tăng hoạt tính CYP3A4, do vậy dẫn đến tăng chuyển hóa prednisone. Bệnh nhân điều trị dài hạn với fluconazole và prednisone cần được theo dõi chặt chẽ về tình trạng suy võ thượng thận khi ngưng dùng fluconazole.

Rifabutin: Fluconazole làm tăng nồng độ rifabutin trong huyết thanh, dẫn đến làm tăng AUC rifabutin tới 80%. Đã có báo cáo về các trường hợp viêm màng mạch nhỏ ở các bệnh nhân đã dùng phối hợp fluconazole với rifabutin. Trong liệu pháp kết hợp, cần xem xét các triệu chứng độc tính của rifabutin.

Saquinavir: Fluconazole làm tăng AUC của saquinavir xấp xỉ 50%, tăng C_{max} xấp xỉ 55% do ức chế chuyển hóa qua gan của saquinavir bởi CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein. Tương tác với saquinavir/ritonavir chưa được nghiên cứu và có thể được chú ý hơn. Có thể cần điều chỉnh liều dùng của saquinavir.

Sulfonylureas: Fluconazole làm kéo dài thời gian bán thải trong huyết thanh của các sulfonylureas dùng đồng thời đường uống (ví dụ chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Khuyến cáo theo dõi glucose huyết thường xuyên và giảm liều dùng của sulfonylurê thích hợp khi dùng đồng thời fluconazole với các sulfonylurê.

Theophylline: Trong một nghiên cứu có kiểm soát dùng giả dược, sử dụng fluconazole liều 200 mg trong 14 ngày làm giảm 18% tốc độ thanh thải trong huyết tương trung bình của theophylline. Do đó những bệnh nhân đang được điều trị bằng theophylline liều cao hoặc các bệnh nhân có nguy cơ cao ngộ độc theophylline cần được theo dõi về các dấu hiệu của ngộ



Hướng dẫn sử dụng thuốc

độc theophylline trong khi điều trị bằng fluconazole. Cần điều chỉnh phác đồ điều trị một cách thích hợp nếu xuất hiện các dấu hiệu nhiễm độc.

Tofacitinib: Nồng độ tofacitinib tăng lên khi tofacitinib được dùng chung với các thuốc dẫn đến ức chế CYP3A4 vừa phải và ức chế mạnh CYP2C19 (ví dụ, fluconazole). Do đó, nên giảm liều tofacitinib xuống 5 mg mỗi ngày một lần khi kết hợp với các thuốc này.

Vinca alkaloids: Mặc dù chưa được nghiên cứu, fluconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các alkaloid dựa cạn (ví dụ vincristine và vinblastine) và dẫn tới độc tính thần kinh, điều này có thể giải thích do hoạt tính ức chế CYP3A4 của fluconazole.

Vitamin A: Dựa trên một báo cáo ở một bệnh nhân dùng đồng thời fluconazole với các đồng phân trans của retinoid acid (dạng acid của vitamin A), các tác dụng không mong muốn liên quan tới thần kinh trung ương đó là phát triển hình thành u não giả. Hiện tượng hình thành u não giả biến mất khi ngừng điều trị bằng fluconazole. Có thể dùng phối hợp fluconazole với vitamin A nhưng cần lưu ý đến các tác dụng không mong muốn liên quan tới thần kinh trung ương.

Voriconazole: (chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4): Dùng đồng thời voriconazole đường uống (400 mg, 2 lần trong 1 ngày, sau đó 200 mg, 2 lần trong 2,5 ngày) và fluconazole đường uống (400 mg vào ngày đầu tiên, sau đó 200 mg/ngày trong 4 ngày tiếp theo) cho 8 người tình nguyện nam khỏe mạnh cho thấy tăng nồng độ C_{max} và AUC của voriconazole trung bình tương ứng là 57% (90% CI: 20%, 107%) và 79% (90% CI: 40%, 128%). Chưa nghiên cứu việc giảm liều và/hoặc tần suất dùng voriconazole và fluconazole để loại bỏ tác dụng này. Cần theo dõi những tác dụng không mong muốn liên quan đến voriconazole nếu dùng voriconazole tiếp theo sau fluconazole.

Zidovudine: Fluconazole làm tăng C_{max} và AUC của zidovudine lần lượt là 84% và 74%, do fluconazole làm giảm độ thanh thải của zidovudine đường uống khoảng 45%. Thời gian bán thải của zidovudine tương tự cũng tăng khoảng 128% khi trị liệu phối hợp với fluconazole. Bệnh nhân dùng liệu pháp phối hợp này cần được theo dõi sự xuất hiện của các tác dụng không mong muốn liên quan tới zidovudine. Có thể cần cân nhắc giảm liều lượng zidovudine.

Azithromycin: Nghiên cứu nhãn mở, ngẫu nhiên, chéo 3 chiều trên 18 người tình nguyện khỏe mạnh, đánh giá ảnh hưởng của liều uống duy nhất 1200 mg azithromycin trên dược động học của liều uống duy nhất 800 mg fluconazole, đồng thời đánh giá ảnh hưởng của fluconazole trên dược động học của azithromycin. Kết quả cho thấy không có tương tác đáng kể về dược động học giữa fluconazole và azithromycin.

Thuốc tránh thai đường uống: 2 nghiên cứu dược động học với một thuốc tránh thai kết hợp được thực hiện khi dùng đa liều fluconazole. Trong nghiên cứu với liều fluconazole 50 mg không thấy ảnh hưởng liên quan tới nồng độ hormone, trong khi với liều fluconazole 200 mg/ngày, diện tích dưới đường cong của ethinyl estradiol và levonorgestrel tăng tương ứng 40% và 24%. Vì vậy, dùng đa liều fluconazole với những liều trên đường như không có ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống phối hợp.

Ivacaftor: Dùng đồng thời với ivacaftor, thuốc làm tăng tiềm lực protein điều hòa dẫn truyền qua màng xơ nang (CFTR), tăng mức tiếp xúc của ivacaftor gấp 3 lần và hydroxymethylivacaftor (M1) gấp 1,9 lần. Cần giảm liều ivacaftor đến 150 mg x 1 lần/ngày đối với những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A trung bình, như fluconazole và erythromycin.

Tương kỵ



Hướng dẫn sử dụng 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:

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất ($> 1/10$) là đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, alanine aminotransferase tăng, aspartate aminotransferase tăng, phosphatase kiềm trong máu tăng và phát ban.

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được quan sát và báo cáo trong quá trình điều trị với AZZOL-S với các tần số sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($1/100 \leq \text{ADR} < 1/10$); ít gặp ($1/1.000 \leq \text{ADR} < 1/100$); hiếm gặp ($1/10.000 \leq \text{ADR} < 1/1.000$); rất hiếm ($< 1/10.000$); và không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có)

| Hệ cơ quan | Thường gặp | Ít gặp | Hiếm gặp | Không xác định |
|-----------------------------------|---|---|--|----------------|
| Rối loạn máu và hệ bạch huyết | | Thiếu máu | Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính | |
| Rối loạn hệ miễn dịch | | | Phản vệ | |
| Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa | | Giảm sự thèm ăn | Tăng cholesterol huyết, tăng triglyceride huyết, hạ kali huyết | |
| Rối loạn tâm thần | | Buồn ngủ, mất ngủ | | |
| Rối loạn hệ thần kinh | Đau đầu | Động kinh, dị cảm, hoa mắt, mất vị giác | Run | |
| Rối loạn tai và tai trong | | Chóng mặt | | |
| Rối loạn tim mạch | | | Xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT | |
| Rối loạn tiêu hóa | Đau bụng, nôn, buồn nôn, tiêu chảy | Táo bón, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng | | |
| Rối loạn gan mật | Tăng alanin aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng phosphatase kiềm huyết. | Ứ mật, vàng da, tăng bilirubin | Suy gan, hoại tử tế bào gan, viêm gan, tổn thương tế bào gan. | |



Hướng dẫn sử dụng thuốc

| | | | | |
|---------------------------------------|----------|--|---|---|
| Rối loạn da và mô dưới da | Phát ban | Phát ban do thuốc*, nổi mào đay, ngứa, tăng tiết mồ hôi. | Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, viêm da tróc vảy, phù mạch, phù mắt, rụng tóc. | Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS) |
| Rối loạn cơ xương khớp và mô liên kết | | Đau cơ | | |
| Rối loạn toàn thân và tại chỗ sử dụng | | Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt | | |

* bao gồm các phát ban thuốc cố định



Trẻ em

Mô hình và tỷ lệ phản ứng bất lợi và bất thường trong phòng thí nghiệm được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em, ngoại trừ chỉ định nhiễm nấm candida ở bộ phận sinh dục, có thể so sánh với những gì gặp ở người lớn.

Báo cáo nghi ngờ phản ứng bất lợi

Báo cáo nghi ngờ phản ứng bất lợi sau khi đăng ký thuốc là quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/rủi ro của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nào bị nghi ngờ thông qua Hệ thống báo cáo quốc gia.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Đã có báo cáo về quá liều với fluconazole. Áo giặc và hành vi hoang tưởng đã được báo cáo đồng thời.

Trong trường hợp quá liều, điều trị triệu chứng (với các biện pháp hỗ trợ và rửa dạ dày nếu cần thiết) có thể là đủ.

Fluconazole được bài tiết phần lớn qua nước tiểu; cường bức lợi tiểu có thể sẽ làm tăng tỷ lệ loại bỏ. Một buổi chạy thận nhân tạo kéo dài ba giờ làm giảm nồng độ trong huyết tương khoảng 50%.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng nấm cho sử dụng toàn thân, dẫn chất triazole,

Mã ATC: J02AC01



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Cơ chế tác dụng

Fluconazole là một thuốc chống nấm thuộc dẫn chất triazole. Cơ chế tác động chủ yếu của thuốc là ức chế khử methyl trên 14 alpha-lanosterol qua trung gian cytochrom P-450 của nấm, một bước quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Sự tích lũy 14 alpha-methyl sterol tương quan với sự mất ergosterol sau đó trong màng tế bào nấm và chịu trách nhiệm cho hoạt tính kháng nấm của fluconazole. Fluconazole đã được chứng minh là có tính chọn lọc hơn với enzym cytochrom P-450 của nấm so với các hệ thống enzym cytochrom P-450 của các loài động vật có vú khác nhau.

Dùng Fluconazole 50 mg/ngày trong khoảng thời gian lên tới 28 ngày đã được chứng minh là không làm ảnh hưởng đến nồng độ testosterone trong huyết tương ở nam giới hoặc nồng độ steroid ở nữ giới trong tuổi sinh đẻ. Ở người tình nguyện nam khỏe, dùng fluconazole với liều 200 - 400 mg/ngày không làm ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng trên nồng độ steroid nội sinh hoặc trên đáp ứng được kích thích bởi ACTH. Các nghiên cứu về tương tác với antipyrine cho thấy sử dụng đơn liều hay đa liều fluconazole 50 mg không làm ảnh hưởng đến chuyển hóa của chất này.

Tính nhạy cảm *in vitro*:

In vitro, fluconazole có hoạt tính kháng nấm đối với hầu hết các loài *Candida* thường gặp trên lâm sàng (bao gồm *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* cho thấy có khoảng nhạy cảm rộng trong khi *C. krusei* đề kháng với fluconazole.

Fluconazole cũng có hoạt tính *in vitro* đối với *Cryptococcus neoformans* và *Cryptococcus gattii* cũng như các nấm mốc có tính dịch tễ địa phương *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* và *Paracoccidioides brasiliensis*.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Trong các nghiên cứu trên động vật, có một mối tương quan giữa các giá trị MIC và hiệu quả chống lại các bệnh nấm thử nghiệm do các loài *Candida*. Trong các nghiên cứu lâm sàng, có mối quan hệ tuyến tính gần như 1:1 giữa AUC và liều fluconazole. Cũng có một mối quan hệ trực tiếp mặc dù không hoàn hảo giữa AUC hoặc liều và đáp ứng lâm sàng thành công của bệnh nấm đường uống và ở mức độ thấp hơn đối với bệnh candida trong điều trị. Tương tự chữa bệnh ít có khả năng nhiễm trùng do các chủng có MIC fluconazole cao hơn.

Cơ chế đề kháng

Candida spp. đã phát triển một số cơ chế đề kháng với các thuốc chống nấm nhóm azole. Các chủng nấm đã phát triển một hoặc nhiều cơ chế đề kháng này được cho là có nồng độ ức chế tối thiểu cao (MIC) đối với fluconazole gây ảnh hưởng bất lợi *in vivo* và lâm sàng.

Đã có các báo cáo về tình trạng bội nhiễm với các loài *Candida* khác với *C. albicans* thường không nhạy cảm với fluconazole (ví dụ *Candida krusei*). Các trường hợp như vậy có thể cần một liệu pháp kháng nấm thay thế.

Breakpoint (theo EUCAST)

Dựa trên các phân tích về dữ liệu dược động học/dược lực học (PK/PD), độ nhạy cảm *in vitro* và phản ứng lâm sàng EUCAST-AFST (European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing) đã xác định các breakpoint cho fluconazole với các loài *Candida* (tài liệu EUCAST Fluconazole (2007) – phiên bản 2). Chúng đã được chia thành các breakpoint không liên quan đến loài; được xác định chủ yếu dựa trên dữ liệu PK/PD và không phụ thuộc vào phân bố MIC của các loài cụ thể và các breakpoint liên quan đến loài với những loài thường xuyên nhất liên quan đến nhiễm trùng ở người. Những breakpoints này được đưa ra trong bảng dưới đây:

Hướng dẫn sử dụng thuốc



| Thuốc nấm | chống | Breakpoints liên quan đến loài (S≤/R>) | | | | | Breakpoints không liên quan đến loài A S≤/R> |
|-------------|-------|--|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|--|
| | | <i>Candida albicans</i> | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> | |
| Fluconazole | | 2/4 | IE | -- | 2/4 | 2/4 | 2/4 |

S = độ nhạy cảm, R = đề kháng

A = Các breakpoints không liên quan đến loài đã được xác định chủ yếu dựa trên dữ liệu PK/PD và độc lập với phân bố MIC của các loài cụ thể. Chúng chỉ được sử dụng cho các sinh vật không có breakpoint cụ thể.

-- = Thử nghiệm độ nhạy cảm không được khuyến cáo vì loài này là một mục tiêu kém để điều trị bằng thuốc.

IE = Không đủ bằng chứng cho thấy các loài là một mục tiêu tốt để điều trị với thuốc.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Các đặc tính dược động học của fluconazole là giống nhau sau khi sử dụng đường tĩnh mạch hay đường uống.

Hấp thu

Sau khi uống, fluconazole được hấp thu tốt, nồng độ trong huyết tương (và sinh khả dụng toàn thân) đạt trên 90% so với nồng độ đạt được sau khi dùng đường tĩnh mạch. Sự hấp thu qua đường uống không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng cùng với thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định xuất hiện trong khoảng 0,5 - 1,5 giờ sau khi uống. Nồng độ trong huyết tương tỷ lệ với liều dùng. Ở trạng thái hằng định, đạt được nồng độ thuốc 90% vào ngày 4 - 5 khi dùng đa liều x 1 lần/ngày.

Sử dụng liều tấn công (ở ngày 1) gấp 2 lần liều hàng ngày thông thường làm cho nồng độ thuốc trong huyết tương đạt được xấp xỉ 90% ở trạng thái hằng định vào ngày thứ 2.

Phân bố

Thể tích phân bố khả kiến xấp xỉ bằng tổng lượng nước trong cơ thể. Khả năng gắn với protein huyết tương thấp (11 - 12%).

Fluconazole đã được nghiên cứu có khả năng thấm tốt vào tất cả các dịch của cơ thể. Nồng độ fluconazole ở trong nước bọt và đờm tương đương với nồng độ trong huyết tương. Ở những bệnh nhân bị viêm màng não do nấm, nồng độ fluconazole trong dịch não tủy đạt được xấp xỉ 80% so với nồng độ tương ứng trong huyết tương.

Nồng độ của fluconazole trên da cao, cao hơn nồng độ của nó trong huyết thanh, đạt được ở lớp sừng, lớp biểu bì - hạ bì và mồ hôi ngoại tiết. Fluconazole được tích tụ trong lớp sừng của da. Với liều 50 mg x 1 lần/ngày, nồng độ fluconazole sau 12 ngày là 73 µg/g và 7 ngày sau khi dừng điều trị nồng độ fluconazole vẫn còn 5,8 µg/g. Với liều 150 mg x 1 lần/tuần, nồng độ fluconazole trong lớp sừng ở ngày thứ 7 là 23,4 µg/g và 7 ngày sau khi sử dụng liều thứ 2 nồng độ trong lớp sừng vẫn còn 7,1 µg/g.

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Nồng độ của fluconazole ở móng sau 4 tháng sử dụng với liều 150 mg x 1 lần/tuần là 4,05 µg/g ở móng khỏe mạnh và 1,8 µg/g ở móng bị bệnh; và vẫn còn có thể tìm được fluconazole ở các mẫu móng 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.

Chuyển hóa

Fluconazole chỉ được chuyển hóa ở mức độ nhẹ. Với một liều phóng xạ, chỉ có 11% được bài tiết dưới dạng thay đổi qua nước tiểu. Fluconazole là chất ức chế vừa phải isozyme CYP2C9 và CYP3A4. Fluconazole cũng là một chất ức chế mạnh isozyme CYP2C19.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương xấp xỉ 30 giờ. Đường đào thải chủ yếu của fluconazole là thận, với xấp xỉ 80% liều sử dụng xuất hiện với dạng không đổi qua nước tiểu. Độ thanh thải của fluconazole tỷ lệ thuận với độ thanh thải của creatinine. Không có bằng chứng cho thấy có các chất chuyển hóa của nó trong tuần hoàn.

Thời gian bán thải kéo dài trong huyết tương là cơ sở cho phác đồ điều trị đơn liều đối với nhiễm nấm Candida âm đạo dùng 1 lần/ngày và 1 lần/tuần cho các chỉ định khác.

Dược động học người suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 20 mL/phút), thời gian bán thải tăng từ 30 - 98 giờ. Do đó, cần giảm liều. Fluconazole được loại bỏ bằng thẩm phân máu và ở mức độ thấp hơn bằng thẩm tách phúc mạc. Sau 3 giờ thẩm phân máu, khoảng 50% fluconazole được thải trừ khỏi máu.

Dược động học trong thời kỳ cho con bú

Một nghiên cứu về dược động học ở 10 phụ nữ đang cho con bú, những người đã tạm thời ngưng hoặc vĩnh viễn ngưng cho con bú, đánh giá nồng độ fluconazole trong huyết tương và trong sữa mẹ trong 48 giờ sau khi dùng liều duy nhất 150 mg fluconazole. Fluconazole được phát hiện trong sữa mẹ với nồng độ trung bình khoảng 98% so với nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Nồng độ đỉnh trung bình trong sữa mẹ là 2,61 mg/L đạt được vào 5,2 giờ sau liều. Liều fluconazole ước tính hàng ngày cho trẻ sơ sinh từ sữa mẹ (giả định mức tiêu thụ sữa trung bình là 150 mL/kg/ngày) dựa trên nồng độ đỉnh trung bình trong sữa là 0,39 mg/kg/ngày, chiếm khoảng 40% liều khuyến cáo cho trẻ sơ sinh (< 2 tuần tuổi) hoặc chiếm 13% liều khuyến cáo cho trẻ nhỏ đối với bệnh nhiễm nấm Candida niêm mạc.

Dược động học ở trẻ em

Dữ liệu dược động học được đánh giá cho 113 bệnh nhi từ 5 nghiên cứu, 2 nghiên cứu đơn liều, 2 nghiên cứu đa liều, và 1 nghiên cứu ở trẻ sơ sinh thiếu tháng. Dữ liệu từ một nghiên cứu không thể giải thích được do những thay đổi trong cách thức xây dựng qua quá trình nghiên cứu. Dữ liệu bổ sung có sẵn từ một nghiên cứu trợ cấp.

Sau khi dùng 2 - 8 mg/kg fluconazole cho trẻ em từ 9 tháng tuổi đến 15 tuổi, AUC khoảng 38 µg·h/m được tìm thấy trên mỗi 1 mg/kg đơn vị liều. Thời gian bán thải của fluconazole trung bình trong huyết tương dao động từ 15 - 18 giờ và thể tích phân bố khoảng 880 mL/kg sau khi dùng đa liều. Thời gian bán thải của fluconazole trong huyết tương cao hơn, khoảng 24 giờ sau một liều đơn. Điều này có thể so sánh được với thời gian bán thải của fluconazole trong huyết tương sau khi dùng một liều đơn 3 mg/kg tiêm tĩnh mạch cho trẻ từ 11 ngày - 11 tháng tuổi. Thể tích phân bố ở nhóm tuổi này khoảng 950 mL/kg.



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Kinh nghiệm với fluconazole ở trẻ sơ sinh được giới hạn trong các nghiên cứu dược động học ở trẻ sơ sinh thiếu tháng. Tuổi trung bình ở liều đầu tiên là 24 giờ (khoảng 9 - 36 giờ) và trọng lượng lúc sinh trung bình là 0,9 kg (khoảng 0,75 - 1,10 kg) đối với 12 trẻ sơ sinh thiếu tháng ở tuổi thai trung bình khoảng 28 tuần. 7 bệnh nhân đã hoàn tất hồ sơ; tối đa là 5 lần truyền tĩnh mạch fluconazole với liều 6 mg/kg được thực hiện mỗi 72 giờ. Thời gian bán thải trung bình (giờ) là 74 (khoảng 44 - 185) vào ngày 1 giảm theo thời gian đến trung bình là 53 (khoảng 30 - 131) vào ngày 7 và 47 (khoảng 27 - 68) vào ngày 13. Diện tích dưới đường cong (microgram.h/mL) là 271 (khoảng 173 - 385) vào ngày 1 và tăng với trung bình 490 (khoảng 292 - 734) vào ngày 7 và giảm xuống trung bình là 360 (khoảng 167 - 566) vào ngày 13. Thể tích phân bố (mL/kg) là 1183 (khoảng 1070 - 1470) vào ngày 1 và tăng lên theo thời gian đến trung bình là 1184 (khoảng 510 - 2130) vào ngày 7 và 1328 (khoảng 1040 - 1680) vào ngày 13.

Dược động học ở người cao tuổi

Tiến hành nghiên cứu dược động học trên 22 người, ≥ 65 tuổi, uống 1 liều duy nhất 50 mg fluconazole. Trong số này có 10 bệnh nhân uống thêm thuốc lợi tiểu. C_{max} là 1,54 $\mu\text{g/mL}$ và đạt được sau khi uống 1,3 giờ. AUC trung bình là $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ và thời gian bán thải cuối cùng trung bình là 46,2 giờ. Những giá trị thông số dược động học này cao hơn những giá trị tương tự trên tình nguyện viên nam trẻ khỏe mạnh.

Việc dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu không làm biến đổi đáng kể tới AUC hoặc C_{max} của fluconazole. Hơn nữa độ thanh thải creatinine (74 mL/phút), phần trăm của thuốc chưa chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu (0 - 24 giờ, 22%) và độ thanh thải fluconazole qua thận (0,124 mL/phút/kg) ở người cao tuổi thường thấp hơn ở những người tình nguyện trẻ tuổi. Do đó, sự thay đổi về dược động học của fluconazole ở người cao tuổi dường như liên quan đến các đặc tính suy giảm chức năng thận ở lứa tuổi này.

DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG

Tác dụng trong các nghiên cứu phi lâm sàng chỉ được quan sát ở các mức phơi nhiễm được coi là đủ, vượt quá mức phơi nhiễm của con người cho thấy ít liên quan đến sử dụng lâm sàng.

Gây ung thư

Fluconazole cho thấy không có bằng chứng về khả năng gây ung thư ở chuột và chuột cống được điều trị bằng đường uống trong 24 tháng với liều 2,5, 5 hoặc 10 mg/kg/ngày (gấp khoảng 2-7 lần liều khuyến cáo ở người). Chuột đực được điều trị với 5 và 10 mg/kg/ngày có tỷ lệ mắc ung thư tế bào gan tăng lên.

Đột biến

Fluconazole, có hoặc không có hoạt động chuyển hóa, âm tính trong các xét nghiệm về khả năng gây đột biến ở 4 chủng *Salmonella typhimurium* và trong hệ thống L5178Y của chuột. Các nghiên cứu về tế bào *in vivo* (tế bào tủy xương chuột, sau khi uống fluconazole) và *in vitro* (tế bào lympho ở người tiếp xúc với fluconazole ở 1000 g/ml) cho thấy không có bằng chứng về đột biến nhiễm sắc thể.

Độc tính sinh sản



Hướng dẫn sử dụng thuốc

Fluconazole không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực hoặc chuột cái được điều trị bằng đường uống với liều hàng ngày 5, 10 hoặc 20 mg/kg hoặc với liều tiêm 5, 25 hoặc 75 mg/kg.

Không có ảnh hưởng thai nhi ở mức 5 hoặc 10 mg/kg; sự gia tăng các biến thể giải phẫu của thai nhi (xương dư, giãn xương chậu thận) và sự chậm trễ trong hóa thạch được quan sát thấy ở mức 25 và 50 mg/kg và liều cao hơn. Với liều từ 80 mg/kg đến 320 mg/kg phôi ở chuột đã tăng lên và các bất thường của thai nhi bao gồm xương sườn lượn sóng, hở vòm miệng, và hóa xương sọ mặt bất thường.

Sự khởi đầu của việc sinh đẻ đã bị trì hoãn một chút ở mức 20 mg/kg đường uống và loạn trương lực cơ và kéo dài thời gian sinh sản đã được quan sát thấy ở một vài con ở mức 20 mg/kg và 40 mg/kg tiêm tĩnh mạch. Các rối loạn trong sinh sản được phản ánh bằng sự gia tăng nhẹ số lượng con vẫn được sinh ra và giảm tỷ lệ sống sót sơ sinh ở các mức liều này. Những ảnh hưởng này đến sinh sản phù hợp với đặc tính hạ estrogen đặc trưng của loài do liều cao fluconazole. Sự thay đổi hormone như vậy đã không được quan sát thấy ở những phụ nữ được điều trị bằng fluconazole.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ x 7 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C

HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 36 tháng kể từ ngày sản xuất
Không dùng thuốc quá hạn dùng của thuốc

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Nhà sản xuất

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

MEDICAIR BIOSCIENCE LABORATORIES S.A.

61st km National Road Athinon-Lamias, Sximatari Viotias 32009, Greece/Hy Lạp.

