https://trungtamthuoc.com/

Rx CANZEL-150 CAPSULES

(Viên nang fluconazol 150 mg)

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Fluconazol USP 150 mg.

Thành phần tá dược: Maize starch, Lactose monohydrat, Croscarmellose natri, Natri starch glycolat, Purified talc, vỏ nang gelatin rỗng cỡ '2' thân màu xanh da trời nhạt và nắp màu xanh da trời đậm.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng cỡ '2', thân màu xanh da trời nhạt và nắp màu xanh da trời đậm, chứa bột tinh thể màu trắng.

3. CHỈ ĐỊNH

Fluconazol được chỉ định trong các bệnh nhiễm nấm sau đây:

Fluconazol được chỉ định ở người lớn để điều trị:

- Viêm màng não do *Cryptococcus*.
- Nhiễm nấm *Coccidioides immitis*.
- Nấm *Candida* lan tỏa.
- Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc bao gồm *Candida* miệng hầu, *Candida* thực quản, *Candida* đường niệu và *Candida* niêm mạc da mạn tính.
- Nấm *Candida* gây teo miệng mạn tính (đau miệng do răng giả) nếu vệ sinh răng miệng hoặc điều trị tại chỗ là không đủ.
- Nấm *Candida* âm đạo, cấp tính hoặc tái phát; khi điều trị tại chỗ là không phù hợp.
- Viêm bao quy đầu do nhiễm nấm *Candida* khi điều trị tại chỗ không phù hợp.
- Bệnh nấm da bao gồm nấm da chân, nấm da toàn thân, nấm da đùi, lang ben và nấm *Candida* da khi liệu pháp toàn thân được chỉ định.
- Bệnh nấm móng chân, tay khi các thuốc khác không phù hợp.

Fluconazol được chỉ định ở người lớn để dự phòng:

- Tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao.
- Tái phát bệnh nấm *Candida* miệng hầu hoặc thực quản ở những bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ tái phát cao.
- Để giảm tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* âm đạo tái phát (4 đợt trở lên trong một năm).
- Dự phòng nhiễm nấm *Candida* ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kéo dài (như bệnh nhân có khối u ác tính về huyết học được hóa trị liệu hoặc bệnh nhân được ghép tế bào gốc tạo máu).

Fluconazol được chỉ định ở trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi, trẻ em và thanh thiếu niên 0 - 17 tuổi:

https://trungtamthuoc.com/

Fluconazol được sử dụng để điều trị nấm *Candida* niêm mạc (miệng hầu, thực quản), nhiễm nấm *Candida* lan tỏa, viêm màng não do *Cryptococcus* và dự phòng nhiễm nấm *Candida* ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Fluconazol có thể được sử dụng như một liệu pháp duy trì để phòng ngừa tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao.

Trị liệu có thể được tiến hành trước khi có kết quả cấy vi khuẩn và các xét nghiệm khác; tuy nhiên, một khi đã có kết quả xét nghiệm, việc điều trị chống nhiễm khuẩn phải được điều chỉnh cho thích hợp.

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

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Liều dùng nên dựa trên tính chất và độ nặng của nhiễm nấm. Điều trị nhiễm nấm đòi hỏi dùng nhiều liều cho đến khi các thông số lâm sàng hoặc xét nghiệm trong phòng thí nghiệm cho thấy bệnh đã giảm.

Thời gian điều trị không đủ có thể dẫn đến nhiễm nấm tái phát.

Người lớn

Chỉ định		Liều dùng	Thời gian điều trị
Nhiễm nấm *Cryptococcus*	Điều trị viêm màng não do *Cryptococcus*	Liều khởi đầu: 400 mg vào ngày đầu Liều tiếp theo: 200 - 400 mg/lần, 1 lần/ngày	Thường ít nhất 6 - 8 tuần. Trong trường hợp đe dọa tính mạng, liều hàng ngày có thể tăng lên đến 800 mg
	- Liệu pháp duy trì để phòng ngừa tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao	200 mg/lần, 1 lần/ngày	Vô thời hạn với liều hàng ngày 200 mg
Nhiễm nấm *Coccidioides immitis*		200 - 400 mg/lần, 1 lần/ngày	11 - 24 tháng hoặc lâu hơn tùy thuộc bệnh nhân. 800 mg mỗi ngày có thể được xem xét cho một số bệnh nấm, đặc biệt là viêm màng não
Nhiễm nấm *Candida* lan tỏa		Liều khởi đầu: 800 mg vào ngày đầu Liều tiếp theo: 400 mg/lần, 1 lần/ngày	Nhìn chung, thời gian điều trị được đề nghị cho nhiễm *Candida* huyết là 2 tuần sau lần cấy máu đầu tiên có kết quả âm tính và sau khi đã hết các dấu hiệu và triệu chứng được cho là nhiễm *Candida* huyết.
Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc	Nhiễm *Candida* miệng hầu	Liều khởi đầu: 200 - 400 mg vào ngày đầu Liều tiếp theo: 100 mg đến 200 mg, 1 lần/ngày	7 - 21 ngày (cho đến khi bệnh đã thuyên giảm). Thời gian điều trị có thể dài hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng

https://trungtamthuoc.com/

	Nhiễm nấm *Candida* thực quản	Liều khởi đầu: 200 - 400 mg vào ngày đầu Liều tiếp theo: 100 mg đến 200 mg, 1 lần/ngày	14 - 30 ngày (cho đến khi bệnh đã thuyên giảm). Thời gian điều trị có thể dài hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng
	Nhiễm nấm *Candida* đường niệu	200 - 400 mg, 1 lần/ngày	7 - 21 ngày. Thời gian điều trị có thể dài hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng
	Nhiễm nấm *Candida* gây teo miệng mạn tính	50 mg, 1 lần/ngày	14 ngày
	Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc da mạn tính	50 mg đến 100 mg, 1 lần/ngày	Lên đến 28 ngày. Thời gian điều trị có thể dài hơn, tùy thuộc vào độ nặng của bệnh và ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch và nhiễm khuẩn.
Phòng ngừa tái phát nấm *Candida* niêm mạc ở bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ tái phát cao	- Nấm *Candida* miệng hầu	100 mg đến 200 mg, 1 lần/ngày hoặc 200 mg, 3 lần/tuần	Vô thời hạn cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch mạn tính
	- Nấm *Candida* thực quản	100 mg đến 200 mg, 1 lần/ngày hoặc 200 mg, 3 lần/tuần	Vô thời hạn cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch mạn tính
Nấm *Candida* sinh dục	- Nấm *Candida* âm đạo cấp tính	150 mg	Liều duy nhất
	- Nấm *Candida* bao quy đầu		
	- Điều trị và dự phòng tái phát nấm *Candida* âm dạo (4 đợt trở lên mỗi năm).	150 mg/lần, uống cách mỗi 3 ngày (ngày 1, 4 và 7); sau đó là liều duy trì 150 mg/lần, 1 lần/tuần	Liều duy trì: 6 tháng.
Bệnh nấm da	- Nấm da chân - Nấm da toàn thân - Nấm da đùi - Nhiễm nấm *Candida*	150 mg/lần, 1 lần/tuần hoặc 50 mg/lần, 1 lần/ngày	2 - 4 tuần, bệnh nấm da chân có thể cần điều trị đến 6 tuần
	- Lang ben	300 - 400 mg/lần, 1 lần/tuần	1 - 3 tuần
		50 mg/lần, 1 lần/ngày	2 - 4 tuần
	- bệnh nấm móng chân, tay	150 mg/lần, 1 lần/tuần	Điều trị nên được tiếp tục cho đến khi móng bị nhiễm nấm được thay thế bằng móng mới không bị nhiễm

https://trungtamthuoc.com/

			nấm. Việc mọc lại móng tay và móng chân thường kéo dài tương ứng trong 3-6 tháng và 6-12 tháng. Tuy nhiên, tốc độ mọc có thể khác nhau ở từng người bệnh và độ tuổi. Sau khi điều trị dài hạn các bệnh nấm mạn tính thành công, móng đôi khi vẫn bị biến dạng.
Dự phòng nhiễm nấm *Candida* ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kéo dài		200 - 400 mg/lần, 1 lần/ngày	Điều trị nên bắt đầu vài ngày trước ngày khởi phát dự kiến của giảm bạch cầu và tiếp tục trong 7 ngày sau khi hồi phục khi số lượng bạch cầu trung tính tăng trên 1000 tế bào/mm^3.

Người cao tuổi

Liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên chức năng thận.

Suy thận

Fluconazol được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng hoạt chất không biến đổi. Không cần điều chỉnh trong điều trị với liều duy nhất. Ở những bệnh nhân (bao gồm cả trẻ em) có chức năng thận bị suy giảm dùng nhiều liều fluconazol, nên dùng liều ban đầu từ 50 mg đến 400 mg, dựa trên liều khuyến cáo hàng ngày cho từng chỉ định. Sau liều tấn công ban đầu này, liều hàng ngày (theo chỉ định) nên được điều chỉnh theo bảng sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	% liều khuyến cáo
> 50	100%
≤ 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 dùng 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 dùng thuốc ở bệnh nhân suy gan hạn chế, do đó, thận trọng khi dùng fluconazol cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Trẻ em

Ở trẻ em, không nên vượt quá liều tối đa 400 mg mỗi ngày.

Cũng như các bệnh nấm tương tự ở người lớn, thời gian điều trị dựa trên đáp ứng lâm sàng và dạng nấm. Fluconazol được dùng một liều/ngày.

Đối với những bệnh nhân nhi bị suy thận, xem điều chỉnh liều dùng ở mục "Suy thận". Dược động học của fluconazol chưa được nghiên cứu ở trẻ em bị suy thận (đối với trẻ sơ sinh đủ tháng, đa phần có chức năng thận chưa hoàn thiện, xem khuyến nghị ở bảng dưới).

Trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ em (từ 28 ngày đến 11 tuổi):

Chỉ định	Liều dùng	Khuyến nghị
- Nấm *Candida* niêm mạc	Liều ban đầu: 6 mg/kg Liều tiếp theo: 3 mg/kg/lần, 1 lần/ngày	Liều tấn công có thể được sử dụng vào ngày đầu tiên để đạt được nồng độ ở trạng thái hằng định

https://trungtamthuoc.com/

		nhanh hơn.
- Nhiễm *Candida* lan tỏa - Viêm màng não do *Cryptococcus*	6 - 12 mg/kg/lần, 1 lần/ngày	Tùy thuộc vào độ nặng của bệnh
- Điều trị duy trì để phòng ngừa tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao	6 mg/kg/lần, 1 lần/ngày	Tùy thuộc vào độ nặng của bệnh.
- Dự phòng nhiễm *Candida* ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.	3 đến 12 mg/kg/lần, 1 lần/ngày	Tùy thuộc vào mức độ và khoảng thời gian bị giảm bạch cầu trung tính (xem liều dùng ở người lớn)

Thanh thiếu niên (từ 12 đến 17 tuổi):

Tùy thuộc vào cân nặng và phát triển dậy thì của trẻ, cần đánh giá liều lượng nào (cho người lớn hay trẻ em) là phù hợp nhất. Dữ liệu lâm sàng chỉ ra rằng trẻ em có độ thanh thải fluconazol cao hơn so với người lớn. Một liều 100, 200 và 400 mg ở người lớn và liều 3, 6 và 12 mg/kg ở trẻ em tương ứng cho nồng độ thuốc toàn thân tương tự nhau.

An toàn và hiệu quả sử dụng thuốc cho chỉ định nhiễm nấm sinh dục ở trẻ em chưa được thiết lập. Dữ liệu an toàn hiện có cho các chỉ định khác được mô tả trong mục "Các tác dụng không mong muốn của thuốc". Nếu điều trị nấm *Candida* sinh dục là bắt buộc ở thanh thiếu niên (từ 12 đến 17 tuổi), liều lượng được khuyến cáo như người lớn.

Trẻ sơ sinh đủ tháng (0 đến 27 ngày):

Trẻ sơ sinh bài tiết fluconazol chậm. Có ít dữ liệu dược động học để đưa ra khuyến cáo về liều lượng ở trẻ sơ sinh đủ tháng (xem phần 5.2).

Nhóm tuổi	Liều dùng	Khuyến nghị
Trẻ sơ sinh đủ tháng (từ 0 đến 14 ngày)	Liều mg/kg tương tự như đối với trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ nhỏ, nên dùng cách mỗi 72 giờ.	Không nên vượt quá liều tối đa 12 mg/kg trong vòng 72 giờ.
Trẻ sơ sinh đủ tháng (từ 15 đến 27 ngày)	Liều mg/kg tương tự như đối với trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ nhỏ, nên dùng cách mỗi 48 giờ.	Không nên vượt quá liều tối đa 12 mg/kg trong vòng 48 giờ.

Cách dùng

Viên nang fluconazol dùng đường uống. Nên nuốt nguyên viên nang và không cùng với thức ăn.

Fluconazol có thể được dùng bằng đường uống (viên nang và bột pha hỗn dịch uống) hoặc bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch (dung dịch tiêm truyền). Đường dùng phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Khi chuyển từ tiêm tĩnh mạch sang đường uống, hoặc ngược lại, không cần thay đổi liều hàng ngày.

Các bác sĩ nên kê đơn dạng bào chế và hàm lượng phù hợp nhất theo độ tuổi, cân nặng và liều lượng. Dạng viên nang không thích hợp sử dụng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Dạng dung dịch/ hỗn dịch uống phù hợp hơn cho nhóm bệnh nhân này.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

https://trungtamthuoc.com/

Quá mẫn với hoạt chất với các thuốc chống nấm thuộc nhóm azol hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời với terfenadin ở những bệnh nhân dùng fluconazol đa liều lên tới 400 mg/ngày hoặc cao hơn.

Chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc đã biết gây kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa bởi cytochrom P450 (CYP) 3A4 như cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin và erythromycin ở bệnh nhân đang dùng fluconazol.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nấm da đầu

Fluconazol đã được nghiên cứu để điều trị nấm da đầu ở trẻ em. Nó đã được chứng minh là không vượt trội so với griseofulvin và tỷ lệ thành công là dưới 20%. Do đó, fluconazol không nên được sử dụng cho bệnh nấm da đầu.

Nhiễm nấm Cryptococcus

Các bằng chứng về hiệu quả của fluconazol trong điều trị nấm *Cryptococcus* ở các vị trí khác (ví dụ: nhiễm *Cryptococcus* ở phổi và da) còn hạn chế, vì vậy không có khuyến cáo về liều dùng.

Các bệnh nấm địa phương

Bằng chứng về hiệu quả của fluconazol trong điều trị các dạng nấm địa phương khác như *Paracoccidioidomycosis*, *Sporotrichosis Lymphocutrial* và *Histoplasmosis* còn hạn chế, điều này không cho phép đưa ra các khuyến cáo về liều dùng cụ thể.

Thận

Fluconazol nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân rối loạn chức năng thận.

Suy tuyến thượng thận

Ketoconazol được biết là gây suy tuyến thượng thận và điều này cũng có thể xảy ra, mặc dù hiếm, khi dùng fluconazol. Suy tuyến thượng thận liên quan đến điều trị đồng thời với prednison.

Hệ gan mật

Fluconazol nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Fluconazol có liên quan đến các trường hợp hiếm gặp về nhiễm độc gan nghiêm trọng, bao gồm các trương hợp tử vong, chủ yếu ở những bệnh nhân mắc các bệnh nghiêm trọng tiềm ẩn. Trong trường hợp nhiễm độc gan do fluconazol, chưa có mối quan hệ rõ ràng nào với tổng liều hàng ngày, thời gian điều trị, giới tính hoặc tuổi của bệnh nhân được quan sát thấy. Nhiễm độc gan do fluconazol thường có thể hồi phục khi ngừng điều trị.

Bệnh nhân phát triển các xét nghiệm chức năng gan bất thường trong khi điều trị bằng fluconazol phải được theo dõi chặt chẽ để đề phòng tổn thương gan nghiêm trọng hơn.

Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng của ảnh hưởng nghiêm trọng đến gan (suy nhược, chán ăn, buồn nôn dai dẳng, nôn và vàng da). Cần ngừng điều trị bằng fluconazol ngay lập tức và bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ.

Hệ tim mạch

Một số azol bao gồm cả fluconazol có liên quan đến kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Fluconazol gây kéo dài khoảng QT thông qua sự ức chế kênh kali chỉnh lưu (Ikr). Kéo dài khoảng QT gây ra bởi các sản phẩm thuốc khác (như amiodaron) có thể được tăng cường thông qua ức chế cytochrom P450 (CYP) 3A4. Trong giám sát sau lưu hành, đã có những trường hợp rất hiếm gặp của khoảng QT kéo dài và xoắn đỉnh ở bệnh nhân dùng fluconazol. Những báo cáo này bao gồm những bệnh nhân bị ốm nặng với nhiều yếu tố nguy cơ khác, chẳng hạn như bệnh lý

https://trungtamthuoc.com/
cấu trúc tim, rối loạn điện giải và trị liệu đồng thời. Ở bệnh nhân hạ kali máu và suy tim tiến triển, nguy cơ xuất hiện rối loạn nhịp thất và xoắn đỉnh đe dọa tính mạng tăng lên.

Fluconazol nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân có khả năng loạn nhịp tim.

Dùng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác đã biết gây kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa bởi cytochrom P450 (CYP) 3A4 là chống chỉ định.

Halofantrin

Halofantrin đã được chứng minh là gây kéo dài khoảng QT ở liều điều trị được đề nghị và là một cơ chất của CYP3A4. Do đó, không nên sử dụng đồng thời fluconazol và halofantrin.

Phản ứng trên da

Bệnh nhân hiếm khi phát triển các phản ứng ngoài da như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc trong khi điều trị bằng fluconazol. Bệnh nhân AIDS dễ phát triển các phản ứng da nghiêm trọng đối với nhiều sản phẩm thuốc. Nếu phát ban được cho là do fluconazol phát triển ở bệnh nhân điều trị nhiễm nấm bề mặt, nên ngừng dùng thuốc. Nếu ban da phát triển ở những bệnh nhân bị nhiễm nấm lan tỏa/ nấm toàn thân, họ cần được theo dõi chặt chẽ và ngưng sử dụng fluconazol nếu tổn thương bọng nước hoặc ban đỏ đa dạng phát triển.

Quá mẫn

Trong một số trường hợp hiếm gặp, sốc phản vệ đã được báo cáo.

Cytochrom P450

Fluconazol là một chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4 vừa phải. Fluconazol cũng là một chất ức chế mạnh CYP2C19. Bệnh nhân dùng fluconazol được điều trị đồng thời bằng các sản phẩm thuốc được chuyển hóa qua CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4 nên được theo dõi.

Terfenadin

Việc dùng đồng thời fluconazol với terfenadin liều dưới 400 mg mỗi ngày nên được theo dõi cẩn thận.

Tá dược

Thuốc chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Mang thai

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

Đã có báo cáo về nhiều dạng dị tật bẩm sinh (bao gồm tật đầu ngắn, loạn sản tai, phồng thóp trước, cong xương đùi) ở trẻ sơ sinh có mẹ dùng fluconazol liều cao (400 - 800 mg mỗi ngày) trong ít nhất ba tháng để điều trị nấm *Coccidioides immitis*. Mối quan hệ giữa việc sử dụng fluconazol và những tác dụng bất lợi này là không rõ ràng.

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

Fluconazol ở mức liều tiêu chuẩn và thời gian điều trị ngắn không nên được sử dụng trong thai kỳ trừ khi thực sự cần thiết.

Không nên sử dụng fluconazol ở liều cao và/ hoặc trong thời gian dài trong khi mang thai, ngoại trừ các bệnh nhiễm trùng có khả năng đe dọa tính mạng.

Cho con bú

Fluconazol đi vào sữa mẹ, đạt được nồng độ tương tự như trong huyết tương. Có thể duy trì cho con bú sau khi dùng một liều đơn 150 mg fluconazol. Việc cho con bú không được khuyến cáo sau khi sử dụng các liều lặp lại hoặc sau khi dùng fluconazol liều cao. Lợi ích của việc cho bú dối

https://trungtamthuoc.com/

với sức khỏe và sự phát triển của trẻ nên được cân nhắc cùng với nhu cầu điều trị của người mẹ và các phản ứng có hại tiềm ẩn của fluconazol đối với trẻ bú mẹ.

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

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng của fluconazol lên khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc.

Bệnh nhân nên được cảnh báo về khả năng chóng mặt hoặc co giật trong khi dùng fluconazol và được khuyên không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu có bất kỳ triệu chứng nào xảy ra.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Chống chỉ định sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác sau đây:

Cisaprid: Đã có báo cáo các biến cố về tim bao gồm xoắn đỉnh ở những bệnh nhân sử dụng fluconazol với cisaprid. Một nghiên cứu có kiểm chứng cho thấy dùng fluconazol liều đơn 200 mg/ngày đồng thời với cisaprid 20 mg, 4 lần/ngày dẫn đến gia tăng đáng kể nồng độ cisaprid trong huyết tương và kéo dài khoảng QTc. Điều trị đồng thời fluconazol và cisaprid là chống chỉ định.

Terfenadin: Do sự xuất hiện của rối loạn nhịp tim thứ phát nghiêm trọng và kéo dài khoảng QTc ở bệnh nhân dùng các thuốc chống nấm nhóm azol kết hợp với terfenadin, các nghiên cứu tương tác đã được thực hiện. Một nghiên cứu với liều fluconazol 200 mg mỗi ngày không chứng minh được là thuốc gây kéo dài khoảng QTc. Một nghiên cứu khác với liều fluconazol 400 mg và 800 mg mỗi ngày đã chứng minh rằng fluconazol dùng với liều 400 mg/ngày trở lên làm tăng đáng kể nồng độ terfenadin trong huyết tương khi dùng đồng thời. Việc sử dụng kết hợp fluconazol liều 400 mg hoặc cao hơn với terfenadin là chống chỉ định. Cần theo dõi cẩn thận khi phối hợp fluconazol liều dưới 400 mg mỗi ngày với terfenadin.

Astemizol: Sử dụng đồng thời fluconazol với astemizol có thể làm giảm thanh thải astemizol. Kết quả là nồng độ astemizol trong huyết tương tăng lên, có thể dẫn đến kéo dài khoảng QT và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh. Dùng đồng thời fluconazol và astemizol là chống chỉ định.

Pimozid: Mặc dù không được nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo*, sử dụng đồng thời fluconazol với pimozid có thể dẫn đến ức chế chuyển hóa pimozid. Nồng độ pimozid trong huyết tương tăng, có thể dẫn đến kéo dài khoảng QT và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh. Dùng đồng thời fluconazol và pimozid là chống chỉ định.

Quinidin: Mặc dù không được nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo*, sử dụng đồng thời fluconazol với quinidin có thể dẫn đến ức chế chuyển hóa quinidin. Sử dụng quinidin có liên quan đến việc kéo dài khoảng QT và các trường hợp hiếm gặp của xoắn đỉnh. Dùng đồng thời fluconazol và quinidin là chống chỉ định.

Erythromycin: Sử dụng đồng thời fluconazol và erythromycin có khả năng làm tăng nguy cơ nhiễm độc tim (khoảng QT kéo dài, xoắn đỉnh) và do đó, có thể đột tử do ngừng tim. Dùng đồng thời fluconazol và erythromycin bị chống chỉ định.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc khác sau đây:

Halofantrin: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ halofantrin trong huyết tương do tác dụng ức chế CYP3A4. Sử dụng đồng thời fluconazol và halofantrin có khả năng làm tăng nguy cơ nhiễm độc tim (khoảng QT kéo dài, xoắn đỉnh) và do đó, có thể đột tử do ngừng tim. Sự kết hợp này nên tránh.

Thận trọng khi kết hợp với các sản phẩm thuốc sau đây:

https://trungtamthuoc.com/

Amiodaron: Sử dụng đồng thời fluconazol với amiodaron có thể làm tăng kéo dài QT. Phải thận trọng nếu sử dụng đồng thời fluconazol và amiodaron, nhất là khi dùng fluconazol liều cao (800 mg).

Sử dụng đồng thời các thuốc sau đây cần các biện pháp phòng ngừa và điều chỉnh liều:

Ảnh hưởng của các sản phẩm thuốc khác trên fluconazol

Rifampicin: Sử dụng đồng thời fluconazol và rifampicin dẫn đến AUC của fluconazole giảm 25% và thời gian bán thải ngắn hơn 20%. Ở những bệnh nhân dùng rifampicin đồng thời, nên cân nhắc tăng liều fluconazol.

Các nghiên cứu tương tác đã chỉ ra rằng khi fluconazol đường uống dùng kết hợp với thức ăn, cimetidin, thuốc kháng acid hoặc sau khi chiếu xạ toàn thân để ghép tủy xương, không xảy ra giảm đáng kể hấp thu fluconazol trên lâm sàng.

Hydroclorothiazid: Trong một nghiên cứu tương tác dược động học, sử dụng đồng thời nhiều liều hydroclorothiazid cho những người tình nguyện khỏe mạnh đang dùng fluconazol làm tăng nồng độ fluconazol trong huyết tương lên 40%. Tương tác ở mức độ này không cần thiết phải thay đổi chế độ liều fluconazol ở những đối tượng dùng thuốc lợi tiểu đồng thời.

Ảnh hưởng của fluconazol đối với các sản phẩm thuốc khác

Fluconazol là một chất ức chế vừa phải cytochrom P450 (CYP), isoenzym 2C9 và 3A4. Fluconazol cũng là một chất ức chế mạnh isozym CYP2C19. Ngoài các tương tác được quan sát/ghi lại dưới đây, có nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4 khi dùng cùng với fluconazol. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng các kết hợp này và bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Tác dụng ức chế enzym của fluconazol vẫn tồn tại 4-5 ngày sau khi ngừng sử dụng do thời gian bán hủy dài.

Alfentanil: Trong khi điều trị đồng thời với fluconazol (400 mg) và alfentanil tiêm tĩnh mạch (20 µg/kg) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, UC_{10} của alfentanil tăng gấp 2 lần, có lẽ do ức chế CYP3A4. Liều alfentanil có thể cần được điều chỉnh.

Amitriptylin, nortriptylin: Fluconazol làm tăng tác dụng của amitriptylin và nortriptyline. 5-nortriptylin và/ hoặc S-amitriptylin có thể được đo khi bắt đầu điều trị kết hợp và sau đó một tuần. Nên điều chỉnh liều amitriptylin/ nortriptylin nếu cần thiết.

Amphotericin B: Sử dụng đồng thời fluconazol và amphotericin B ở những con chuột nhiễm nấm bình thường và bị suy giảm miễn dịch cho thấy kết quả sau: có tác dụng kháng nấm hiệp đồng trong điều trị nhiễm nấm *C. albicans* toàn thân, không có tương tác trong điều trị nhiễm nấm *Cryptococcus neoformans* nội sọ, và có tác dụng đối kháng giữa hai thuốc trong điều trị nhiễm nấm *Aspergillus fumigatus* toàn thân. Ý nghĩa lâm sàng của kết quả thu được trong các nghiên cứu này vẫn chưa được xác định.

Thuốc chống đông máu: Theo kinh nghiệm sau lưu hành thuốc, cũng như các azol chống nấm khác, các biến cố chảy máu (bầm tím, chảy máu cam, chảy máu đường tiêu hóa, tiểu ra máu và đại tiện máu đen) đã được báo cáo cùng với tăng thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng fluconazol đồng thời với warfarin. Trong khi điều trị đồng thời fluconazol và warfarin, thời gian prothrombin đã kéo dài tới 2 lần, có lẽ là do sự ức chế chuyển hóa warfarin thông qua CYP2C9. Ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu loại coumarin hoặc indanedion đồng thời với fluconazol, thời gian prothrombin nên được theo dõi cẩn thận. Điều chỉnh liều thuốc chống đông máu có thể cần thiết.

Các thuốc benzodiazepin (tác dụng ngắn), như midazolam, triazolam: Sau khi uống midazolam, fluconazol dẫn đến sự gia tăng đáng kể nồng độ và tác dụng hướng thần của midazolam. Sử dụng fluconazol 200 mg và midazolam 7,5 mg bằng đường uống làm tăng AUC và thời gian bán thải

https://trungtamthuoc.com/

của midazolam lần lượt là 3,7 lần và 2,2 lần. Fluconazol 200 mg/ngày được dùng đồng thời với triazolam 0,25 mg đường uống làm tăng AUC và thời gian bán thải của triazolam lần lượt là 4,4 lần và 2,3 lần. Tác dụng tiềm tàng và kéo dài của triazolam đã được quan sát thấy khi điều trị đồng thời với fluconazol. Nếu điều trị đồng thời với benzodiazepin là cần thiết ở những bệnh nhân đang dùng fluconazol, nên cân nhắc giảm liều benzodiazepin và bệnh nhân cần được theo dõi thích hợp.

Carbamazepin: Fluconazol ức chế chuyển hóa carbamazepin và làm tăng 30% nồng độ carbamazepin huyết thanh. Có nguy cơ phát triển độc tính của carbamazepin. Điều chỉnh liều của carbamazepin có thể cần thiết tùy thuộc vào nồng độ/ tác dụng.

Thuốc chẹn kênh calci: Một số chất chẹn kênh calci (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil và felodipin) được chuyển hóa bởi CYP3A4. Fluconazol có khả năng làm tăng nồng độ toàn thân của các thuốc chẹn kênh calci. Giám sát thường xuyên cho các phản ứng bất lợi được khuyến cáo.

Celecoxib: Trong khi điều trị đồng thời fluconazol (200 mg mỗi ngày) và celecoxib (200 mg), C_{max} và AUC của celecoxib tăng lần lượt 68% và 134%. Giảm một nửa liều celecoxib có thể cần thiết khi kết hợp với fluconazol.

Cyclophosphamid: Điều trị kết hợp cyclophosphamid và fluconazol dẫn đến sự gia tăng của bilirubin huyết thanh và creatinin huyết thanh. Sự kết hợp có thể được sử dụng cùng với việc xem xét nguy cơ tăng nồng độ bilirubin và creatinin huyết thanh.

Fentanyl: Đã có báo cáo về một trường hợp tử vong do nhiễm độc fentanyl do có thể có tương tác giữa fentanyl và fluconazol. Hơn nữa, fluconazol đã được chứng minh là gây trì hoãn đáng kể thải trừ fentanyl ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ fentanyl tăng cao có thể dẫn đến suy hô hấp. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về nguy cơ suy hô hấp. Điều chỉnh liều của fentanyl có thể cần thiết.

Các chất ức chế HMG CoA reductase: Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi fluconazol được sử dụng cùng với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase được chuyển hóa bởi CYP3A4 chẳng hạn như atorvastatin và simvastatin hoặc bởi CYP2C9 như fluvastatin. Nếu trị liệu phối hợp là cần thiết, bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng của bệnh cơ và tiêu cơ vân và nên theo dõi nồng độ creatine kinase. Nên ngừng sử dụng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase nếu quan sát thấy sự gia tăng rõ rệt của creatine kinase hoặc nếu chẩn đoán hoặc nghi ngờ phát triển bệnh cơ/tiêu cơ vân.

Olaparib: Các chất ức chế vừa phải CYP3A4 như fluconazol làm tăng nồng độ olaparib trong huyết tương; sử dụng đồng thời không được khuyến khích. Nếu sự kết hợp không thể tránh được, hãy giới hạn liều olaparib không quá 200 mg hai lần mỗi ngày.

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

Ciclosporin: Fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ và AUC của ciclosporin. Khi điều trị đồng thời fluconazol 200 mg mỗi ngày và ciclosporin (2,7 mg/kg/ngày), AUC của ciclosporin đã tăng gấp 1,8 lần. Sự kết hợp này vẫn có thể được dùng bằng cách giảm liều ciclosporin dựa trên nồng độ ciclosporin.

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

Sirolimus: Fluconazol làm tăng nồng độ sirolimus trong huyết tương có lẽ bằng cách ức chế chuyển hóa sirolimus thông qua CYP3A4 và P-glycoprotein. Sự kết hợp này có thể được dùng với việc điều chỉnh liều sirolimus tùy thuộc vào tác dụng/ nồng độ thuốc.

https://trungtamthuoc.com/

Tacrolimus: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ tacrolimus huyết thanh khi dùng đường uống lên đến 5 lần do ức chế sự chuyển hóa của tacrolimus thông qua CYP3A4 trong ruột. Không có thay đổi đáng kể về dược động học được quan sát khi tacrolimus được tiêm tĩnh mạch. Nồng độ tacrolimus tăng có liên quan đến độc tính trên thận. Nên giảm liều dùng tacrolimus đường uống tùy theo nồng độ tacrolimus.

Losartan: Fluconazol ức chế chuyển hóa losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (E-31 74), chất gây đối kháng thụ thể angiotensin II trong quá trình điều trị với losartan. Bệnh nhân nên được theo dõi huyết áp liên tục.

Methadon: Fluconazol có thể tăng cường nồng độ methadon huyết thanh. Điều chỉnh liều của methadon có thể là cần thiết.

Thuốc chống viêm không steroid: C_{max} và AUC của flurbiprofen đã tăng lần lượt 23% và 81%, khi dùng chung với fluconazol so với khi chỉ dùng flurbiprofen. Tương tự, C_{max} và AUC của các đồng phân có hoạt tính dược lý [S-(+)-ibuprofen] tăng lần lượt 15% và 82% khi fluconazol được sử dụng cùng với ibuprofen racemic (400 mg) so với khi chỉ dùng ibuprofen racemic.

Mặc dù không được nghiên cứu cụ thể, fluconazol có khả năng làm tăng nồng độ toàn thân của các NSAID khác được chuyển hóa bởi CYP2C9 (ví dụ: naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Nên theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại và độc tính của NSAID. Có thể cần điều chỉnh liều NSAID.

Phenytoin: Fluconazol ức chế chuyển hóa ở gan của phenytoin. Sử dụng đồng thời 200 mg fluconazol và 250 mg phenytoin tiêm tĩnh mạch dẫn đến tăng AUC_{24} của phenytoin 75% và C_{min} 128%. Khi kết hợp, cần theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết thanh để tránh độc tính của phenytoin.

Prednison: Đã có một báo cáo trường hợp bệnh nhân ghép gan được điều trị bằng prednison bị suy vỏ thượng thận cấp tính khi ngừng liệu pháp ba tháng của fluconazol. Việc ngừng sử dụng fluconazol có thể đã gây tăng cường hoạt động của CYP3A4 dẫn đến tăng chuyển hóa của prednison. Bệnh nhân được điều trị lâu dài bằng fluconazol và prednison nên được theo dõi cẩn thận về khả năng suy vỏ thượng thận khi ngừng sử dụng fluconazol.

Rifabutin: Fluconazol làm tăng nồng độ rifabutin trong huyết thanh, dẫn đến tăng AUC của rifabutin lên đến 80%. Đã có báo cáo về viêm màng bồ đào ở những bệnh nhân sử dụng fluconazol với rifabutin. Trong liệu pháp phối hợp, các triệu chứng ngộ độc rifabutin nên được xem xét.

Saquinavir: Fluconazol làm tăng AUC và Cmax của saquinavir với tỷ lệ tương ứng khoảng 50% và 55% do ức chế chuyển hóa saquinavir ở gan thông qua CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein. Tương tác với saquinavir/ ritonavir chưa được nghiên cứu. Điều chỉnh liều của saquinavir có thể cần thiết.

Sulfonylurea: Fluconazol đã được chứng minh là kéo dài thời gian bán hủy trong huyết thanh của sulfonylurea đường uống khi dùng đồng thời (ví dụ clorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid) ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Cần thường xuyên theo dõi đường huyết và giảm liều sulfonylurea thích hợp khi dùng chung.

Theophylin: Trong một nghiên cứu tương tác có đối chứng giả dược, sử dụng fluconazol 200 mg trong 14 ngày dẫn đến giảm 18% tốc độ thanh thải trung bình theophylin trong huyết tương. Bệnh nhân đang dùng theophylin liều cao hoặc người có nguy cơ cao nhiễm độc theophylin nên được theo dõi các dấu hiệu nhiễm độc theophylin trong khi dùng cùng fluconazol. Nên điều chỉnh liệu pháp nếu thấy phát triển dấu hiệu của độc tính.

https://trungtamthuoc.com/

Tofacitinib: Nồng độ tofacitinib tăng lên khi tofacitinib được dùng chung với các thuốc gây ức chế CYP3A4 vừa phải và ức chế CYP2C19 mạnh (ví dụ, fluconazol). Do đó, nên giảm liều tofacitinib xuống 5 mg 1 lần/ngày khi kết hợp với các thuốc này.

Vinca ancaloit:

Mặc dù chưa được nghiên cứu, fluconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của vinca ancaloit (ví dụ: vincristin và vinblastin) và dẫn đến gây độc thần kinh, điều này có thể do tác dụng ức chế CYP3A4.

Vitamin A: Dựa trên báo cáo trường hợp một bệnh nhân đang điều trị kết hợp acid all-trans-retinoid (một dạng acid của vitamin A) với fluconazol, các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương đã phát triển dưới dạng tăng áp lực nội so, đã khỏi sau khi ngừng điều trị fluconazol. Sự kết hợp này có thể được sử dụng nhưng cần lưu ý đến các tác dụng không mong muốn liên quan đến hệ thần kinh trung ương.

Voriconazol (chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4): Dùng đồng thời voriconazol đường uống (400 mg mỗi 12 giờ trong 1 ngày, sau đó 200 mg mỗi 12 giờ trong 2,5 ngày) và fluconazol đường uống (400 mg vào ngày 1, sau đó là 200 mg mỗi ngày trong 4 ngày) cho 8 đối tượng nam khỏe mạnh dẫn đến tăng Cmax và AUC trung bình của voriconazol lần lượt là 57% và 79%. Chưa rõ việc giảm liều và/hoặc tần suất dùng voriconazol và fluconazol có loại bỏ tác dụng này hay không. Nên theo dõi các phản ứng có hại do voriconazol nếu voriconazol được sử dụng ngay sau fluconazol.

Ziovudin: Fluconazol làm tăng Cmax và AUC của zidovudin lần lượt là 84% và 74% do làm giảm thanh thải zidovudin đường uống khoảng 45%. Thời gian bán thải của zidovudin cũng kéo dài khoảng 128% sau khi liệu pháp phối hợp với fluconazol. Bệnh nhân dùng kết hợp này nên được theo dõi sự phát triển của các phản ứng bất lợi do zidovudin. Giảm liều zidovudin có thể được xem xét.

Azithromycin: Một nghiên cứu chéo, nhãn mở, ngẫu nhiên ở 18 đối tượng khỏe mạnh đã đánh giá ảnh hưởng của liều đơn 1200 mg azithromycin uống lên dược động học của một liều đơn 800m fluconazol uống cũng như tác động của fluconazol đến dược động học của azithromycin. Không có tương tác dược động học đáng kể giữa fluconazol và azithromycin.

Thuốc tránh thai đường uống: Hai nghiên cứu dược động học với thuốc uống tránh thai kết hợp đã được thực hiện bằng cách sử dụng nhiều liều fluconazol. Không có ảnh hưởng có liên quan đến nồng độ hormon trong nghiên cứu với fluconazol liều 50 mg trong khi ở liều 200 mg mỗi ngày, AUC của ethinyl estradiol và levonorgestrel lần lượt tăng 40% và 24%. Vì vậy, sử dụng đa liều fluconazol ở những liều này dường như không ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc uống tránh thai kết hợp.

Ivacaftor: Khi dùng phối hợp với ivacaftor, nồng độ ivacaftor tăng lên 3 lần và nồng độ của chất chuyển hóa hydroxymethyl-ivacaftor (M1) tăng gấp 1,9 lần. Nên giảm liều ivacaftor xuống 150 mg một lần mỗi ngày ở bệnh nhân dùng đồng thời thuốc ức chế CYP3A vừa phải chẳng hạn như fluconazol và erythromycin.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng có hại 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.

https://trungtamthuoc.com/

Phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10000), không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

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			Sốc phản vệ	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Giảm sự thèm ăn	Tăng cholesterol máu, tăng triglyceride máu, hạ kali máu	
Rối loạn tâm thần		Ngủ gà, mất ngủ		
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Động kinh, dị cảm, hoa mắt, rối loạn vị giác	Run	
Rối loạn tai và tai trong		Chóng mặt		
Rối loạn tim			Xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT	
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, nôn, tiêu chảy, buồn nôn	Táo bón, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng		
Rối loạn gan mật	Alanine aminotransferase tăng, aspartate aminotransferase tăng, phosphatase kiềm trong máu tăng	Ứ mật ,vàng da, bilirubin tăng	Suy gan, hoại tử tế bào gan, viêm gan, tổn thương tế bào gan.	
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban	Phản ứng ngoại ban do thuốc*, nổi mày đay, ngứa, tăng tiết mồ hôi	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính, viêm da tróc vảy, phù mạch, phù mặt, rụng tóc	Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau cơ		
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc		Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt		

* Bao gồm cả ban cố định do thuốc

Trẻ em

Các dạng và tần suất của các phản ứng có hại và các bất thường trong thí nghiệm được ghi nhận từ các thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em, ngoại trừ chỉ định nhiễm nấm *Candida* sinh dục, là tương tự như ở người lớn.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

https://trungtamthuoc.com/

Đã có báo cáo về quá liều fluconazol kèm theo các triệu chứng ảo giác, hoang tưởng.

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

Fluconazol được bài tiết phần lớn qua nước tiểu; lợi tiểu cưỡng bức có thể sẽ làm tăng tốc độ thải trừ. Chạy thận nhân tạo trong ba giờ làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 50%.

12. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống nấm sử dụng toàn thân, dẫn xuất triazol.

Mã ATC: J02AC01.

Cơ chế tác dụng:

Fluconazol là một thuốc chống nấm nhóm triazol. Cơ chế tác dụng chính của nó là ức chế quá trình khử methyl các 14 alpha-lanosterol thông qua trung gian cytochrom P450, một bước thiết yếu trong sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Tăng các 14 alpha-methyl sterol tương quan với sự giảm ergosterol trong màng tế bào nấm có thể giải thích cho hoạt tính chống nấm của fluconazol. Fluconazol đã được chứng minh là có ái lực mạnh hơn (chọn lọc hơn) đối với các enzym cytochrom P-450 của nấm so với các hệ enzym cytochrom P-450 của động vật có vú khác.

Dùng liều fluconazol 50 mg mỗi ngày trong tối đa 28 ngày đã được chứng minh là không ảnh hưởng đến nồng độ testosteron trong huyết tương ở nam giới hoặc nồng độ steroid ở nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Liều fluconazol 200 mg đến 400 mg mỗi ngày không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với nồng độ steroid nội sinh hoặc đáp ứng với kích thích ACTH ở những tình nguyện viên nam khỏe mạnh. Các nghiên cứu tương tác với antipyrin chỉ ra rằng fluconazol 50 mg dùng đơn liều hoặc đa liều không ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của nó.

Tính nhạy cảm in vitro

In vitro, Fluconazol cho thấy hoạt tính kháng nấm chống lại các loài *Candida* thường gặp nhất trên lâm sàng (bao gồm *C. albicans, C. parapsilosis, C. tropicalis*). *C. glabrata* thể hiện phạm vi rộng của tính nhạy cảm trong khi *C. krusei* kháng với fluconazol.

Fluconazol *in vitro* cũng thể hiện hoạt tính chống lại *Cryptococcus neoformans* và *Cryptococcus gattii* cũng như các nấm mốc địa phương gồm *Blastomyces dermatiditis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* và *Paracoccidioides brasiliensis*.

Tương quan dược động học/ dược lực học

Trong các nghiên cứu trên động vật, mối tương quan giữa các giá trị MIC và hiệu quả chống lại các bệnh nấm do các loài *Candida* đã được ghi nhận. Trong các nghiên cứu lâm sàng, có một mối quan hệ tuyến tính gần như 1:1 giữa AUC và liều fluconazol. Ngoài ra còn có một mối quan hệ trực tiếp mặc dù không hoàn hảo giữa AUC hoặc liều dùng với đáp ứng lâm sàng của việc điều trị các bệnh nấm *Candida* miệng và ở mức độ thấp hơn là nhiễm *Candida* huyết. Tương tự, ít có khả năng điều trị được các bệnh gây ra bởi các chủng yêu cầu nồng độ ức chế tối thiểu của fluconazol cao hơn.

Cơ chế kháng thuốc

Các chủng *Candida* đã phát triển một số cơ chế để kháng thuốc chống nấm nhóm azol. Các chủng nấm đã phát triển một hoặc nhiều cơ chế kháng thuốc này được biết là thể hiện nồng độ ức chế tối thiểu cao (MIC) đối với fluconazol, ảnh hưởng bất lợi đến hiệu quả điều trị *in vivo* và trên lâm sàng.

Đã có các báo cáo về bội nhiễm với các chủng *Candida* ngoại trừ *C. albicans*, những chủng vốn thường không nhạy cảm với fluconazol (ví dụ: *Candida krusei*). Những trường hợp như vậy có thể cần điều trị bằng liệu pháp chống nấm thay thế.

https://trungtamthuoc.com/

13. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các đặc tính dược động học của fluconazol là như nhau với đường tiêm tĩnh mạch và đường uống.

Hấp thu

Sau khi uống, fluconazol được hấp thu tốt. Nồng độ trong huyết tương (và sinh khả dụng toàn thân) là hơn 90% nồng độ đạt được sau khi tiêm tĩnh mạch. Hấp thu qua đường uống không bị ảnh hưởng bởi lượng thức ăn đồng thời. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái đói xuất hiện trong khoảng 0,5 - 1,5 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều dùng. 90% nồng độ ở trạng thái hằng định đạt được vào ngày thứ 4-5 với sau khi dùng lặp lại 1 lần mỗi ngày. Dùng liều tấn công (vào ngày 1) gấp đôi liều hàng ngày thông thường có thể tạo ra nồng độ trong huyết tương xấp xỉ 90% nồng độ ở trạng thái hằng định vào ngày thứ 2.

Phân bố

Thể tích phân bố biểu kiến xấp xỉ với tổng lượng nước cơ thể. Liên kết với protein huyết tương thấp (11-12%).

Fluconazol phân bố rộng rãi trong toàn bộ dịch cơ thể. Nồng độ fluconazol trong nước bọt và đờm tương tự như nồng độ trong huyết tương. Ở những bệnh nhân bị viêm màng não do nấm, nồng độ fluconazol trong dịch não tủy xấp xỉ 80% nồng độ huyết tương.

Nồng độ fluconazol trong da cao, cao hơn nồng độ trong huyết thanh, đạt được ở lớp sừng, lớp biểu bì - hạ bì và tuyến mồ hôi. Fluconazol tích lũy trong lớp sừng. Với liều 50 mg một lần mỗi ngày, nồng độ fluconazol sau 12 ngày là 73 µg/g và sau khi ngừng điều trị 7 ngày, nồng độ vẫn là 5,8 µg/g. Ở liều 150 mg một lần mỗi tuần, nồng độ fluconazol trong lớp sừng vào ngày 7 là 23,4 µg /g và 7 ngày sau liều thứ hai vẫn là 7,1 µg/g.

Nồng độ fluconazol trong móng sau 4 tháng dùng liều đơn 150 mg 1 lần/tuần là 4,05 µg/g ở móng không bị nấm và 1,8 µg/g ở móng bị bệnh và fluconazol vẫn có thể đo được trong các mẫu móng 6 tháng sau khi kết thúc trị liệu.

Chuyển hóa

Fluconazol chỉ được chuyển hóa ở mức độ nhỏ. Chỉ 11% liều dùng có đánh dấu phóng xạ được bài tiết dưới dạng biến đổi qua nước tiểu. Fluconazol là một chất ức chế vừa phải các isozym CYP2C9 và CYP3A4. Fluconazol cũng là một chất ức chế mạnh isozym CYP2C19.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương của fluconazol là khoảng 30 giờ. Bài tiết chủ yếu qua thận với khoảng 80% liều dùng xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng không biến đổi. Thanh thải fluconazol tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin. Không có bằng chứng về các chất chuyển hóa trong tuần hoàn.

Thời gian bán thải trong huyết tương dài cho phép áp dụng liệu pháp liều duy nhất trong bệnh nấm *Candida* âm đạo, tần suất một lần mỗi ngày và một lần mỗi tuần cho các chỉ định khác.

Dược động học trong suy thận

Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng (GFR < 20 ml/phút), thời gian bán thải tăng từ 30 đến 98 giờ. Do đó, giảm liều là cần thiết. Fluconazol được loại bỏ bằng thẩm tách máu và bằng thẩm tách màng bụng thì mức độ loại bỏ thấp hơn. Sau ba giờ chạy thận nhân tạo, khoảng 50% fluconazol được loại bỏ khỏi máu.

Dược động học trong thời kỳ cho con bú

https://trungtamthuoc.com/

Một nghiên cứu dược động học thực hiện ở 10 phụ nữ cho con bú, những người đã ngừng tạm thời hoặc ngừng hẳn việc cho con bú, đánh giá nồng độ fluconazol trong huyết tương và sữa mẹ trong 48 giờ sau khi dùng một liều 150 mg duy nhất. Fluconazol được phát hiện trong sữa mẹ với nồng độ trung bình khoảng 98% nồng độ trong huyết tương người mẹ. Nồng độ đỉnh trong sữa mẹ trung bình là 2,61 mg/L sau khi dùng thuốc 5,2 giờ. Ước tính liều fluconazol hàng ngày của trẻ sơ sinh nhận qua sữa mẹ (giả định mức tiêu thụ sữa trung bình là 150 ml/kg/ngày) dựa trên nồng độ đỉnh trong sữa trung bình là 0,39 mg/kg/ngày, xấp xỉ 40% liều được khuyến nghị cho trẻ sơ sinh (< 2 tuần tuổi) hay 13% liều khuyến cáo cho trẻ sơ sinh đối với bệnh nấm *Candida* niêm mạc.

Dược động học ở trẻ em

Dữ liệu dược động học được đánh giá ở 113 bệnh nhi từ 5 nghiên cứu: 2 nghiên cứu đơn liều, 2 nghiên cứu đa liều và một nghiên cứu ở trẻ sơ sinh thiếu tháng.

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

Kinh nghiệm dùng fluconazol ở trẻ sơ sinh chỉ giới hạn ở các nghiên cứu dược động học ở trẻ sơ sinh thiếu tháng. Tuổi trung bình khi dùng liều đầu tiên là 24 giờ (khoảng dao động: 9 - 36 giờ) và cân nặng lúc sinh trung bình là 0,9 kg (khoảng dao động: 0,75 - 1,10 kg) đối với 12 trẻ sơ sinh thiếu tháng, tuổi thai trung bình khoảng 28 tuần. 7 bệnh nhân đã được điều trị tiêu chuẩn, tối đa 5 lần tiêm truyền tĩnh mạch liều 6 mg/kg fluconazol được tiêm mỗi 72 giờ. Thời gian bán thải trung bình là 74 giờ (khoảng dao động 44-185 giờ) vào ngày đầu đã giảm dần theo thời gian xuống mức trung bình là 53 giờ (khoảng dao động 30-131 giờ) vào ngày thứ 7 và còn 47 giờ (dao động trong khoảng 27-68 giờ) vào ngày thứ 13. Diện tích dưới đường cong AUC (µg.giờ/ml) là 271 (khoảng: 173-385) vào ngày đầu và tăng tới giá trị trung bình là 490 (khoảng: 292-734) vào ngày thứ 7 và giảm xuống còn trung bình 360 (khoảng: 167- 566) vào ngày thứ 13. Thể tích phân bố (ml/kg) là 1183 (trong khoảng 1070-1470) vào ngày đầu và tăng dần theo thời gian đến mức trung bình 1184 (trong khoảng 510-2130) vào ngày thứ 7 và 1328 (khoảng: 1040-1680) vào ngày thứ 13.

Dược động học ở người cao tuổi

Một nghiên cứu dược động học đã được thực hiện ở 22 đối tượng từ 65 tuổi trở lên uống một liều đơn fluconazol 50 mg. 10 người trong số những bệnh nhân này dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. C_{max} là 1,54 µg/ml và xuất hiện sau khi uống 1,3 giờ. Giá trị AUC trung bình là 76,4 ± 20,3 µg.giờ/ml và thời gian bán thải trung bình là 46,2 giờ. Các giá trị tham số dược động học này cao hơn so với kết quả được ghi nhận ở các tình nguyện viên nam trẻ tuổi bình thường. Dùng đồng thời thuốc lợi tiểu không làm thay đổi đáng kể AUC hoặc C_{max}. Ngoài ra, độ thanh thải creatinin (74 ml/phút), tỷ lệ thuốc được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng không đổi (0-24 giờ, 22%) và thanh thải qua thận của fluconazol (0,125 ml/phút/kg) ở người cao tuổi thường thấp hơn những người tình nguyện trẻ tuổi. Do đó, sự thay đổi phân bố fluconazol ở người cao tuổi dường như có liên quan đến suy giảm chức năng thận ở nhóm bệnh nhân này.

https://trungtamthuoc.com/

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 1 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

16. HẠN DÙNG CỦA THUỐC

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: **ZEE LABORATORIES**

Địa chỉ: Uchani, G. T. Road, Karnal- 132001, Haryana, India (Ấn Độ)

M.S.D.N:0107792559-C.T.T.N.H.H
CÔNG TY TNHH HH-PHARM
Q.HÀ ĐÔNG-TP.HÀ NỘI