

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



FLUCOZAL 50mg

FLUCOZAL 100mg

FLUCOZAL 200mg

(Viên nang cứng Fluconazole)

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

Đề xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Không dùng quá liều đã được chỉ định.

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

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nang cứng có chứa:

Flucozal 50mg

Thành phần hoạt chất: Fluconazole.....50 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, silica dioxide keo khan, tinh bột ngô, magnesi stearate, natri lauryl sulfate, vỏ nang cỡ số 3.

Thành phần vỏ nang: Thân nang: Titanium dioxide, gelatin.

Nắp nang: Titanium dioxide, erythrosine FD&C red 3, Brilliant blue FCF-FD&C blue 1, gelatin.

Flucozal 100mg

Thành phần hoạt chất: Fluconazole.....100 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, silica dioxide keo khan, tinh bột ngô, magnesi stearate, natri lauryl sulfate, vỏ nang cỡ số 1.

Thành phần vỏ nang: Thân nang: Brilliant blue FCF-FD&C blue 1, titanium dioxide, gelatin, erythrosine E127.

Nắp nang: Brilliant blue FCF-FD&C blue 1, titanium dioxide, gelatin, erythrosine E127.

Flucozal 200mg

Thành phần hoạt chất: Fluconazole.....200 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrate, silica dioxide keo khan, tinh bột ngô, magnesi stearate, natri lauryl sulfate, vỏ nang cỡ số 0.

Thành phần vỏ nang: Thân nang: Brilliant blue FCF-FD&C blue 1, erythrosine FD&C red 3, titanium dioxide, gelatin.

Nắp nang: Brilliant blue FCF-FD&C blue 1, erythrosine FD&C red 3, titanium dioxide, gelatin.

DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nang cứng

Flucozal 50mg: Viên nang cứng cỡ số 3, nắp xanh ngọc, thân trắng, chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

Flucozal 100mg: Viên nang cứng cỡ số 1, nắp và thân màu xanh ngọc, chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

Flucozal 200mg: Viên nang cứng cỡ số 0, nắp và thân màu xanh ngọc, chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH:

Flucozal được chỉ định điều trị nhiễm nấm cho các trường hợp như sau (xem phần *đặc tính dược lực học*).

Flucozal được chỉ định điều trị nhiễm nấm ở người trưởng thành:

- Viêm màng não do *Cryptococcus* (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Nhiễm nấm sâu do *Coccidioidomycosis* (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Nhiễm *Candida* xâm lấn.
- Nhiễm *Candida* niêm mạc bao gồm: *Candida* hầu họng, thực quản, *Candida* sinh dục và *Candida* niêm mạc mạn tính.
- Nhiễm nấm *Candida* miệng mạn tính (viêm miệng do răng giả) khi vệ sinh răng miệng hoặc điều trị tại chỗ không đầy đủ.
- Nhiễm *Candida* âm đạo, cấp tính hoặc tái phát; khi các biện pháp điều trị tại chỗ không phù hợp.
- Viêm bao quy đầu do *Candida* khi biện pháp điều trị tại chỗ không phù hợp.
- Các bệnh nấm da bao gồm nấm bàn chân (*tinea pedis*), nấm da toàn thân (*tinea corporis*), nấm bẹn (*tinea cruris*), lang ben (*tinea versicolor*) và nấm *Candida* ở da khi được chỉ định điều trị toàn thân.
- Nấm móng (*tinea unguium*) khi các thuốc chống nấm khác không phù hợp.

Flucozal được chỉ định để dự phòng nhiễm nấm ở người trưởng thành:

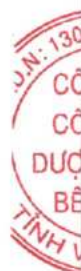
- Tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở các bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao.
- Tái phát nhiễm *Candida* miệng-hầu, thực quản ở các bệnh nhân nhiễm HIV, những người có nguy cơ tái phát cao.
- Giảm tái phát nhiễm *Candida* âm đạo (4 đợt trở lên/năm).
- Dự phòng nhiễm *Candida* ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kéo dài (như bệnh nhân ung thư máu đang hóa trị liệu hoặc bệnh nhân được ghép tế bào gốc tạo máu (xem phần *đặc tính dược lực học*)).

Flucozal được chỉ định ở trẻ sơ sinh đủ tháng, trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi, trẻ em và thanh thiếu niên từ 0 đến 17 tuổi:

Flucozal được dùng điều trị nhiễm *Candida* niêm mạc (miệng-hầu, thực quản), *Candida* xâm lấn, viêm màng não do *Cryptococcus* và dự phòng nhiễm *Candida* ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Flucozal có thể dùng trong điều trị duy trì để ngăn sự tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Có thể chỉ định Flucozal trước khi có kết quả về nuôi cấy vi khuẩn hoặc các xét nghiệm khác; tuy nhiên, khi có kết quả, nên điều chỉnh liệu pháp chống nhiễm khuẩn phù hợp.

Xem xét các hướng dẫn chính thức về việc sử dụng các thuốc chống nấm hợp lý.



LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều dùng

Liều dùng nên được dựa trên đặc điểm và mức độ nhiễm nấm.

Đối với các trường hợp nhiễm nấm mà cần phải sử dụng phác đồ trị liệu đa liều, cần tiếp tục điều trị cho đến khi các thông số lâm sàng hoặc các xét nghiệm cho thấy rằng nhiễm nấm dạng hoạt động đã thuyên giảm. Thời gian điều trị không đủ có thể dẫn tới tái phát nhiễm nấm hoạt động.

Người lớn

Chỉ định		Liều lượng	Thời gian điều trị
Nhiễm <i>Cryptococcus</i>	- Điều trị viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	Liều khởi đầu: 400 mg vào ngày thứ nhất Liều tiếp theo: 200 mg đến 400 mg x 1 lần/ngày	Thường ít nhất 6 - 8 tuần. Trong trường hợp nhiễm nấm đe dọa tính mạng, có thể tăng đến 800 mg/ngày
	- Điều trị duy trì để ngăn tái phát viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> ở các bệnh nhân nguy cơ tái phát cao.	200 mg/1 lần/ngày	Không giới hạn với liều 200 mg/ngày.
Nhiễm nấm sâu do <i>Coccidioidomycosis</i>		200 mg - 400 mg x 1 lần/ngày	11 tháng đến 24 tháng hoặc lâu hơn tùy bệnh nhân. Có thể xem xét liều tới 800 mg/ngày ở một số nhiễm nấm, đặc biệt là đối với bệnh màng não
Nhiễm <i>Candida</i> xâm lấn		Liều khởi đầu: 800 mg vào ngày thứ nhất. Liều tiếp theo: 400 mg/1 lần/ngày	Nói chung, thời gian điều trị khuyến cáo đối với bệnh nấm <i>Candida</i> là trong 2 tuần sau khi có kết quả cấy máu âm tính đầu tiên và giải quyết các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến bệnh nấm <i>Candida</i>
Nhiễm <i>Candida</i> niêm mạc	- Nhiễm <i>Candida</i> hầu họng	Liều khởi đầu: 200 mg - 400 mg vào ngày thứ nhất. Liều tiếp theo: 100 mg - 200 mg/1 lần/ngày	7 đến 21 ngày (cho tới khi bệnh nấm <i>Candida</i> hầu họng thuyên giảm). Có thể cần thời gian điều trị dài hơn ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nghiêm trọng

0382

NG 1

PH

C PH

N TF

TINH

	- Nhiễm <i>Candida</i> thực quản	Liều khởi đầu: 200 mg - 400 mg vào ngày đầu tiên. Liều-tiếp theo: 100 mg - 200 mg/1 lần/ngày.	14 đến 30 ngày (cho đến khi bệnh nấm <i>Candida</i> thực quản thuyên giảm). Có thể cần thời gian điều trị dài hơn ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nghiêm trọng
	- Nhiễm <i>Candida</i> sinh dục	200 mg - 400 mg/1 lần/ngày	7 đến 21 ngày. Có thể cần thời gian điều trị dài hơn ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nghiêm trọng
	- Nhiễm <i>Candida</i> niêm mạc miệng mạn tính	50 mg/1 lần/ngày	14 ngày
	- Nhiễm <i>Candida</i> niêm mạc mạn tính	50 mg - 100 mg/1 lần/ngày	Lên tới 28 ngày. Thời gian điều trị có thể dài hơn tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc suy giảm miễn dịch.
Phòng ngừa tái phát nhiễm niêm mạc ở các bệnh nhân nhiễm HIV, những người có nguy cơ tái phát cao	- Nhiễm <i>Candida</i> hầu họng	100 mg - 200 mg/1 lần/ngày hoặc 200 mg x 3 lần/tuần	Thời gian không xác định đối với bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch mạn tính
	- Nhiễm <i>Candida</i> thực quản	100 mg - 200 mg/1 lần/ngày hoặc 200 mg x 3 lần/tuần	Thời gian không xác định đối với bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch mạn tính
Nhiễm <i>Candida</i> sinh dục	- Nhiễm <i>Candida</i> âm đạo cấp -Viêm quy đầu do <i>Candida</i>	150 mg	Đơn liều
	- Điều trị và dự phòng tái phát <i>Candida</i> âm đạo (4 đợt hoặc nhiều hơn 1 năm)	150 mg/ngày cách nhau 3 ngày, tổng là 3 liều (ngày 1,4 và 7) sau đó duy trì 150 mg x 1 lần/tuần	Liều duy trì: 6 tháng.
Nhiễm nấm da	- Nấm bàn chân (<i>tinea pedis</i>) - Nấm da toàn thân (<i>tinea corporis</i>),	150 mg x 1 lần/tuần hoặc 50 mg x 1 lần/ngày	2 - 4 tuần, nấm bàn chân (<i>tinea pedis</i>) có thể cần điều trị tới 6 tuần

91-0
Y
N
IẢM
E
LOW

	- Nấm bẹn (<i>tinea cruris</i>), - Nhiễm da		
	- Lang ben (<i>tinea versicolor</i>)	300 mg đến 400 mg x 1 lần/tuần	1 - 3 tuần
		50 mg 1 lần/ngày	2 - 4 tuần
	- Nấm móng (<i>tinea unguium</i>)	150 mg x 1 lần/tuần	Tiếp tục điều trị cho tới khi thay móng mới (móng mới không bị nhiễm nấm). Việc mọc lại móng tay và móng chân mới thông thường cần 3 – 6 tháng và 6 – 12 tháng tương ứng. Tuy nhiên, tốc độ mọc khác nhau tùy từng cá thể, và độ tuổi. Sau khi điều trị thành công nhiễm nấm mạn tính kéo dài, móng tay đôi khi vẫn bị biến dạng.
Dự phòng nhiễm nấm <i>Candida</i> ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kéo dài		200 mg - 400 mg/ 1 lần/ ngày	Nên bắt đầu điều trị từ vài ngày trước đợt khởi phát giảm bạch cầu trung tính và tiếp tục 7 ngày sau khi phục hồi, sau khi số lượng bạch cầu trung tính tăng lên trên 1000 tế bào/mm ³ .

Ở các đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi:

Điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

Suy thận:

Fluconazole được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Không cần điều chỉnh liều khi dùng đơn liều. Ở các bệnh nhân (bao gồm cả trẻ em) suy thận, dùng fluconazole đa liều, nên dùng liều khởi đầu là 50 mg - 400 mg, dựa trên liều khuyến cáo hàng ngày cho từng chỉ định. Sau liều nạp này, liều hàng ngày (tùy theo chỉ định) dựa trên bảng sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Tỷ lệ so với 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 đang chạy thận nhân tạo nên dùng 100% liều khuyến cáo sau mỗi lần chạy thận nhân tạo; bệnh nhân không chạy thận nhân tạo giảm liều theo độ thanh thải creatinin.

Suy gan:

Có ít thông tin về bệnh nhân suy gan, do đó, cần thận trọng khi dùng fluconazole ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan (xem phần *cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, tác dụng không mong muốn*).

Trẻ em

Không được vượt quá liều tối đa 400 mg/ ngày ở trẻ em.

Cũng như các trường hợp nhiễm nấm tương tự ở người lớn, thời gian điều trị được dựa trên đáp ứng lâm sàng và cơ địa. Flucozal được dùng một liều duy nhất mỗi ngày.

Đối với trẻ em bị suy giảm chức năng thận, tham khảo liều lượng ở phần “Suy thận”. Dược động học của fluconazole chưa được nghiên cứu ở trẻ em suy thận (đối với “trẻ sơ sinh đủ tháng” – phần lớn chưa phát triển đầy đủ chức năng thận, xin tham khảo thông tin bên dưới).

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

Chỉ định	Liều dùng	Khuyến cáo
- Nhiễm <i>Candida</i> niêm mạc	Liều khởi đầu: 6 mg/kg Liều tiếp theo: 3 mg/kg x 1 lần/ngày	Có thể dùng liều khởi đầu vào ngày đầu tiên để đạt trạng thái ổn định nhanh hơn.
- Nhiễm <i>Candida</i> xâm lấn - Viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	Liều lượng: 6 – 12 mg/kg x 1 lần/ngày	Tùy thuộc vào mức độ bệnh
- Điều trị duy trì để ngăn tái phát viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao	Liều lượng: 6 mg/kg x 1 lần/ngày	Tùy thuộc vào mức độ bệnh
- Dự phòng nhiễm 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 của 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 sự phát triển của tuổi dậy thì, bác sĩ cần đánh giá liều lượng nào (người lớn hoặc trẻ em) là phù hợp nhất. Dữ liệu lâm sàng cho thấy độ thanh thải fluconazole ở trẻ em cao hơn ở người lớn. Liều 100 mg, 200 mg và 400 mg ở người lớn tương ứng với liều 3, 6 và 12 mg/kg ở trẻ em để đạt được sinh khả dụng toàn thân tương đương.

Độ an toàn và hiệu quả cho chỉ định điều trị *Candida* sinh dục ở trẻ em chưa được thiết lập. Dữ liệu an toàn hiện có đối với các chỉ định khác ở trẻ sơ sinh được mô tả trong mục “Tác dụng không mong muốn”. Nếu điều trị nhiễm *Candida* sinh dục là bắt buộc ở trẻ thanh thiếu niên (12 - 17 tuổi), thì liều lượng giống như ở người lớn.

Trẻ sơ sinh đủ tháng:

Trẻ sơ sinh đào thải fluconazole chậm. Có rất ít dữ liệu dược động học về liều dùng ở trẻ sơ sinh đủ tháng:



Nhóm tuổi	Liều dùng	Khuyến cáo
Trẻ sơ sinh đủ tháng (0 - 14 ngày)	Nên dùng cùng liều mg/kg như đối với trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ nhỏ mỗi 72 giờ.	Không được vượt quá liều tối đa 12 mg/kg mỗi 72 giờ
Trẻ sơ sinh đủ tháng (15 - 27 ngày)	Nên dùng cùng liều mg/kg như đối với trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ nhỏ mỗi 48 giờ.	Không được vượt quá liều tối đa 12 mg/kg mỗi 48 giờ

Cách dùng

Thuốc được dùng theo đường uống, có thể uống trong bữa ăn hoặc cách xa bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với fluconazole, các thuốc khác thuộc nhóm azol, hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định dùng terfenadine ở bệnh nhân dùng fluconazole đa liều 400 mg/ ngày hoặc cao hơn dựa trên kết quả của một nghiên cứu tương tác đa liều. Chống chỉ định dùng các thuốc có tác dụng kéo dài khoảng QT, được chuyển hóa qua cytochrom P450 (CYP) 3A4 như cisapride, astemizole, pimozide, quinidine và erythromycin ở các bệnh nhân dùng fluconazole (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, tương tác, tương kỵ của thuốc).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Nấm da đầu (*tinea capitis*):

Fluconazole đã được nghiên cứu để điều trị nấm da đầu (*tinea capitis*) ở trẻ em. Kết quả cho thấy không vượt trội hơn so với griseofulvin và tỷ lệ thành công là dưới 20%. Do đó, không nên sử dụng cho nấm da đầu (*tinea capitis*) ở trẻ em.

Nhiễm *Cryptococcus*:

Bằng chứng về hiệu quả của fluconazole trong điều trị nhiễm *Cryptococcus* ở những vị trí khác (như ở phổi và da) rất ít, hạn chế khuyến cáo kê đơn.

Nhiễm nấm sâu:

Bằng chứng về hiệu quả của fluconazole trong điều trị các dạng nấm sâu khác như *Paracoccidioidomycosis*, *Lymphocutaneous sporotrichosis* và *Histoplasmosis* rất ít, hạn chế khuyến cáo kê đơn.

Chức năng thận:

Cần thận trọng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Suy thương thận:

Ketoconazol đã được biết là gây suy thương thận, và mặc dù hiếm nhưng có thể gặp ở fluconazole. Suy thương thận liên quan đến việc dùng đồng thời với prednisone được mô tả trong mục Tương tác, tương kỵ của thuốc.

Hệ thống gan mật:

Cần thận trọng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Fluconazole có thể liên quan đến các trường hợp độc tính trên gan hiếm gặp bao gồm tử vong, chủ yếu ở bệnh nhân có tình trạng nghiêm trọng. Trong trường hợp fluconazole liên quan đến ngộ độc gan, không quan sát thấy mối quan hệ rõ ràng với tổng liều sử dụng hàng ngày, thời gian điều trị, giới tính hay tuổi tác của bệnh nhân. Độc tính trên gan do fluconazole thường sẽ hồi phục sau khi ngừng thuốc.

Các bệnh nhân phát hiện bất thường trong các xét nghiệm chức năng gan phải được theo dõi chặt chẽ về sự phát triển tổn thương gan.

Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng của tác động trên gan nghiêm trọng (suy nhược cơ thể, chán ăn, buồn nôn, nôn và vàng da). Phải dùng fluconazole ngay lập tức và bệnh nhân phải được tham vấn bác sĩ.

Hệ tim mạch:

Một số azol, bao gồm fluconazole, có liên quan đến sự kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Fluconazole gây kéo dài khoảng QT thông qua việc ức chế dòng điện kênh Kali chính lưu (I_{Kr}). Sự kéo dài khoảng QT gây ra bởi các thuốc khác (chẳng hạn như amiodarone) có thể được khuếch đại thông qua sự ức chế cytochrom P450 (CYP) 3A4. Trong quá trình lưu hành, đã có báo cáo hiếm gặp về những trường hợp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh (torsades de pointes) ở bệnh nhân dùng fluconazole. Những báo cáo này bao gồm các bệnh nhân ốm nặng và có nhiều yếu tố nguy cơ, như bệnh cấu trúc tim, rối loạn điện giải và các biện pháp điều trị đồng thời. Bệnh nhân bị hạ kali máu và suy tim tiến triển có nguy cơ cao xảy ra loạn nhịp thất và xoắn đỉnh đe dọa tính mạng.

Cần thận trọng ở các bệnh nhân có tình trạng loạn nhịp tim tiềm ẩn.

Chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QT và chuyển hóa qua hệ cytochrom P450 (CYP) 3A4 (xem phần *chống chỉ định, tương tác, tương kỵ của thuốc*)

Halofantrine:

Halofantrine đã cho thấy gây kéo dài khoảng QT ở liều điều trị khuyến cáo và là cơ chất của CYP3A4. Không dùng đồng thời fluconazole và halofantrine (xem phần *tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Phản ứng trên da:

Đã xuất hiện các phản ứng da tróc vảy, như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc, với tần suất hiếm gặp trong quá trình điều trị với fluconazole. Các bệnh nhân AIDS dễ bị tiến triển các phản ứng trên da nặng đối với nhiều loại thuốc. Nếu có phát ban, nghi ngờ do fluconazole, ở các bệnh nhân điều trị nấm bề mặt, cần ngừng thuốc. Nếu xuất hiện ban da ở bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn/toàn thân, cần theo dõi chặt và ngừng fluconazole trong trường hợp xuất hiện bọng nước hoặc hồng ban đa dạng.

Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (Hội chứng DRESS) đã được báo cáo.

Quá mẫn cảm:

Một số trường hợp hiếm gặp bị sốc phản vệ đã được báo cáo (xem phần *chống chỉ định*)

Nấm:

Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nhiễm các loài *Candida* ngoài *C. albicans* ngày càng gia tăng. Những vi khuẩn này thường đã kháng thuốc (ví dụ: *C. krusei* và *C. auris*) hoặc giảm tính nhạy cảm với fluconazole (*C. glabrata*). Những trường hợp nhiễm khuẩn như vậy có thể cần liệu pháp kháng nấm thay thế sau khi điều trị thất bại. Do đó, bác sĩ nên tính đến tỷ lệ kháng fluconazole ở nhiều loài *Candida* khác nhau.

Cytochrom P450:

Fluconazole là chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4 trung bình. Fluconazole cũng là chất ức chế CYP2C19 mạnh. Các bệnh nhân điều trị bằng Flucozal đang được điều trị đồng thời với các thuốc khác có khoảng điều trị nhỏ bị chuyển hóa bởi CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4, cần được theo dõi thận trọng (xem phần *tương tác, tương kỵ của thuốc*)

Terfenadine:

Cần theo dõi thận trọng khi dùng đồng thời fluconazole liều 400 mg/ngày với terfenadine (xem phần *chống chỉ định, tương tác, tương kỵ của thuốc*)

Tá dược:

Sản phẩm thuốc có chứa tá dược lactose monohydrate. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Dữ liệu từ vài nghìn phụ nữ mang thai được điều trị với liều tích lũy ≤ 150 mg fluconazole, được dùng trong ba tháng đầu, cho thấy nguy cơ dị tật tổng thể ở thai nhi không tăng. Đã có báo cáo về trường hợp dị tật cơ xương bẩm sinh ở trẻ sơ sinh mà mẹ của chúng đã uống fluconazole trong ba tháng đầu, tương ứng với khoảng 1/1000 trường hợp với liều tích lũy ≤ 450 mg so với phụ nữ được điều trị bằng thuốc kháng nấm azol tại chỗ và xấp xỉ 4/1000 trường hợp phụ nữ được điều trị với liều tích lũy trên 450 mg. Nguy cơ tương đối được điều chỉnh là 1,29 (KTC 95% 1,05 đến 1,58) đối với fluconazole uống 150 mg và 1,98 (KTC 95% 1,23 đến 3,17) đối với liều trên 450 mg fluconazole.

Phụ nữ có thai

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

Đã có những báo cáo về nhiều bất thường bẩm sinh (bao gồm tật đầu ngắn, loạn sản tai, thóp trước khổng lồ, chân vòng kiềng và dính liền khớp cánh tay) ở trẻ có mẹ được điều trị trong ít nhất 3 tháng với liều cao (400-800 mg mỗi ngày) trong điều trị nhiễm *coccidioidomycosis*. Mối quan hệ giữa fluconazole và các biến cố này chưa rõ ràng.

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

Trước khi quyết định mang thai, nên chờ khoảng 1 tuần để thuốc thải trừ hoàn toàn (tương ứng với 5-6 lần thời gian bán thải) sau liều duy nhất hoặc sau khi ngừng một đợt điều trị.

Fluconazole với liều lượng tiêu chuẩn và thời gian điều trị ngắn không nên dùng ở phụ nữ có thai trừ khi thật sự cần thiết.

Fluconazole liều cao và/hoặc thời gian điều trị dài không dùng ở phụ nữ có thai trừ khi nhiễm nấm được coi là đe dọa tính mạng.

Phụ nữ cho con bú

Fluconazole qua được hàng rào sữa mẹ và đạt nồng độ tương tự trong huyết tương (xem phần *đặc tính dược động học*). Có thể tiếp tục cho con bú sau khi dùng liều duy nhất fluconazole 150 mg. Không khuyến cáo cho con bú sau khi dùng liều lặp lại hoặc liều cao fluconazole. Cần đánh giá về lợi ích lâm sàng cho người mẹ và nguy cơ cho trẻ bú mẹ khi dùng Flucozal cũng như bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với trẻ bú mẹ từ Flucozal hoặc từ tình trạng bệnh của mẹ.

Khả năng sinh sản

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

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

Không có nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Bệnh nhân cần được cảnh báo về khả năng chóng mặt hoặc co giật (xem phần *tác dụng không mong muốn*) khi dùng thuốc và không nên lái xe hay vận hành máy móc nếu có các dấu hiệu này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc sau:

Cisapride: Đã có những báo cáo về biến cố tim mạch bao gồm xoắn đỉnh ở các bệnh nhân dùng đồng thời fluconazole và cisapride. Một nghiên cứu có kiểm soát đã phát hiện rằng dùng đồng thời fluconazole 200 mg 1 lần/ngày và cisapride 20 mg 4 lần/ngày gây tăng đáng kể nồng độ cisapride trong huyết tương và kéo dài khoảng QTc. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazole và cisapride (xem phần *chống chỉ định*).

Terfenadine: Do sự xuất hiện các rối loạn nhịp tim nghiêm trọng do kéo dài khoảng QTc ở các bệnh nhân dùng các thuốc kháng nấm nhóm azol phối hợp với terfenadine, các nghiên cứu về tương tác đã được tiến hành. Một nghiên cứu liều hằng ngày 200 mg fluconazole đã không chứng minh được sự kéo dài khoảng QTc. Một nghiên cứu khác ở liều 400 mg và 800 mg/ngày đã chứng minh rằng fluconazole liều 400 mg/ngày gây tăng đáng kể nồng độ terfenadine trong huyết tương khi dùng đồng thời. Không dùng đồng thời fluconazole ở liều từ 400 mg/ngày với terfenadine (xem phần *chống chỉ định*). Dùng đồng thời fluconazole ở liều thấp hơn 400 mg/ngày với terfenadine nên được theo dõi cẩn thận.

Astemizole: Dùng đồng thời fluconazole và astemizole có thể gây giảm độ thanh thải của astemizole. Dẫn tới tăng nồng độ astemizole trong huyết tương, có thể gây kéo dài khoảng QT và xuất hiện (hiếm gặp) xoắn đỉnh. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazole và astemizole (xem phần *chống chỉ định*).

Pimozide: Mặc dù chưa được nghiên cứu in vitro hoặc in vivo, dùng đồng thời fluconazole với pimozide có thể dẫn tới ức chế chuyển hóa pimozide. Tăng nồng độ pimozide trong huyết thanh có thể dẫn tới kéo dài khoảng QT và xuất hiện xoắn đỉnh (hiếm gặp). Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazole và pimozide (xem phần *chống chỉ định*).

Quinidine: Mặc dù chưa được nghiên cứu in-vitro hoặc in-vivo, dùng đồng thời fluconazole với quinidine có thể dẫn tới ức chế chuyển hoá quinidine. Sử dụng quinidine có liên quan tới kéo dài khoảng QT và xuất hiện xoắn đỉnh (hiếm gặp). Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazole và quinidine (xem phần *chống chỉ định*).

Erythromycin: dùng đồng thời fluconazole và erythromycin có khả năng gây tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh) và đột tử. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazole và erythromycin (xem phần *chống chỉ định*).

Không nên sử dụng đồng thời với các thuốc sau:

Halofantrine: Fluconazole có thể gây tăng nồng độ halofantrine trong huyết tương do tác động ức chế trên CYP3A4. Dùng đồng thời fluconazole và halofantrine có khả năng gây tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh) và đột tử. Nên tránh sự phối hợp này (xem phần *cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc sau:

Amiodarone: Dùng đồng thời fluconazole với amiodarone có thể làm tăng kéo dài QT. Cần phải thận trọng nếu cần sử dụng đồng thời fluconazole và amiodarone, đặc biệt là với fluconazole liều cao (800 mg).

Cần điều chỉnh liều dùng đồng thời với các thuốc sau:

Tác động của các thuốc khác lên fluconazole

Rifampicin: Dùng đồng thời fluconazole và rifampicin dẫn tới giảm 25% AUC và thời gian bán thải ngắn hơn 20% của fluconazole. Ở các bệnh nhân dùng đồng thời rifampicin nên xem xét tăng liều fluconazole.

Các nghiên cứu trong tương tác thuốc đã cho thấy khi uống fluconazole vào bữa ăn với cimetidine, các antacid hoặc sau khi chiếu xạ toàn thân để cấy ghép tủy xương, sự hấp thu fluconazole không có sự giảm đáng kể trên lâm sàng.

Hydrochlorothiazide: Trong một tương tác dược động học, dùng hydrochlorothiazide đã liều ở người tình nguyện khỏe mạnh đang dùng fluconazole gây tăng nồng độ fluconazole trong huyết tương 40%. Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu.

Tác động của fluconazole lên các thuốc khác

Fluconazole là chất ức chế vừa phải isoenzym cytochrom P450 (CYP) 2C9 và 3A4. Fluconazole cũng là chất ức chế mạnh isozyme CYP2C19. Ngoài những tương tác quan sát thấy/được ghi lại bên dưới, có nguy cơ tăng nồng độ trong huyết thanh của các chất bị chuyển hóa bởi CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4 đồng thời với fluconazole. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng những dạng phối hợp này và bệnh nhân cần phải được theo dõi chặt chẽ. Enzym ức chế tác dụng của fluconazole vẫn tồn tại 4-5 ngày sau khi dùng fluconazole do thời gian bán thải của fluconazole (xem phần *chống chỉ định*).

Abrocitinib: Fluconazole (chất ức chế CYP2C19, 2C9, 3A4) làm tăng 155% mức độ phơi nhiễm nhóm chất hoạt động của abrocitinib. Nếu dùng đồng thời với fluconazole, nên điều chỉnh liều abrocitinib theo hướng dẫn trong thông tin kê đơn abrocitinib.

Alfentanil: dùng đồng thời fluconazole (400 mg) và alfentanil đường tĩnh mạch (20 µg/kg) ở người tình nguyện khỏe mạnh, AUC₁₀ của alfentanil tăng 2 lần, có thể là thông qua sự ức chế CYP3A4. Có thể cần phải điều chỉnh liều alfentanil.

Amitriptyline, nortriptyline: Fluconazole gây tăng tác dụng của amitriptyline và nortriptyline. 5-nortriptyline và/hoặc S-amitriptyline có thể được đo khi bắt đầu điều trị phối hợp và sau 1 tuần. Điều chỉnh liều amitriptylin/nortriptylin nếu cần.

Amphotericin B: Dùng đồng thời fluconazole và amphotericin B ở chuột bình thường và suy giảm miễn dịch bị nhiễm nấm cho kết quả như sau: tác dụng kháng nấm tăng nhẹ trong nhiễm *C. albicans* toàn thân, không có sự tương tác trong nhiễm *Cryptococcus neoformans* nội sọ, và sự đối kháng của hai loại thuốc khi nhiễm *Aspergillus fumigatus* toàn thân. Ý nghĩa lâm sàng của những kết quả thu được trong các nghiên cứu này chưa được biết.

Các thuốc chống đông: Trong khi thuốc lưu hành trên thị trường, cũng như các kháng nấm nhóm azol khác, chảy máu (bầm tím, xuất huyết từ cung, tiêu hóa, tiểu máu và đại tiện máu đen) đã được báo cáo, có liên quan đến tăng thời gian prothrombin ở các bệnh nhân dùng fluconazole với warfarin. Trong quá trình điều trị đồng thời fluconazole và warfarin, thời gian prothrombin kéo dài tới 2 lần, có thể là do sự ức chế chuyển hóa warfarin thông qua CYP2C9. Ở các bệnh nhân dùng các thuốc chống đông kiểu coumarin hoặc indanedione đồng thời với fluconazole, cần theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin. Có thể cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đông máu.

Benzodiazepin (tác dụng ngắn), như midazolam, triazolam: Sau khi dùng đường uống midazolam, fluconazole làm tăng đáng kể nồng độ midazolam và tác động trên tâm thần. Dùng đồng thời fluconazole 200 mg/ngày và midazolam 7,5 mg đường uống gây tăng AUC và thời gian bán thải của midazolam tương ứng là 3,7 lần và 2,2 lần. Dùng đồng thời fluconazole 200 mg/ngày và triazolam 0,25 mg đường uống gây tăng AUC và thời gian bán thải của triazolam tương ứng 4,4 lần và 2,3 lần. Đã quan sát được sự tăng cường tác dụng và kéo dài thời gian bán thải của triazolam khi dùng đồng thời với fluconazole. Nếu cần thiết phải dùng các benzodiazepine ở các bệnh nhân đang được điều trị bằng fluconazole, xem xét giảm liều benzodiazepine và theo dõi bệnh nhân thích hợp.

Carbamazepine: Fluconazole ức chế sự chuyển hóa của carbamazepine và đã quan sát thấy nồng độ carbamazepine trong huyết thanh tăng 30%. Có nguy cơ xuất hiện độc tính của carbamazepine. Có thể cần phải điều chỉnh liều carbamazepine dựa trên nồng độ đo được/tác dụng.

3003
ĐÔNG
DỔ P
ĐC I
ĐẾN
VİN

Các thuốc chẹn kênh canxi: Các chất đối kháng kênh canxi nhất định (nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil và felodipine) bị chuyển hóa bởi CYP3A4. Fluconazole có khả năng làm tăng nồng độ toàn thân của các chất đối kháng kênh canxi. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên về tác dụng không mong muốn.

Celecoxib: Trong quá trình điều trị đồng thời với fluconazole (200 mg mỗi ngày) và celecoxib (200 mg), C_{max} và AUC của celecoxib tăng lần lượt là 68% và 134%. Có thể cần giảm nửa liều celecoxib khi kết hợp với fluconazole.

Cyclophosphamide: Dùng đồng thời cyclophosphamide với fluconazole dẫn tới tăng bilirubin và creatinine trong huyết thanh. Có thể dùng đồng thời 2 thuốc này khi xem xét nguy cơ của tăng bilirubin và creatinine huyết thanh.

Fentanyl: Đã có báo cáo về 1 trường hợp tử vong do độc tính fentanyl có thể là do tương tác giữa fentanyl và fluconazole. Ngoài ra, đã thấy trên người tình nguyện khỏe mạnh rằng fluconazole làm chậm đáng kể sự thải trừ fentanyl. Nồng độ fentanyl tăng có thể dẫn tới ức chế hô hấp. Bệnh nhân cần được theo dõi thận trọng về nguy cơ ức chế hô hấp. Có thể cần phải điều chỉnh liều fentanyl.

Các chất ức chế HMG-CoA reductase: Nguy cơ bệnh cơ và globin cơ niệu kịch phát tăng khi dùng đồng thời fluconazole với các chất ức chế HMG-CoA reductase chuyển hóa bởi CYP3A4, như atorvastatin và simvastatin, hoặc thông qua CYP2C9, như fluvastatin. Nếu cần thiết phải dùng đồng thời, bệnh nhân cần được theo dõi triệu chứng bệnh cơ và globin cơ niệu kịch phát và creatin kinase. Ngừng các chất ức chế HMG-CoA reductase nếu creatine kinase tăng đáng kể hoặc bệnh cơ/globulin cơ niệu kịch phát được phát hiện hoặc nghi ngờ. Nếu cần thiết, có thể giảm liều chất ức chế HMG-CoA reductase theo hướng dẫn trong thông tin kê đơn statin.

Ibrutinib: Các chất ức chế vừa phải của CYP3A4 như fluconazole làm tăng nồng độ ibrutinib trong huyết tương và có thể làm tăng nguy cơ độc tính. Nếu không thể tránh được sự kết hợp, cần giảm liều ibrutinib xuống 280 mg một lần mỗi ngày (2 viên) và theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Ivacaftor: Sử dụng đồng thời ivacaftor, một chất điều chỉnh độ dẫn truyền qua màng xơ nang (CFTR), tăng phơi nhiễm ivacaftor gấp 3 lần và phơi nhiễm hydroxymethyl-ivacaftor (M1) gấp 1,9 lần.

Olaparib: Các chất ức chế vừa phải CYP3A4 như fluconazole làm tăng nồng độ olaparib trong huyết tương; không nên sử dụng đồng thời. Nếu không thể tránh được sự kết hợp, cần giới hạn liều olaparib ở mức 200 mg x 2 lần/ngày.

Các chất ức chế miễn dịch (ciclosporin, everolimus, sirolimus và tacrolimus):

Ciclosporin: Fluconazole gây tăng đáng kể nồng độ và AUC của ciclosporin. Khi dùng phối hợp với fluconazole 200 mg/ngày và ciclosporin (2,7 mg/kg/ngày), AUC của ciclosporin tăng 1,8 lần. Có thể dùng đồng thời nhưng giảm liều ciclosporin dựa trên nồng độ ciclosporin.

Everolimus: Mặc dù chưa được nghiên cứu in-vivo và in-vitro, fluconazole có thể gây tăng nồng độ everolimus trong huyết thanh thông qua sự ức chế CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazole gây tăng nồng độ sirolimus trong huyết thanh có thể là do ức chế sự chuyển hóa của sirolimus thông qua CYP3A4 và P-glycoprotein. Có thể dùng đồng thời nhưng cần giảm liều sirolimus dựa trên tác dụng/nồng độ đo được.

Tacrolimus: Fluconazole có thể gây tăng nồng độ trong huyết thanh của tacrolimus dùng đường uống tới 5 lần do ức chế sự chuyển hóa tacrolimus thông qua CYP3A4 ở ruột. Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể về dược động học khi dùng tacrolimus đường tĩnh mạch. Nồng độ tacrolimus tăng có liên quan đến độc tính trên cầu thận. Cần giảm liều tacrolimus dựa trên nồng độ đo được.



Losartan: Fluconazole ức chế quá trình chuyển hóa losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (E-31 74), chất chịu trách nhiệm cho phần lớn sự đối kháng thụ thể angiotensin II xảy ra trong quá trình điều trị với losartan. Bệnh nhân nên được theo dõi huyết áp liên tục.

Lurasidone: Các chất ức chế vừa phải của CYP3A4 như fluconazole có thể làm tăng nồng độ lurasidone trong huyết tương. Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, nên giảm liều lurasidone theo hướng dẫn trong thông tin kê đơn lurasidone.

Methadone: Fluconazole có thể gây tăng nồng độ methadone. Có thể cần phải điều chỉnh liều methadone.

Các thuốc chống viêm không steroid: C_{max} và AUC của flurbiprofen tăng tương ứng 23% và 81% khi dùng đồng thời với fluconazole so với chỉ dùng flurbiprofen. Tương tự, C_{max} và AUC của dạng đồng phân có hoạt tính [S-(+)-ibuprofen] tăng tương ứng 15% và 82% khi dùng đồng thời fluconazole với ibuprofen dạng racemic (400 mg) so với chỉ dùng ibuprofen.

Mặc dù không được nghiên cứu cụ thể, fluconazole có khả năng gây tăng nồng độ toàn thân của các NSAID bị chuyển hóa bởi CYP2C9 (naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Khuyến cáo theo dõi phản ứng ngoại ý và độc tính thường xuyên. Có thể cần phải điều chỉnh liều các NSAID.

Phenytoin: Fluconazole ức chế sự chuyển hóa qua gan của Phenytoin. Dùng đồng thời lặp lại fluconazole 200 mg và phenytoin 250 mg đường tĩnh mạch, gây ra tăng AUC₂₄ 75% và C_{min} 128% của phenytoin. Khi dùng đồng thời, cần theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết thanh để tránh độc tính.

Prednisone: Đã có trường hợp báo cáo ở bệnh nhân ghép gan điều trị bằng prednisone xuất hiện suy vô thương thận khi dùng đợt điều trị 3 tháng với fluconazole. Việc dùng điều trị bằng fluconazole có thể gây tăng hoạt động của CYP3A4 dẫn tới tăng chuyển hóa prednisone. Bệnh nhân điều trị bằng fluconazole dài hạn và prednisone cần được theo dõi chặt chẽ về suy vô thương thận khi dùng fluconazole.

Rifabutin: Fluconazole gây tăng nồng độ rifabutin trong huyết thanh, dẫn tới tăng AUC của rifabutin tới 80%. Đã có các báo cáo về viêm màng bồ đào ở các bệnh nhân dùng đồng thời fluconazole và rifabutin. Khi dùng đồng thời, cần để ý triệu chứng của độc tính của rifabutin.

Saquinavir: Fluconazole gây tăng AUC và C_{max} của saquinavir tương ứng khoảng 50% và 55%, do ức chế sự chuyển hóa saquinavir qua gan bởi CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein. Tương tác thuốc với saquinavir/ritonavir chưa được nghiên cứu và có thể đáng kể hơn. Có thể cần phải điều chỉnh liều saquinavir.

Sulfonylurea: Fluconazole đã cho thấy kéo dài thời gian bán thải trong huyết thanh của các sulfonylurea đường uống dùng đồng thời (như chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Khuyến cáo thường xuyên kiểm tra đường huyết và giảm liều thích hợp khi dùng đồng thời với fluconazole.

Theophylline: Trong một nghiên cứu tương tác thuốc có kiểm soát giả dược, dùng fluconazole 200 mg trong 14 ngày dẫn tới giảm độ thanh thải trong huyết tương của theophylline 18%. Các bệnh nhân dùng theophylline liều cao hoặc người có nguy cơ cao bị nhiễm độc theophylline cần được theo dõi về triệu chứng ngộ độc theophylline khi dùng đồng thời với fluconazole. Cần thay đổi biện pháp điều trị khi xuất hiện độc tính.

Tofacitinib: Phơi nhiễm tofacitinib tăng lên khi tofacitinib được dùng đồng thời với các thuốc dẫn đến cả ức chế vừa phải CYP3A4 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 loại thuốc này.

Tolvaptan: Phơi nhiễm với tolvaptan tăng lên đáng kể (200% ở AUC; 80% ở C_{max}) khi tolvaptan, một chất nền CYP3A4, được dùng đồng thời với fluconazole, một chất ức chế CYP3A4 vừa phải, với nguy cơ tăng đáng kể các phản ứng không mong muốn, đặc biệt là bài

niệu đáng kể, mất nước và suy thận cấp. Trong trường hợp sử dụng đồng thời, nên giảm liều tolvaptan theo hướng dẫn trong thông tin kê đơn tolvaptan và bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên về bất kỳ phản ứng có hại nào liên quan đến tolvaptan.

Vinca alkaloid: Mặc dù chưa được nghiên cứu, fluconazole có thể gây tăng nồng độ trong huyết tương của các vinca alkaloid (như vincristine và vinblastine) và dẫn tới độc tính với cầu thận, có thể là do sự ức chế CYP3A4.

Vitamin A: Dựa trên một số trường hợp báo cáo ở 1 bệnh nhân dùng đồng thời fluconazole với all-trans-retinoid acid (một dạng acid của vitamin A), đã xuất hiện các tác dụng không mong muốn liên quan đến hệ thần kinh trung ương (CNS) dưới dạng giả u não (*pseudotumour cerebri*), sẽ biến mất sau khi ngừng fluconazole. Có thể dùng đồng thời nhưng phải lưu ý đến các tác dụng không mong muốn liên quan đến hệ thần kinh trung ương.

Voriconazole: (chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4): Dùng đồng thời với voriconazole đường uống (400 mg Q12h trong 1 ngày, sau đó 200 mg Q12h trong 2,5 ngày) và fluconazole đường uống (400 mg vào ngày 1, sau đó 200 mg Q24h trong 4 ngày) ở 8 người tình nguyện nam giới khỏe mạnh dẫn tới tăng C_{max} và AUC của voriconazole trung bình tương ứng 57% (90% CI: 20%, 107%) và 79% (90% CI: 40%, 128%). Giảm liều và/hoặc tần suất dùng voriconazole và fluconazole có thể thải trừ tác động này chưa được thiết lập. Khuyến cáo theo dõi các phản ứng ngoại ý liên quan đến voriconazole nếu như dùng voriconazole tuần tự sau fluconazole.

Zidovudine: Fluconazole gây tăng C_{max} và AUC của zidovudine tương ứng 84% và 74%, do giảm độ thanh thải zidovudine đường uống khoảng 45%. Thời gian bán thải của zidovudine cũng kéo dài khoảng 128% sau khi dùng đồng thời với fluconazole. Bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc này cần được theo dõi các phản ứng ngoại ý liên quan đến zidovudine. Xem xét giảm liều zidovudine.

Azithromycin: Trong 1 nghiên cứu chéo ba chiều, nhãn mở, ngẫu nhiên ở 18 người tình nguyện khỏe mạnh đã đánh giá tác dụng của azithromycin liều đơn 1200mg đường uống lên được động học của fluconazole liều đơn 800 mg đường uống cũng như tác dụng của fluconazole lên được động học của azithromycin. Không có tương tác dược động học đáng kể giữa fluconazole và azithromycin.

Các thuốc tránh thai đường uống: Hai nghiên cứu dược động học với thuốc tránh thai đường uống phối hợp đã được tiến hành với fluconazole đa liều. Không có tác động tương tự lên nồng độ hormone ở nghiên cứu fluconazole 50 mg, trong khi với liều 200 mg/ngày, AUC của ethinyl estradiol và levonorgestrel tăng 40% và 24% tương ứng. Do vậy, có vẻ như fluconazole đa liều không có tác động với hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống phối hợp.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (Hội chứng DRESS) đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng fluconazole (xem phần *cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$) là đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng phosphatase kiềm trong máu và ban đỏ.

Sự đánh giá các tác dụng không mong muốn dựa trên dữ liệu tần số như sau: Rất phổ biến ($\geq 1/10$); phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính từ những dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Phổ biến	Ít gặp	Hiếm gặp	Không rõ
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Thiếu máu	Giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính	
Rối loạn hệ miễn dịch			Sốc phản vệ	
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa		Giảm thèm ăn	Tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu, giảm kali máu	
Rối loạn tâm thần		Buồn ngủ, mất ngủ		
Rối loạn hệ thần kinh trung ương	Đau đầu	Động kinh, mất cảm giác, chóng mặt, rối loạn vị giác	Run	
Rối loạn tai và ốc tai		Chóng mặt		
Rối loạn tim			Xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, nôn, tiêu chảy, buồn nôn	Táo bón, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng		
Rối loạn gan mật	Tăng Alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng phosphatase kiềm trong máu (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Ú mật, vàng da, tăng bilirubin (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Suy gan, hoại tử tế bào gan, viêm gan, tổn thương tế bào gan (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)	Hồng ban nhiễm sắc (bao gồm cả hồng ban nhiễm sắc cố định) (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc), nổi	Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (xem phần cảnh báo	Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn

		mày đay (xem phần cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc), ngứa, tăng tiết mồ hôi	và thận trọng khi dùng thuốc), viêm da tróc vảy, phù mạch, phù mắt, rụng tóc.	thân (Hội chứng DRESS)
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau cơ		
Các rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc		Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt		

Trẻ em

Mô hình và tỷ lệ các phản ứng bất lợi và các thông số xét nghiệm bất thường được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhi, ngoại trừ chỉ định nhiễm *Candida* sinh dục, là tương đương quan sát thấy ở người lớn.

Báo cáo tác dụng không mong muốn của thuốc:

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

Địa chỉ: 13, 15 Lê Thánh Tông, Phường Cửa Nam, Hà Nội.

Điện thoại: 024 3933 5618

Fax: 024 3933 5642

Email: di.pvcenter@gmail.com

Website: <http://canhgiacduoc.org.vn>

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Đã có những báo cáo về quá liều fluconazole và ảo giác và 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) có thể là đủ.

Fluconazole được đào thải phần lớn qua nước tiểu; biện pháp tăng bài niệu có thể làm tăng tốc độ thải trừ. Ba tiếng thăm phân máu làm giảm nồng độ trong huyết tương 50%.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm tác dụng dược lý: Thuốc chống nấm toàn thân, dẫn xuất triazole.

Mã ATC: J02AC01.

Cơ chế tác dụng:

Fluconazole là thuốc chống nấm thuộc nhóm thuốc tổng hợp triazole. Thuốc hoạt động chủ yếu nhờ sự ức chế sự demethyl hoá 14-alpha-lanosterol qua trung gian cytochrom P450, một bước thiết yếu trong sinh tổng hợp ergosterol ở nấm. Sự tích lũy các 14-alpha-methyl sterol có liên quan với sự mất ergosterol ở màng tế bào nấm và có thể là nguyên nhân của tác dụng chống nấm của fluconazole. Fluconazole đã cho thấy chọn lọc hơn đối với enzym cytochrom P450 ở nấm hơn hệ enzym cytochrom P450 ở một loạt các động vật có vú.

Fluconazole 50 mg/ngày trong vòng 28 ngày không ảnh hưởng đến nồng độ testosterone trong huyết thanh ở nam giới hay nồng độ steroid ở nữ giới trong độ tuổi sinh đẻ. Fluconazole 200 mg - 400 mg/ngày không có tác động đáng kể trên lâm sàng đối với nồng độ các steroid nội sinh và đáp ứng kích thích ACTH ở người tình nguyện nam khỏe mạnh. Các nghiên cứu tương tác với antipyrin cho thấy liều đơn hoặc đa fluconazole 50 mg không ảnh hưởng tới sự chuyển hóa của antipyrin.

Tính nhạy cảm in-vitro:

Trong nghiên cứu in-vitro, fluconazole thể hiện tác dụng chống nấm trên hầu hết các loài *Candida* hay gặp (bao gồm *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* thể hiện sự nhạy cảm trong khi *C. krusei* và *C. auris* đã kháng fluconazole. MIC và giá trị giới hạn dịch tế học (ECOFF) của fluconazole đối với *C. guilliermondii* cao hơn đối với *C. albicans*.

Fluconazole cũng thể hiện tác dụng in-vitro chống lại *Cryptococcus neoformans* và *Cryptococcus gattii* cũng như các nấm mốc tại chỗ như *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* và *Paracoccidioides brasiliensis*.

Mối quan hệ được động học/được lực học:

Trong các nghiên cứu ở động vật, có mối tương quan giữa MIC và hiệu quả điều trị đối với các loài nấm men do *Candida spp.* Trong các nghiên cứu lâm sàng, có mối quan hệ gần như 1:1 tuyến tính giữa AUC và liều fluconazole. Cũng có một mối liên hệ trực tiếp mặc dù không hoàn hảo giữa AUC và liều dùng với một đáp ứng lâm sàng thành công trong nhiễm *Candida* miệng và ít phát triển *Candida* huyết đối với điều trị. Phương pháp tương tự có ít khả năng nhiễm khuẩn bởi các chủng có MIC cao hơn.

Cơ chế kháng thuốc

Candida spp. đã phát triển một số cơ chế đề kháng thuốc chống nấm nhóm azole. Các chủng nấm phát triển một hoặc nhiều cơ chế kháng kiểu này được biết có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) cao đối với fluconazole, gây ảnh hưởng về hiệu quả in-vivo và trên lâm sàng.

Ở những *Candida* nhạy cảm thông thường, cơ chế phát triển đề kháng thường gặp nhất liên quan đến các enzyme đích của azole, là enzyme chịu trách nhiệm sinh tổng hợp ergosterol. Kháng thuốc có thể do đột biến, tăng sản xuất enzyme, cơ chế đào thải thuốc hoặc do phát triển các con đường bù trừ.

Đã có những báo cáo về bội nhiễm các loài *Candida* ngoài *C. albicans*, vốn đã ít nhạy cảm (*C. glabrata*) hoặc đề kháng với fluconazole (như: *C. krusei*, *C. auris*). Các trường hợp này thường cần phải dùng phương pháp điều trị kháng nấm khác. Các cơ chế kháng thuốc vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn ở một số loài *Candida* bản chất kháng (*C. krusei*) hoặc mới nổi (*C. auris*).

Giá trị ngưỡng (theo EUCAST)

Dựa trên phân tích dữ liệu dược động học/được lực học (PK/PD), tính nhạy cảm in-vitro và đáp ứng lâm sàng EUCAST-AFST (Ủy ban châu Âu về kiểm tra tính nhạy cảm với kháng sinh-Tiêu ban kiểm tra tính nhạy cảm với kháng nấm) đã xác định giá trị ngưỡng đối với các loài (tài liệu của EUCAST cho Fluconazole, năm 2020-phiên bản 3). Chúng được chia thành các giá trị ngưỡng không theo loài, được xác định chủ yếu dựa trên dữ liệu PK/PD và không phụ thuộc với phân bố MIC của từng loài riêng biệt, giá trị ngưỡng theo từng loài không thường liên quan với nhiễm khuẩn ở người. Những giá trị ngưỡng này được đưa ra trong bảng dưới đây:

Tác nhân kháng nấm	Giá trị ngưỡng theo từng loài (S≤/R>) tính bằng mg/L	Giá trị ngưỡng không theo loài ^A
--------------------	--	---

							S≤/R> tính bằng mg/L
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazole	2/4	2/4	0.001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = Nhạy cảm

R = Kháng

A = Giá trị ngưỡng không theo loài được xác định chủ yếu dựa trên dữ liệu PK/PD và độc lập với phân bố MIC của từng loài. Không dùng ở các cơ quan không có giá trị ngưỡng cụ thể.

-- = không khuyến cáo kiểm tra tính kháng thuốc do các loài này có mục tiêu điều trị thấp với thuốc.

* = *C. glabrata* được xếp vào nhóm I. Loài *C. glabrata* nên được hiểu là kháng thuốc khi MIC trên 16 mg/L. Việc xếp loại tính nhạy cảm ($\leq 0,001$ mg/L) chỉ đơn giản là để tránh phân loại nhầm chủng "I" thành chủng "S". I - Nhạy cảm, tăng phơi nhiễm: Một vi sinh vật được phân loại là Nhạy cảm, tăng phơi nhiễm nếu hiệu quả điều trị tăng theo liều dùng hoặc theo nồng độ tại vị trí nhiễm trùng.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Dược động học của fluconazole tương đương khi dùng đường tĩnh mạch hoặc đường uống.

Hấp thu:

Sau khi uống, fluconazole hấp thu tốt và nồng độ trong huyết tương (và sinh khả dụng toàn thân) đạt trên 90% mức đạt được sau khi dùng đường tĩnh mạch. Sự hấp thu đường uống không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 0,5 - 1,5 giờ sau khi uống. Nồng độ trong huyết thanh tỷ lệ với liều dùng. Trạng thái ổn định ở nồng độ 90% đạt được ở ngày 4 - với chế độ liều 1 lần/ngày.

Dùng liều nạp (vào ngày 1) gấp đôi liều hàng ngày cho nồng độ huyết thanh đạt xấp xỉ 90% trạng thái ổn định ở ngày 2.

Phân bố:

Thể tích phân bố biểu kiến xấp xỉ bằng tổng lượng nước trong cơ thể. Tỷ lệ gắn với protein huyết thanh thấp (11-12%).

Fluconazole xâm nhập tốt vào tất cả các dịch cơ thể được nghiên cứu. Nồng độ fluconazole trong nước bọt và đàm tương đương với nồng độ trong huyết thanh. Ở các bệnh nhân viêm màng não do nấm, nồng độ fluconazole trong dịch não tủy (CSF) là khoảng 80% so với nồng độ trong huyết thanh.

Nồng độ cao trong da của fluconazole, trên nồng độ trong huyết thanh, đạt được trong lớp sừng, biểu bì-hạ bì và trong mô mỡ. Fluconazole tích lũy trong lớp sừng. Ở liều 50 mg x 1 lần/ngày, nồng độ fluconazole sau 12 ngày là 73 µg/g và 7 ngày sau ngừng điều trị, nồng độ vẫn là 5,8 µg/g. Ở liều 150 mg x 1 lần/tuần, nồng độ fluconazole ở 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 fluconazole trong móng tay sau 4 tháng dùng liều 150 mg, mỗi tuần một lần là 4,05 µg/g ở móng khỏe mạnh và 1,8 µg/g ở móng bị bệnh; fluconazole vẫn có thể đo được trong các mẫu móng tay trong 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.

Chuyển hoá:

Fluconazole chỉ bị chuyển hóa ở mức độ nhẹ. Trong liều phóng xạ, chỉ có 11% được thải trừ dạng chuyển hoá trong nước tiểu. Fluconazole là chất ức chế chọn lọc của isozyme CYP2C9

và CYP3A4 (xem phần *tương tác, tương kỵ của thuốc*). Fluconazole cũng là chất ức chế isozyme CYP2C19.

Thải trừ:

Thời gian bán thải trong huyết tương đối với fluconazole là khoảng 30 giờ. Con đường thải trừ chính là qua thận, với khoảng 80% liều dùng xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng không đổi. Độ thanh thải fluconazole tỷ lệ với độ thanh thải creatinine. Không có bằng chứng về các chất chuyển hóa trong máu.

Thời gian bán thải trong huyết tương dài là tiền đề cho việc dùng đơn liều trong nhiễm *Candida* âm đạo, 1 lần/ngày và 1 lần/tuần tùy theo chỉ định.

Dược động học ở người suy thận

Ở các bệnh nhân suy thận nặng, (GFR < 20 ml/phút) thời gian bán thải tăng lên từ 30 - 98 giờ. Kết quả là cần phải giảm liều. Fluconazole được loại bởi thẩm tách máu và ở mức độ thấp hơn bằng thẩm tách phúc mạc. Sau 3 giờ thẩm tách máu, khoảng 50% liều fluconazole được loại ra khỏi máu.

Dược động học ở phụ nữ trong thời kỳ cho con bú

Một nghiên cứu dược động học ở 10 phụ nữ đang cho con bú, những người đã tạm thời hoặc vĩnh viễn ngừng cho con bú, đánh giá nồng độ fluconazole trong huyết tương và sữa mẹ trong 48 giờ sau khi dùng một liều fluconazole 150 mg. Fluconazole được phát hiện trong sữa mẹ với nồng độ trung bình xấp xỉ 98% nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Nồng độ đỉnh trung bình trong sữa mẹ là 2,61 mg/L vào 5,2 giờ sau khi dùng. Liều fluconazole hàng ngày cho trẻ sơ sinh từ sữa mẹ (giả sử mức tiêu thụ sữa trung bình là 150 ml/kg/ngày) dựa trên nồng độ đỉnh trung bình của sữa là 0,39 mg/kg/ngày, xấp xỉ 40% liều trẻ sơ sinh được khuyến cáo (< 2 tuần tuổi) hoặc 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 nhân nhi trong 5 nghiên cứu; 2 nghiên cứu đơn liều, 2 nghiên cứu đa liều và 1 nghiên cứu ở trẻ sơ sinh sinh non. Dữ liệu từ một nghiên cứu không thể diễn giải được do sự thay đổi trong cách thức xây dựng trong suốt nghiên cứu. Có thêm dữ liệu từ một nghiên cứu tiếp cận mở rộng.

Sau khi dùng 2-8 mg/kg fluconazole ở trẻ em từ 9 tháng - 15 tuổi, AUC là 38 µg·h/ml cho mỗi đơn vị liều 1 mg/kg. Sự thanh thải fluconazole trong huyết tương trung bình là 15 - 18 giờ và thể tích phân bố là khoảng 880 ml/kg sau đa liều. Thời gian bán thải cao hơn khoảng 24 giờ, sau khi dùng đơn liều. Điều này là tương đương với thời gian bán thải fluconazole sau liều đơn 3 mg/kg đường tĩnh mạch ở trẻ em 11 ngày - 11 tháng tuổi. Thể tích phân bố ở nhóm tuổi này là khoảng 950 ml/kg.

Kinh nghiệm dùng fluconazole ở trẻ sơ sinh còn hạn chế trong các nghiên cứu dược động học ở trẻ sơ sinh sinh non. Tuổi trung bình của liều đầu tiên là khoảng 24 giờ (từ 9-36 giờ) và khối lượng trung bình của trẻ là 0,9 kg (từ 0,75-1,10 kg) ở 12 trẻ sơ sinh sinh non với thời gian mang thai trung bình khoảng 28 tuần. Bảy bệnh nhân hoàn thành được nghiên cứu; tối đa 5 lần truyền tĩnh mạch liều 6 mg/kg fluconazole trong mỗi 72 giờ. Thời gian bán thải trung bình là 74 giờ (từ 44-185 giờ) ở ngày thứ nhất và giảm xuống theo thời gian đạt giá trị trung bình là 53 giờ (30-131) vào ngày 7 và 47 giờ (27-68) vào ngày 13. Diện tích dưới đường cong là 271 µg·h/ml (173-385) vào ngày 1 và tăng lên đến trung bình 490 µg·h/ml (292-734) vào ngày 7 và giảm xuống 360 µg·h/ml (167-566) vào ngày 13. Thể tích phân bố là 1183 ml/kg (1070-1470) vào ngày 1 và tăng lên theo thời gian tới 1184 ml/kg (510-2130) vào ngày 7 và 1328 (1040-1680) vào ngày 13.

Dược động học ở người cao tuổi

Một nghiên cứu dược động học được tiến hành ở 22 người từ 65 tuổi trở lên, dùng liều đơn 50 mg fluconazole theo đường uống. Mười trong số các bệnh nhân này có dùng đồng thời thuốc lợi tiểu. C_{max} là 1,54 $\mu\text{g/ml}$ ở 1,3 giờ sau khi uống thuốc. AUC trung bình là $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ và thời gian bán thải cuối trung bình là 46,2 giờ. Những giá trị của các thông số dược động học này cao hơn các giá trị tương tự ở người tình nguyện nam giới trẻ tuổi. Dùng đồng thời với 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 tìm thấy trong nước tiểu dạng không đổi (0-24 giờ, 22%) và độ thanh thải fluconazole qua thận ước tính (0,124 ml/phút/kg) ở người cao tuổi nhìn chung thấp hơn ở người tình nguyện trẻ tuổi. Do đó, sự thay đổi của fluconazole ở người cao tuổi có vẻ như liên quan đến sự giảm chức năng thận ở đối tượng này.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Flucozal 50mg: Hộp 1 vỉ x 14 viên nang cứng.

Flucozal 100mg: Hộp 1 vỉ x 10 viên nang cứng.

Flucozal 200mg: Hộp 1 vỉ x 10 viên nang cứng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và tránh ánh nắng trực tiếp.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: BP.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

DELORBIS PHARMACEUTICALS LTD

Địa chỉ: 17 Athinon Street, Ergates Industrial Area, 2643 Ergates, P.O. Box 28629, 2081 Lefkosia, Cyprus (Cộng hoà Síp).

