

Rx

FUTAZOL

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần dược chất: Fluconazol 50 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, natri starch glycolat, natri lauryl sulfat, magnesi stearat, nang gelatin rỗng (xanh lá - trắng)

2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng.

Mô tả: Viên nang cứng màu xanh lá - trắng, bột thuốc trong nang màu trắng đến trắng ngà, nắp và thân khít, không biến dạng, không nứt vỡ, thuốc không rơi ra ngoài.

3. CHỈ ĐỊNH

Fluconazol được chỉ định dùng cho các tình trạng nhiễm nấm sau đây.

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

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

Fluconazol được chỉ định dùng ở người lớn để dự phòng:

- Tái phát viêm màng não do Cryptococcus ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao.
- Tái nhiễm Candida miệng - hầu hoặc thực quản ở bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ tái phát cao.
- Giảm tỷ lệ nhiễm Candida âm đạo tái phát (từ 4 đợt trở lên mỗi năm).

- Dự phòng nhiễm Candida ở bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính kéo dài (như bệnh nhân có u máu ác tính đang được hoá trị hoặc bệnh nhân được ghép tế bào gốc của máu).

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

Fluconazol được dùng để điều trị nhiễm Candida niêm mạc (miệng - hầu, thực quản), nhiễm Candida xâm lấn, viêm màng não do Cryptococcus và dự phòng nhiễm Candida ở bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Fluconazol có thể được dùng để điều trị duy trì ngăn ngừa tái phát viêm màng não do Cryptococcus ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao.

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

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

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

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

Khuyến cáo sử dụng dạng bào chế phù hợp với liều dùng.

Người lớn

Chỉ định		Liều dùng	Thời gian điều trị
Nhiễm Cryptococcus	- Điều trị viêm màng não do Cryptococcus	<i>Liều tấn công:</i> 400 mg vào ngày 1 <i>Liều tiếp theo:</i> 200-400 mg x 1 lần/ngày	Thường ít nhất từ 6 đến 8 tuần. Với các tình trạng nhiễm nấm đe dọa đến tính mạng, liều hàng ngày có thể tăng lên 800 mg.
	- Điều trị duy trì để ngăn ngừa tái phát viêm màng não do Cryptococcus ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao	200 mg x 1 lần/ngày	Không thời hạn với liều hàng ngày là 200 mg.
Nhiễm		200-400 mg x 1	11 tháng đến 24 tháng hoặc lâu hơn

Coccidioides		lần/ngày	tùy thuộc vào bệnh nhân. Có thể xem xét dùng 800 mg mỗi ngày đối với một số tình trạng nhiễm nấm và đặc biệt là cho bệnh màng não.
Nhiễm Candida xâm lấn		<i>Liều tấn công:</i> 800 mg vào ngày 1 <i>Liều tiếp theo:</i> 400 mg x 1 lần/ngày	Nói chung, thời gian điều trị khuyến cáo cho Candida huyết là 2 tuần sau khi có kết quả nuôi cấy máu âm tính đầu tiên và hết các dấu hiệu và triệu chứng có thể do Candida huyết.
Điều trị nhiễm Candida niêm mạc	- Nhiễm Candida miệng - hầu	<i>Liều tấn công:</i> 200-400 mg vào ngày 1 <i>Liều tiếp theo:</i> 100-200 mg x 1 lần/ngày	7-21 ngày (cho đến khi nhiễm Candida miệng - hầu thuyên giảm). Có thể điều trị trong thời gian dài hơn cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng miễn dịch nghiêm trọng.
	- Nhiễm Candida thực quản	<i>Liều tấn công:</i> 200-400 mg vào ngày 1 <i>Liều tiếp theo:</i> 100-200 mg x 1 lần/ngày	14-30 ngày (cho đến khi nhiễm Candida thực quản thuyên giảm). Có thể điều trị trong thời gian dài hơn cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng miễn dịch nghiêm trọng.
	- Candida niệu	200-400 mg x 1 lần/ngày	7-21 ngày. Có thể điều trị trong thời gian dài hơn cho bệnh nhân bị suy giảm chức năng miễn dịch nghiêm trọng.
	- Nhiễm Candida gây teo ở miệng mạn tính	50 mg x 1 lần/ngày	14 ngày.
	- Nhiễm Candida da - niêm mạc mạn tính	50-100 mg x 1 lần/ngày	Lên đến 28 ngày. Thời gian dài hơn tùy thuộc vào cả mức độ nhiễm nấm hoặc tình trạng suy giảm miễn dịch và nhiễm nấm có sẵn.
Ngăn ngừa tái phát nhiễm Candida niêm	- Nhiễm Candida miệng - hầu	100-200 mg x 1 lần/ngày hoặc 200 mg x 3	Không thời hạn cho bệnh nhân bị ức chế miễn dịch mạn tính.

mọc ở bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ tái phát cao		lần/tuần	
	- Nhiễm Candida thực quản	100-200 mg x 1 lần/ngày hoặc 200 mg x 3 lần/tuần	Không thời hạn cho bệnh nhân bị ức chế miễn dịch mạn tính.
Nhiễm Candida sinh dục	- Nhiễm Candida âm đạo cấp tính - Viêm quy đầu do Candida	150 mg	Liều đơn.
	- Điều trị và dự phòng nhiễm Candida âm đạo tái phát (từ 4 đợt trở lên mỗi năm)	150 mg x 3 ngày/lần, tổng cộng 3 liều (ngày 1, 4 và 7), tiếp theo là liều duy trì 150 mg x 1 lần/tuần	Liều duy trì: 6 tháng.
Nhiễm nấm da	- Nấm chân - Nấm thân - Nấm bẹn - Nhiễm Candida da	150 mg x 1 lần/tuần hoặc 50 mg x 1 lần/ngày	2-4 tuần, <i>nấm chân</i> có thể cần điều trị lên đến 6 tuần.
	- Lang ben	300-400 mg x 1 lần/tuần	1-3 tuần.
	- Nấm móng	150 mg x 1 lần/tuần	2-4 tuần. Nên tiếp tục điều trị cho đến khi thay móng bị nhiễm nấm (móng không bị nhiễm nấm mọc thay). Quá trình mọc móng tay và móng chân thường cần lần lượt từ 3-6 tháng và từ 6-12 tháng. Tuy nhiên, tốc độ mọc có thể rất khác nhau giữa các cá thể và theo độ tuổi. Sau khi điều trị thành công nhiễm nấm mạn tính lâu dài, móng

			tay thình thoảng vẫn bị biến dạng.
Dự phòng nhiễm Candida ở bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính kéo dài		200-400 mg x 1 lần/ngày	Nên bắt đầu điều trị vài ngày trước ngày dự kiến khởi phát giảm bạch cầu trung tính và tiếp tục trong 7 ngày sau khi hồi phục tình trạng giảm bạch cầu trung tính sau khi lượng bạch cầu trung tính tăng lên trên 1000 tế bào mỗi mm ³ .

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên chức năng thận (xem phần “Suy thận”).

Suy thận

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

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Phần trăm liều dùng khuyến cáo
> 50	100%
≤ 50 (không thẩm tách máu)	50%
Thẩm tách máu	100% sau mỗi lần thẩm tách máu

Bệnh nhân thẩm tách máu nên được cho dùng 100% liều dùng khuyến cáo sau mỗi lần thẩm tách; vào những ngày không thẩm tách máu, bệnh nhân nên được giảm liều tùy theo độ thanh thải creatinin của họ.

Suy gan

Có dữ liệu hạn chế ở bệnh nhân suy gan, do đó nên thận trọng khi cho dùng fluconazol ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan.

Trẻ em

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

Cũng như các tình trạng nhiễm nấm tương tự ở người lớn, thời gian điều trị nên dựa trên đáp ứng về lâm sàng và nấm học. Fluconazol được dùng như một liều đơn hàng ngày.

Với bệnh nhân nhi bị suy giảm chức năng thận, xem liều ở phần “Suy thận”. Dược động học của fluconazol chưa được nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân nhi bị suy thận (với “trẻ mới sinh đủ tháng” thường có biểu hiện chủ yếu là chức năng thận chưa phát triển đầy đủ, vui lòng xem bên dưới).

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

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

Thiếu niên (từ 12 đến 17 tuổi):

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

Tính an toàn và hiệu quả đối với chỉ định điều trị nhiễm Candida sinh dục ở trẻ em chưa được thiết lập. Dữ liệu an toàn hiện có cho các chỉ định trên bệnh nhân nhi khác được mô tả trong mục "Tác dụng không mong muốn". Nếu bắt buộc phải điều trị nhiễm Candida sinh dục ở thiếu niên (12-17 tuổi), liều dùng cần phải tương tự như liều dùng ở người lớn.

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

Trẻ sơ sinh bài tiết fluconazol chậm.

Có rất ít dữ liệu về dược động học để hỗ trợ liều dùng này ở trẻ mới sinh đủ tháng.

Nhóm tuổi	Liều dùng	Khuyến cáo
Trẻ mới sinh đủ tháng (0 đến 14 ngày tuổi)	Liều mg/kg tương tự cho trẻ sơ sinh, trẻ mới sinh và trẻ em nên được cho dùng sau mỗi 72 giờ.	Không nên dùng quá liều tối đa 12 mg/kg sau mỗi 72 giờ.
Trẻ mới sinh đủ tháng (15 đến 27 ngày tuổi)	Liều mg/kg tương tự cho trẻ sơ sinh, trẻ mới sinh và trẻ em nên được cho dùng sau mỗi 48 giờ.	Không nên dùng quá liều tối đa 12 mg/kg sau mỗi 48 giờ.

Cách dùng:

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

Nên nuốt cả viên nang, cùng hoặc không cùng thức ăn.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với fluconazol, các thuốc nhóm azol hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dựa trên kết quả của một nghiên cứu về tương tác khi sử dụng đa liều, chống chỉ định dùng đồng thời terfenadin ở các bệnh nhân đang dùng fluconazol theo phác đồ đa liều 400 mg/ngày hoặc cao hơn. Chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc kéo dài khoảng QT và bị chuyển hóa bởi enzym CYP3A4 như cisaprid, astemizol, erythromycin, pimozid và quinidin 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. Thuốc này được chứng minh không có tác dụng tốt hơn griseofulvin và tỷ lệ thành công tổng thể dưới 20%. Do đó, không nên dùng fluconazol để điều trị nấm da đầu.

Nhiễm Cryptococcus

Có ít bằng chứng về hiệu quả của fluconazol trong việc điều trị nhiễm Cryptococcus ở các vị trí khác (ví dụ nhiễm Cryptococcus ở phổi và da), do đó không có khuyến cáo về liều dùng.

Bệnh nấm sâu có tính địa phương

Có ít bằng chứng về hiệu quả của fluconazol trong việc điều trị các dạng bệnh nấm khác có tính địa phương như nhiễm *Paracoccidioides*, nhiễm *Sporotrichum* và nhiễm *Histoplasma*, do đó không có khuyến cáo về liều dùng cụ thể.

Thận

Cần thận trọng khi dùng fluconazol ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận.

Suy thượng thận

Ketoconazol đã được biết là gây suy thượng thận, điều này cũng có thể xảy ra mặc dù hiếm gặp ở fluconazol. Suy thượng thận có liên quan đến việc điều trị đồng thời với prednison.

Gan-mật

Cần thận trọng khi dùng fluconazol ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan.

Fluconazol có liên quan tới một số hiếm các trường hợp nhiễm độc gan nghiêm trọng bao gồm cả tử vong, chủ yếu ở các bệnh nhân có bệnh lý đi kèm trầm trọng. Tuy nhiên, ở các trường hợp nhiễm độc gan có liên quan đến fluconazol, không quan sát thấy mối liên quan rõ

ràng đối với tổng liều dùng hàng ngày, thời gian điều trị, giới tính hay tuổi của bệnh nhân. Độc tính trên gan do fluconazol thường có khả năng hồi phục sau khi ngừng điều trị.

Bệnh nhân có các xét nghiệm chức năng gan bất thường trong thời gian điều trị bằng fluconazol cần được theo dõi chặt chẽ để ngăn ngừa tổn thương gan trầm trọng thêm.

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

Tim mạch

Một số azol, kể cả fluconazol, có liên quan đến việc kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Fluconazol gây kéo dài khoảng QT bằng cách ức chế dòng kali chính lưu (I_{kr}). Khoảng QT kéo dài do các thuốc khác (như amiodaron) có thể được khuếch đại bằng cách ức chế cytochrome P450 (CYP) 3A4. Báo cáo sau khi lưu hành cho thấy có rất hiếm trường hợp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh ở bệnh nhân dùng fluconazol. Những báo cáo này bao gồm trên cả những bệnh nhân bị bệnh nặng mà có nhiều yếu tố nguy cơ gây nhiễu, như bệnh suy tim cấu trúc, các bất thường về điện giải và phối hợp với các thuốc khác. Nguy cơ loạn nhịp thất và xoắn đỉnh đe dọa đến tính mạng tăng lên ở bệnh nhân bị hạ kali huyết và suy tim tiến triển.

Vì vậy, cần thận trọng khi dùng fluconazol cho bệnh nhân có các nguy cơ bị loạn nhịp tim.

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

Halofantrin

Halofantrin đã được chứng minh là kéo dài khoảng QTc ở liều điều trị khuyến cáo và là một cơ chất của CYP3A4. Do đó, không khuyến cáo sử dụng đồng thời fluconazol và halofantrin.

Phản ứng trên da

Đã xuất hiện (hiếm gặp) các phản ứng da tróc vảy, như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc ở các bệnh nhân trong thời gian điều trị bằng fluconazol. Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo. Các bệnh nhân AIDS dễ bị phát triển các phản ứng trên da nghiêm trọng đối với nhiều loại thuốc. Nếu xuất hiện ban da được cho là do fluconazol ở các bệnh nhân được điều trị nhiễm nấm bề mặt, cần ngừng điều trị bằng thuốc này. Nếu xuất hiện ban da ở các bệnh nhân bị nhiễm nấm toàn thân hoặc nhiễm nấm xâm lấn, cần theo dõi chặt chẽ và ngừng fluconazol trong trường hợp xuất hiện tổn thương dạng bóng nước hoặc hồng ban đa dạng.

Quá mẫn

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

Cytochrome P450

Fluconazol là chất ức chế trung bình CYP2C9 và CYP3A4. Fluconazol cũng là chất ức chế mạnh isoenzym CYP2C19. Cần theo dõi khi sử dụng fluconazol cho những bệnh nhân được điều trị đồng thời với các thuốc có khoảng điều trị hẹp được chuyển hóa qua CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4.

Terfenadin

Cần theo dõi cẩn thận khi sử dụng đồng thời fluconazol ở liều thấp hơn 400 mg/ngày với terfenadin.

Bệnh nấm Candida

Các nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ nhiễm các loài *Candida* khác với *C. albicans* ngày càng tăng. Chúng thường kháng thuốc (ví dụ *C. krusei* và *C. auris*) hoặc giảm tính nhạy cảm với fluconazol (*C. glabrata*). Nhiễm các loài này có thể cần liệu pháp kháng nấm thay thế thứ phát do thất bại điều trị. Do đó, bác sĩ kê đơn nên xem xét đến tỷ lệ kháng fluconazol ở các loài *Candida* khác nhau.

Cảnh báo với tá dược

Lactose: Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu lactase hoàn toàn hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi viên, về cơ bản được xem như "không chứa natri".

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

Phụ nữ có thai:

Một nghiên cứu quan sát đã cho thấy nguy cơ sảy thai tự phát tăng lên ở những phụ nữ được điều trị bằng fluconazol trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Dữ liệu từ vài nghìn phụ nữ mang thai được điều trị với liều tích lũy ≤ 150 mg fluconazol dùng trong ba tháng đầu của thai kỳ cho thấy không có sự gia tăng nguy cơ dị tật tổng thể ở thai nhi. Trong một nghiên cứu thuần tập quan sát quy mô lớn, việc phơi nhiễm fluconazol đường uống trong ba tháng đầu của thai kỳ có liên quan đến nguy cơ dị tật cơ xương tăng nhẹ, tương ứng với khoảng 1 trường hợp bổ sung trên 1000 phụ nữ được điều trị với liều tích lũy ≤ 450 mg so với những phụ nữ điều trị bằng azol dùng tại chỗ và khoảng 4 trường hợp bổ sung trên 1000 phụ nữ được điều trị với liều tích lũy trên 450 mg. Nguy cơ tương đối điều chỉnh là 1,29 (95% CI 1,05-1,58) đối với 150 mg fluconazol đường uống và 1,98 (95% CI 1,23-3,17) đối với các liều trên 450 mg fluconazol.

Đã có các báo cáo về các trường hợp đa dị dạng bẩm sinh (bao gồm tật đầu ngắn, loạn sản tai, thóp trước quá lớn, đùi cong và dính liền xương quay cánh tay) ở trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng fluconazol liều cao (400-800 mg/ngày) trong ít nhất 3 tháng để điều trị bệnh nấm

Coccidioides. Mọi liên hệ giữa việc sử dụng fluconazol và các trường hợp này là chưa rõ ràng.

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

Trước khi mang thai, nên ngừng sử dụng fluconazol khoảng 1 tuần (tương ứng với 5-6 lần thời gian bán thải) sau khi dùng một liều đơn hoặc ngừng một đợt điều trị.

Fluconazol ở liều tiêu chuẩn và điều trị ngắn hạn không nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết.

Không nên sử dụng fluconazol liều cao và/hoặc kéo dài trong thời kỳ mang thai ngoại trừ các trường hợp nhiễm nấm có khả năng đe dọa tính mạng.

Phụ nữ cho con bú

Fluconazol được tìm thấy trong sữa mẹ với nồng độ tương đương nồng độ trong huyết tương. Thời gian bán thải từ sữa mẹ gần bằng thời gian bán thải từ huyết tương là 30 giờ. Có thể duy trì việc cho con bú sau khi sử dụng một liều đơn 150 mg fluconazol. Không nên cho con bú sau khi dùng liều nhắc lại hoặc dùng fluconazol liều cao. Nên xem xét lợi ích về phát triển và sức khỏe của việc nuôi con bằng sữa mẹ cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với fluconazol và bất kỳ tác dụng không mong muốn nào đối với trẻ bú mẹ do sử dụng fluconazol hoặc do các tình trạng có sẵn ở người mẹ.

Khả năng sinh sản

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

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

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của fluconazol lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Bệnh nhân nên được cảnh báo về khả năng bị choáng váng hoặc co giật khi dùng fluconazol và không nên lái xe hoặc vận hành máy móc nếu xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc:

Chống chỉ định đồng thời fluconazol với các thuốc sau:

Cisaprid:

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

Terfenadin:

Các nghiên cứu về tương tác thuốc với terfenadin đã được thực hiện do sự xuất hiện của loạn nhịp tim nghiêm trọng sau khi có hiện tượng kéo dài khoảng QT ở những bệnh nhân dùng

thuốc chống nấm nhóm azol kết hợp và terfenadin. Một nghiên cứu với liều fluconazol 200 mg mỗi ngày không phát hiện thấy kéo dài khoảng QT. Một nghiên cứu khác với liều fluconazol 400 mg và 800 mg mỗi ngày cho thấy fluconazol dùng với liều 400 mg mỗi ngày hoặc cao hơn làm tăng đáng kể nồng độ terfenadin trong huyết tương khi dùng đồng thời. Chống chỉ định dùng phối hợp fluconazol ở liều 400 mg hoặc cao hơn với terfenadin. Cần theo dõi cẩn thận khi dùng đồng thời fluconazol ở liều thấp hơn 400 mg/ngày với terfenadin.

Astemizol:

Dùng đồng thời fluconazol với astemizol có thể làm giảm độ thanh thải của astemizol, do đó làm tăng nồng độ astemizol trong huyết tương, có thể dẫn đến làm kéo dài khoảng QT và hiếm thấy xuất hiện xoắn đỉnh. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và astemizol.

Pimozid:

Mặc dù chưa có nghiên cứu *in vitro* hay *in vivo*, dùng đồng thời fluconazol và pimozid có thể ức chế chuyển hóa pimozid. Tăng nồng độ pimozid trong huyết tương có thể làm kéo dài khoảng QT và hiếm thấy xuất hiện xoắn đỉnh. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và pimozid.

Quinidin:

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

Erythromycin:

Dùng đồng thời fluconazol và erythromycin có khả năng làm tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh) và hậu quả gây đột tử do tim. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và erythromycin.

Không khuyến cáo đồng thời fluconazol với các thuốc sau:

Halofantrin:

Fluconazol có thể làm tăng nồng độ halofantrin trong huyết tương do tác dụng ức chế CYP3A4. Dùng đồng thời fluconazol và halofantrin có khả năng làm tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh) và hậu quả gây đột tử do tim. Nên tránh kết hợp.

Thận trọng khi sử dụng đồng thời với các thuốc sau:

Amiodaron:

Dùng đồng thời fluconazol với amiodaron có thể làm tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT. Phải thận trọng nếu cần sử dụng đồng thời fluconazol và amiodaron, đặc biệt là với fluconazol liều cao (800 mg).

Dùng đồng thời fluconazol với các thuốc sau cần thận trọng và điều chỉnh liều:

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với fluconazol

Rifampicin:

Dùng đồng thời fluconazol với rifampicin làm giảm 25% diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) của fluconazol và rút ngắn 20% thời gian bán thải của fluconazol. Ở những bệnh nhân dùng đồng thời với rifampicin, nên cân nhắc tăng liều fluconazol.

Các nghiên cứu về tương tác thuốc cho thấy khi uống fluconazol cùng với thức ăn, cimetidin, thuốc kháng acid hoặc sau khi chiếu xạ toàn cơ thể để cấy ghép tủy xương, sự hấp thu fluconazol không bị suy giảm đáng kể trên lâm sàng.

Hydrochlorothiazid:

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

Ảnh hưởng của fluconazol đối với các thuốc khác

Fluconazol là chất ức chế trung bình các isoenzym 2C9 và 3A4 của cytochrome P450 (CYP). Fluconazol cũng là chất ức chế mạnh isoenzym CYP2C9. Ngoài các tương tác được ghi nhận và được đề cập bên dưới, có nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4 khi dùng đồng thời với fluconazol. Vì vậy, cần thận trọng khi dùng phối hợp các thuốc trên với fluconazol và bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Tác dụng ức chế enzym của fluconazol kéo dài 4-5 ngày sau khi ngừng điều trị bằng fluconazol do fluconazol có thời gian bán thải dài.

Abrocitinib:

Fluconazol (chất ức chế CYP2C19, 2C9, 3A4) làm tăng 155% nồng độ của phần abrocitinib có hoạt tính. Nếu dùng đồng thời với fluconazol, cần điều chỉnh liều abrocitinib theo hướng dẫn trong thông tin kê đơn của abrocitinib.

Alfentanil:

Khi điều trị đồng thời fluconazol (400 mg) và alfentanil tiêm tĩnh mạch (20 µg/kg) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, AUC₁₀ của alfentanil tăng gấp 2 lần, có thể do ức chế CYP3A4. Có thể cần điều chỉnh liều của alfentanil.

Amitriptylin, nortriptylin:

Fluconazol làm tăng tác dụng của amitriptylin và nortriptylin. 5-nortriptylin và/hoặc S-amitriptylin có thể được đo khi bắt đầu điều trị phối hợp và 1 tuần sau đó. Nên điều chỉnh liều amitriptylin/nortriptylin nếu cần.

Amphotericin B:

Dùng đồng thời fluconazol và amphotericin B cho chuột bị nhiễm nấm thông thường và chuột bị ức chế miễn dịch cho thấy các kết quả sau: hiệu quả kháng nấm tăng nhẹ đối với *Candida*

albicans trong nhiễm nấm toàn thân, không có tương tác đối với nhiễm nấm nội sọ gây ra bởi *Cryptococcus neoformans*, có sự đối kháng giữa fluconazol và amphotericin B trong nhiễm nấm toàn thân với *Aspergillus fumigatus*. Ý nghĩa lâm sàng của các kết quả thu được trong các nghiên cứu này chưa được biết.

Các thuốc chống đông máu:

Các dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường cho thấy, cũng như với các thuốc kháng nấm nhóm azol khác, các biến cố xuất huyết (bầm tím, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hoá, tiểu ra máu và đi ngoài phân đen) đã được báo cáo kèm theo sự tăng thời gian prothrombin ở các bệnh nhân sử dụng fluconazol đồng thời với warfarin. Trong quá trình điều trị đồng thời fluconazol và warfarin, thời gian prothrombin bị kéo dài gấp 2 lần, có thể là do ức chế chuyển hóa warfarin qua CYP2C9. Ở các bệnh nhân dùng các thuốc chống đông máu kiểu coumarin hoặc indanedion đồng thời với fluconazol, nên theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin. Có thể cần điều chỉnh liều của các thuốc chống đông máu.

Các benzodiazepin (tác dụng ngắn), tức là midazolam, triazolam:

Sau khi uống cùng với midazolam, fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ midazolam và gây ảnh hưởng trên tâm thần vận động. Uống đồng thời fluconazol 200 mg và midazolam 7,5 mg làm tăng AUC và thời gian bán thải của midazolam lần lượt là 3,7 lần và 2,2 lần. Dùng đồng thời fluconazol 200 mg mỗi ngày 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 mạnh và kéo dài của triazolam đã được ghi nhận khi điều trị đồng thời với fluconazol. Nếu cần thiết phải điều trị đồng thời với benzodiazepin ở các bệnh nhân đang điều trị bằng fluconazol, cần cân nhắc giảm liều benzodiazepin và các bệnh nhân cần được theo dõi thích hợp.

Carbamazepin:

Fluconazol ức chế chuyển hóa carbamazepin và làm tăng nồng độ carbamazepin trong huyết thanh 30%. Có nguy cơ làm tăng độc tính của carbamazepin. Có thể cần điều chỉnh liều carbamazepin tùy thuộc vào tỷ lệ nồng độ đo được/hiệu quả.

Thuốc chẹn kênh calci:

Một số thuốc chẹn kênh calci (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil và felodipin) được chuyển hoá bởi CYP3A4. Fluconazol có thể làm tăng nồng độ của các thuốc chẹn kênh calci. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại.

Celecoxib:

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 nửa liều celecoxib có thể cần thiết khi dùng phối hợp với fluconazol.

Cyclophosphamid:

Dùng đồng thời cyclophosphamid và fluconazol làm tăng bilirubin và creatinin trong huyết thanh. Cần cân nhắc khi dùng phối hợp cyclophosphamid và fluconazol do nguy cơ làm tăng nồng độ bilirubin và creatinin trong huyết thanh.

Fentanyl:

Một trường hợp ngộ độc fentanyl gây tử vong có thể do tương tác giữa fentanyl và fluconazol đã được báo cáo. Hơn nữa, ở những người tình nguyện khỏe mạnh, fluconazol làm chậm thải trừ fentanyl đáng kể. Nồng độ của fentanyl tăng cao có thể dẫn tới ức chế hô hấp. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về nguy cơ suy hô hấp tiềm ẩn. Có thể cần điều chỉnh liều của fentanyl.

Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase:

Nguy cơ mắc bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên (phụ thuộc vào liều dùng) khi sử dụng đồng thời fluconazol với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase được chuyển hóa qua CYP3A4 như atorvastatin và simvastatin hoặc qua CYP2C9 như fluvastatin (làm giảm chuyển hóa statin ở gan). Nếu cần phải điều trị phối hợp, bệnh nhân nên được theo dõi các triệu chứng của bệnh cơ và tiêu cơ vân và nên theo dõi nồng độ creatin kinase. Cần ngừng dùng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase nếu quan sát thấy nồng độ creatin kinase tăng hoặc nghi ngờ hay chẩn đoán bệnh cơ/tiêu cơ vân. Có thể cần dùng liều của thuốc ức chế HMG-CoA reductase thấp hơn theo hướng dẫn trong thông tin kê đơn statin.

Ibrutinib:

Các chất ức chế trung bình CYP3A4 như fluconazol làm tăng nồng độ ibrutinib trong huyết tương và có thể làm tăng nguy cơ ngộ độc. Nếu cần phải phối hợp, nên giảm liều ibrutinib xuống 280 mg x 1 lần/ngày (2 viên nang) trong thời gian sử dụng chất ức chế và tiến hành theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Ivacaftor (đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc trong cùng nhóm điều trị):

Sử dụng đồng thời với ivacaftor, một chất điều hòa độ dẫn xuyên màng xơ nang (CFTR), làm tăng nồng độ ivacaftor gấp 3 lần và nồng độ hydroxymethyl-ivacaftor (M1) gấp 1,9 lần. Cần giảm liều ivacaftor (đơn độc hoặc kết hợp) theo hướng dẫn trong thông tin kê đơn ivacaftor (đơn độc hoặc kết hợp).

Olaparib:

Các chất ức chế trung bình CYP3A4 như fluconazol làm tăng nồng độ olaparib trong huyết tương; không khuyến cáo sử dụng đồng thời. Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, giới hạn liều olaparib ở mức 200 mg x 2 lần/ngày.

Ciclosporin:

Fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ và AUC của ciclosporin. Trong quá trình điều trị đồng thời fluconazol 200 mg mỗi ngày và ciclosporin (2,7 mg/kg/ngày), AUC của ciclosporin tăng

gấp 1,8 lần. Có thể dùng phối hợp này bằng cách giảm liều ciclosporin tùy thuộc vào nồng độ ciclosporin.

Everolimus:

Mặc dù chưa có nghiên cứu *in vivo* hoặc *in vitro*, fluconazol có thể làm tăng nồng độ everolimus trong huyết thanh do ức chế CYP3A4.

Sirolimus:

Fluconazol làm tăng nồng độ trong huyết tương của sirolimus, có thể là do fluconazol ức chế chuyển hóa sirolimus qua CYP3A4 và P-glycoprotein. Sự kết hợp này có thể được sử dụng với việc điều chỉnh liều sirolimus phụ thuộc vào tỷ lệ tác dụng/nồng độ của sirolimus.

Tacrolimus:

Fluconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tacrolimus dùng đường uống gấp 5 lần do ức chế chuyển hóa tacrolimus qua CYP3A4 ở ruột. Không có thay đổi có ý nghĩa về dược động học được quan sát thấy khi dùng tacrolimus đường tĩnh mạch. Nồng độ tacrolimus tăng có liên quan đến độc tính trên thận. Nên giảm liều tacrolimus đường uống tùy thuộc vào nồng độ tacrolimus.

Losartan:

Fluconazol ức chế chuyển hóa losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính (E-3174). E-3174 là chất có vai trò chính tạo ra hoạt tính đối kháng thụ thể angiotensin II khi điều trị bằng losartan. Bệnh nhân cần được kiểm tra huyết áp liên tục.

Lurasidon:

Các chất ức chế trung bình CYP3A4 như fluconazol có thể làm tăng nồng độ lurasidon trong huyết tương. Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, nên giảm liều lurasidon theo hướng dẫn trong thông tin kê đơn lurasidon.

Methadon:

Fluconazol có thể làm tăng nồng độ methadon trong huyết thanh. Có thể cần điều chỉnh liều methadon.

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs):

C_{max} và AUC của flurbiprofen tăng lần lượt là 23% và 81% khi dùng đồng thời với fluconazol so với khi dùng đơn độc flurbiprofen. Tương tự, C_{max} và AUC của đồng phân có hoạt tính dược lý [S-(+)- ibuprofen] tăng lần lượt là 15% và 82% khi dùng đồng thời fluconazol với ibuprofen racemic (400 mg) so với khi dùng đơn độc ibuprofen racemic.

Mặc dù chưa có nghiên cứu đặc hiệu, fluconazol có khả năng làm tăng nồng độ của các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) khác được chuyển hóa bởi CYP2C9 (ví dụ: naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Khuyến cáo kiểm tra thường xuyên các biến cố có hại và độc tính liên quan đến các NSAID. Có thể cần điều chỉnh liều NSAID.

Phenytoin:

Fluconazol ức chế chuyển hóa qua gan của phenytoin. Dùng lặp lại 200 mg fluconazol cùng với 250 mg phenytoin đường tĩnh mạch, làm tăng AUC₂₄ của phenytoin lên 75% và C_{min} lên 128%. Khi dùng đồng thời, nên theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết thanh để tránh ngộ độc phenytoin.

Khi dùng đồng thời fluconazol với phenytoin, cần kiểm soát chặt chẽ nồng độ trong huyết thanh của phenytoin để tránh độc tính của phenytoin.

Prednison:

Đã có báo cáo về một trường hợp bệnh nhân cấy ghép gan được điều trị bằng prednison thấy xuất hiện suy vô thương thận cấp khi ngừng liệu pháp điều trị trong 3 tháng bằng fluconazol. Ngừng dùng fluconazol có lẽ đã làm tăng hoạt tính của CYP3A4 dẫn đến tăng chuyển hóa prednison. Bệnh nhân điều trị dài hạn bằng fluconazol và prednison cần được kiểm soát chặt chẽ về tình trạng suy vô thương thận khi ngừng dùng fluconazol.

Rifabutin:

Fluconazol làm tăng nồng độ rifabutin trong huyết thanh, dẫn đến tăng AUC của rifabutin lên tới 80%. Đã có báo cáo về viêm màng bồ đào ở những bệnh nhân dùng đồng thời fluconazol và rifabutin. Khi dùng đồng thời, nên xem xét các triệu chứng ngộ độc rifabutin.

Saquinavir:

Fluconazol làm tăng AUC và C_{max} của saquinavir lần lượt khoảng 50% và 55%, do ức chế chuyển hóa qua gan của saquinavir bởi CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein. Tương tác với saquinavir/ritonavir chưa được nghiên cứu và có thể rõ rệt hơn. Có thể cần điều chỉnh liều saquinavir.

Sulfonylurea:

Fluconazol làm tăng thời gian bán thải trong huyết thanh của các sulfonylurea dùng đường uống (ví dụ: clorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Khuyến cáo kiểm soát glucose huyết thường xuyên và giảm liều sulfonylurea một cách thích hợp khi dùng đồng thời fluconazol với các sulfonylurea.

Theophyllin:

Trong một nghiên cứu tương tác có đối chứng với giả dược, sử dụng fluconazol 200 mg trong 14 ngày làm giảm 18% tốc độ thanh thải trong huyết tương trung bình của theophyllin. Những bệnh nhân mà đang được điều trị bằng theophyllin liều cao hoặc các bệnh nhân có nguy cơ cao bị ngộ độc theophyllin cần được theo dõi về các dấu hiệu ngộ độc theophyllin trong khi điều trị bằng fluconazol. Cần điều chỉnh phác đồ điều trị một cách thích hợp nếu xuất hiện các dấu hiệu ngộ độc.

Tofacitinib:

Mức phơi nhiễm với tofacitinib tăng lên khi dùng đồng thời tofacitinib với các thuốc gây ra cả tác dụng ức chế trung bình CYP3A4 và ức chế mạnh CYP2C19 (ví dụ: fluconazol). Do đó, nên giảm liều tofacitinib xuống 5 mg x 1 lần/ngày khi dùng kết hợp với các thuốc này.

Tolvaptan:

Mức phơi nhiễm với tolvaptan tăng đáng kể (AUC tăng 200%; C_{max} tăng 80%) khi dùng đồng thời tolvaptan (một cơ chất của CYP3A4) với fluconazol (một chất ức chế CYP3A4 trung bình) kèm tăng đáng kể nguy cơ gặp các phản ứng có hại, đặc biệt là lợi tiểu, mất nước và suy thận cấp. Khi dùng 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.

Alkaloid dừa cạn:

Mặc dù chưa được nghiên cứu, fluconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các alkaloid dừa cạn (ví dụ vincristin và vinblastin) và dẫn tới độc tính thần kinh, có thể là do tác dụng ức chế CYP3A4.

Vitamin A:

Dựa trên báo cáo của một nghiên cứu trên bệnh nhân được điều trị đồng thời fluconazol với các đồng phân all-trans-retinoid acid (acid cấu tạo vitamin A), các tác dụng không mong muốn liên quan tới hệ thần kinh trung ương là phát triển hình thành u não giả, tình trạng này biến mất khi ngừng điều trị bằng fluconazol. Có thể dùng phối hợp fluconazol với vitamin A nhưng nên lưu ý đến tỷ lệ 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 tiếp theo) và fluconazol đường uống (400 mg vào ngày 1, sau đó 200 mg/ngày trong 4 ngày tiếp theo) cho 8 tình nguyện viên nam khỏe mạnh dẫn đến tăng C_{max} và AUC_T của voriconazol trung bình lần lượt là 57% (90% CI: 20%, 107%) và 79% (90% CI: 40%, 128%). Giảm liều và/hoặc tần suất sử dụng voriconazol và fluconazol không làm giảm hoặc mất ảnh hưởng này. Nên theo dõi các tác dụng không mong muốn liên quan đến voriconazol nếu voriconazol được dùng sau fluconazol.

Zidovudin:

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

Azithromycin:

Một nghiên cứu nhãn mở, ngẫu nhiên, chéo 3 chiều trên 18 người tình nguyện khoẻ mạnh đánh giá ảnh hưởng của liều uống duy nhất 1200 mg azithromycin lên dược động học của liều uống duy nhất 800 mg fluconazol, cũng như đánh giá ảnh hưởng của fluconazol lên dược động học của azithromycin. Không có tương tác dược động học có ý nghĩa giữa fluconazol và azithromycin.

Thuốc tránh thai đường uống:

Hai nghiên cứu dược động học với một thuốc tránh thai phối hợp dạng uống được thực hiện khi dùng đa liều fluconazol. Trong nghiên cứu với liều fluconazol 50 mg, không thấy ảnh hưởng liên quan tới nồng độ hormon. Trong nghiên cứu với liều fluconazol 200 mg mỗi ngày, AUC của ethinyl estradiol và levonorgestrel tăng lần lượt là 40% và 24%. Vì vậy, dùng đa liều fluconazol với những liều trên dường như không có ảnh hưởng đến hiệu quả của các thuốc tránh thai phối hợp dạng uống.

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.

10. 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 (DRESS) đã được báo cáo khi điều trị bằng fluconazol.

Các phản ứng có hại thường được báo cáo 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 phát ban.

Các phản ứng có hại sau đây đã được ghi nhận và báo cáo trong quá trình điều trị bằng fluconazol với tần suất như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), không biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Ít gặp: Thiếu máu.

Hiếm gặp: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

Rối loạn miễn dịch

Hiếm gặp: Sốc phản vệ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: Giảm thèm ăn.

Hiếm gặp: Tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu, hạ kali máu.

Rối loạn tâm thần

Ít gặp: Buồn ngủ, mất ngủ.

Rối loạn thần kinh

Thường gặp: Đau đầu.

Ít gặp: Co giật, dị cảm, choáng váng, rối loạn vị giác.

Hiếm gặp: Run.

Rối loạn tai và ốc tai

Ít gặp: Chóng mặt.

Rối loạn tim

Hiếm gặp: Xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT.

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp: Đau bụng, nôn, tiêu chảy, buồn nôn.

Ít gặp: Táo bón, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng.

Rối loạn gan mật

Thường gặp: Tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng phosphatase kiềm trong máu.

Ít gặp: Ú mật, vàng da, tăng bilirubin.

Hiếm gặp: Suy gan, hoại tử tế bào gan, viêm gan, tổn thương tế bào gan.

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Phát ban.

Ít gặp: Phát ban do thuốc (bao gồm ban đỏ nhiễm sắc cố định), mày đay, ngứa, tăng tiết mồ hôi.

Hiếm gặp: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, viêm da tróc vảy, phù mạch, phù mắt, rụng tóc.

Không biết: Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS).

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Ít gặp: Đau cơ.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ

Ít gặp: Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt.

Bệnh nhân nhi

Loại và tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn và các bất thường xét nghiệm được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em, không bao gồm chỉ định bệnh nấm Candida sinh dục, có thể so sánh được với kết quả ở người lớn.

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

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Đã có các báo cáo về các trường hợp quá liều fluconazol làm xuất hiện các hiện tượng ảo giác và hành vi hoang tưởng.

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

Fluconazol được bài tiết phần lớn qua nước tiểu, do đó lợi tiểu cưỡng bức có thể làm tăng tốc độ đào thải fluconazol. Thẩm phân máu trong 3 giờ làm giảm nồng độ fluconazol trong huyết tương khoảng 50%.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng nấm tác dụng toàn thân, dẫn xuất triazol

Mã ATC: J02AC01

Cơ chế tác dụng

Fluconazol là thuốc kháng nấm thuộc nhóm triazol. Cơ chế tác dụng chính của nó là ức chế quá trình khử methyl 14-alpha-lanosterol của nấm qua trung gian cytochrome P-450, đây là một bước quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Sự tích lũy các 14-alpha-methyl sterol tương quan với sự mất ergosterol trong màng tế bào nấm và có thể chịu trách nhiệm về hoạt tính kháng nấm của fluconazol. Fluconazol có tính chọn lọc trên các enzym cytochrome P-450 ở nấm cao hơn so với các enzym cytochrome P-450 ở nhiều loài động vật có vú.

Dùng fluconazol 50 mg mỗi ngày trong thời gian lên tới 28 ngày không ảnh hưởng đến nồng độ testosterone trong huyết tương ở nam giới hoặc nồng độ steroid ở nữ giới trong độ tuổi sinh sản. Fluconazol 200-400 mg mỗi ngày không có tác dụng có ý nghĩa lâm sàng đối với nồng độ steroid nội sinh hoặc đáp ứng kích thích ACTH ở tình nguyện viên nam khỏe mạnh. Các nghiên cứu về tương tác với antipyrin cho thấy dùng đơn liều hoặc đa liều fluconazol 50 mg không ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của nó.

Tính nhạy cảm trên in vitro

Trên *in vitro*, fluconazol thể hiện hoạt tính kháng nấm đối với các loài *Candida* thường gặp trên lâm sàng (bao gồm *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* cho thấy giảm tính nhạy cảm với fluconazol trong khi *C. krusei* và *C. auris* kháng fluconazol. MIC và giá trị ECOFF của fluconazol đối với *C. guilliermondii* cao hơn so với *C. albicans*.

Fluconazol cũng thể hiện hoạt tính *in vitro* chống lại *Cryptococcus neoformans* và *Cryptococcus gattii* cũng như các loài nấm mốc đặc hữu *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* và *Paracoccidioides brasiliensis*.

Mối tương quan dược động học/dược lực học

Trong các nghiên cứu trên động vật, có mối tương quan giữa giá trị MIC và hiệu quả kháng nấm thực nghiệm do *Candida* spp. Trong các nghiên cứu lâm sàng, có mối quan hệ gần như

tuyến tính 1:1 giữa AUC và liều fluconazol. Ngoài ra còn có mối liên hệ trực tiếp mặc dù không hoàn toàn giữa AUC hoặc liều dùng và đáp ứng lâm sàng thành công đối với bệnh Candida miệng và ở mức độ thấp hơn đối với bệnh Candida huyết. Tương tự như vậy, ít có khả năng điều trị khỏi các bệnh nấm do các chủng có MIC với fluconazol cao hơn.

Cơ chế kháng thuốc

Candida spp. đã phát triển một số cơ chế kháng thuốc chống nấm nhóm azol. Các chủng nấm đã phát triển một hoặc nhiều cơ chế kháng thuốc này có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) cao với fluconazol, gây ảnh hưởng bất lợi đến hiệu quả trên *in vivo* và trên lâm sàng.

Ở những loài *Candida* thường nhạy cảm, cơ chế phát triển kháng thuốc thường gặp nhất liên quan đến các enzym đích của azol, chịu trách nhiệm cho quá trình sinh tổng hợp ergosterol. Kháng thuốc có thể do đột biến, tăng sản xuất enzym, cơ chế vận chuyển thuốc hoặc phát triển các con đường bù trừ.

Đã có báo cáo về bội nhiễm với các loài *Candida* khác ngoài *C. albicans*, mà vốn thường giảm nhạy cảm (*C. glabrata*) hoặc kháng fluconazol (ví dụ *C. krusei*, *C. auris*). Các trường hợp này có thể cần liệu pháp kháng nấm thay thế. Các cơ chế kháng thuốc chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn ở một số loài *Candida* kháng thuốc nội tại (*C. krusei*) hoặc mới xuất hiện (*C. auris*).

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các đặc tính dược động học của fluconazol là tương tự sau khi dùng đường tĩnh mạch hoặc đường uống.

Hấp thu

Sau khi uống, fluconazol được hấp thu tốt và nồng độ trong huyết tương (và sinh khả dụng toàn thân) đạt trên 90% so với nồng độ đạt được sau khi dùng đường tĩnh mạch. Sự hấp thu qua đường uống không bị ảnh hưởng khi dùng cùng thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái đói xuất hiện trong khoảng 0,5-1,5 giờ sau khi uống. Nồng độ trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều dùng. 90% nồng độ ở trạng thái ổn định đạt được vào ngày 4-5 trong phác đồ sử dụng đa liều ngày một lần. Sử dụng liều tấn công (vào ngày 1) gấp 2 lần liều thường dùng hàng ngày làm cho nồng độ trong huyết tương đạt xấp xỉ 90% nồng độ ở trạng thái ổn định vào ngày 2.

Phân bố

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

Fluconazol có khả năng thấm tốt vào tất cả các dịch của cơ thể đã được nghiên cứu. Nồng độ fluconazol trong nước bọt và đờm là tương đương với nồng độ trong huyết tương. Ở các bệnh

nhân bị viêm màng não do nấm, nồng độ fluconazol trong dịch não tủy đạt xấp xỉ 80% so với nồng độ tương ứng trong huyết tương.

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

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

Chuyển hóa

Fluconazol chỉ được chuyển hóa ở mức độ nhỏ. Trong một liều được gắn phóng xạ, chỉ có 11% được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng thay đổi. Fluconazol là một chất ức chế trung bình các isozyme CYP2C9 và CYP3A4. Fluconazol cũng là một chất ức chế mạnh isozyme CYP2C19.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương của fluconazol là khoảng 30 giờ. Fluconazol chủ yếu được bài tiết qua thận, với khoảng 80% liều dùng xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng không đổi. Độ thanh thải của fluconazol tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin. Không có bằng chứng cho thấy có các chất chuyển hoá của nó trong tuần hoàn.

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

Dược động học ở bệnh nhân suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 20 ml/phút), thời gian bán thải tăng từ 30 giờ lên 98 giờ. Do đó, việc giảm liều là cần thiết. Fluconazol được loại bỏ bằng thẩm phân máu và ở mức độ thấp hơn bằng thẩm phân phúc mạc. Sau 3 giờ thẩm phân máu, khoảng 50% fluconazol được loại ra khỏi máu.

Dược động học trong thời kỳ cho con bú

Một nghiên cứu dược động học ở 10 phụ nữ đang cho con bú mà đã ngừng cho con bú tạm thời hoặc lâu dài, đã đánh giá nồng độ fluconazol trong huyết tương và sữa mẹ trong 48 giờ sau một liều đơn fluconazol 150 mg. Fluconazol được tìm thấy trong sữa với nồng độ trung bình bằng khoảng 98% nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Nồng độ đỉnh trong sữa mẹ trung bình là 2,61 mg/L ở thời điểm 5,2 giờ sau khi dùng thuốc. Liều fluconazol hàng ngày của trẻ sơ sinh ước tính từ sữa mẹ (giả sử mức tiêu thụ sữa trung bình là 150 ml/kg/ngày) dựa

trên nồng độ đỉnh trung bình trong sữa là 0,39 mg/kg/ngày, bằng khoảng 40% liều khuyến cáo cho trẻ sơ sinh (< 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 trên 113 bệnh nhi từ 5 nghiên cứu; 2 nghiên cứu đơn liều, 2 nghiên cứu đa liều và 1 nghiên cứu ở trẻ sinh non. Dữ liệu từ một nghiên cứu không thể giải thích được do những thay đổi trong quá trình nghiên cứu bào chế. Dữ liệu bổ sung có thể được dùng từ một nghiên cứu.

Sau khi dùng 2-8 mg/kg fluconazol cho trẻ em trong độ tuổi từ 9 tháng đến 15 tuổi, AUC khoảng 38 mcg.h/ml được tìm thấy trên mỗi đơn vị liều 1 mg/kg. Thời gian bán thải trung bình của fluconazol trong huyết tương thay đổi từ 15 đến 18 giờ và thể tích phân bố là khoảng 880 ml/kg sau khi dùng đa liều. Thời gian bán thải thải trừ trong huyết tương của fluconazol kéo dài hơn khoảng 24 giờ đã được ghi nhận sau khi dùng liều đơn. Điều này có thể so sánh với thời gian bán thải của fluconazol trong huyết tương sau khi dùng liều đơn 3 mg/kg qua đường tĩnh mạch cho trẻ từ 11 ngày đến 11 tháng tuổi. Thể tích phân bố ở nhóm tuổi này là khoảng 950 ml/kg.

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

Dược động học ở người cao tuổi

Một nghiên cứu dược động học đã được thực hiện trên 22 người, từ 65 tuổi trở lên, uống một liều đơn 50 mg fluconazol. Trong số này có 10 bệnh nhân uống thêm thuốc lợi tiểu. C_{max} là 1,54 mcg/ml và đạt được sau khi uống 1,3 giờ. AUC trung bình là $76,4 \pm 20,3$ mcg.h/ml và thời gian bán thải trung bình là 46,2 giờ. Các giá trị thông số dược động học này cao hơn các giá trị tương tự trên tình nguyện viên nam khỏe mạnh. Sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu không làm thay đổi đáng kể AUC hoặc C_{max} của fluconazol. Hơn nữa, độ thanh thải creatinin (74 ml/phút), phần trăm của thuốc được tìm thấy dưới dạng không đổi trong nước tiểu (0-24

giờ, 22%) và độ thanh thải ước tính của fluconazol qua thận (0,124 ml/phút/kg) ở người cao tuổi thường thấp hơn so với những người tình nguyện trẻ tuổi. Do đó, sự thay đổi về dược động học của fluconazol ở người cao tuổi có thể do suy giảm chức năng thận ở nhóm tuổi này.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vi x 10 viên.

Hộp 6 vi x 10 viên.

Hộp 10 vi x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

16. HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRƯỜNG THỌ

Trụ sở chính: Số 93 Linh Lang, Phường Cống Vị, Quận Ba Đình, Thành phố Hà Nội, Việt Nam

Địa chỉ nhà máy: Chi nhánh Công ty Cổ phần Dược phẩm Trường Thọ - Lô M1, Đường N3, Khu Công nghiệp Hòa Xá, Phường Lộc Hòa, Thành phố Nam Định, Tỉnh Nam Định, Việt Nam