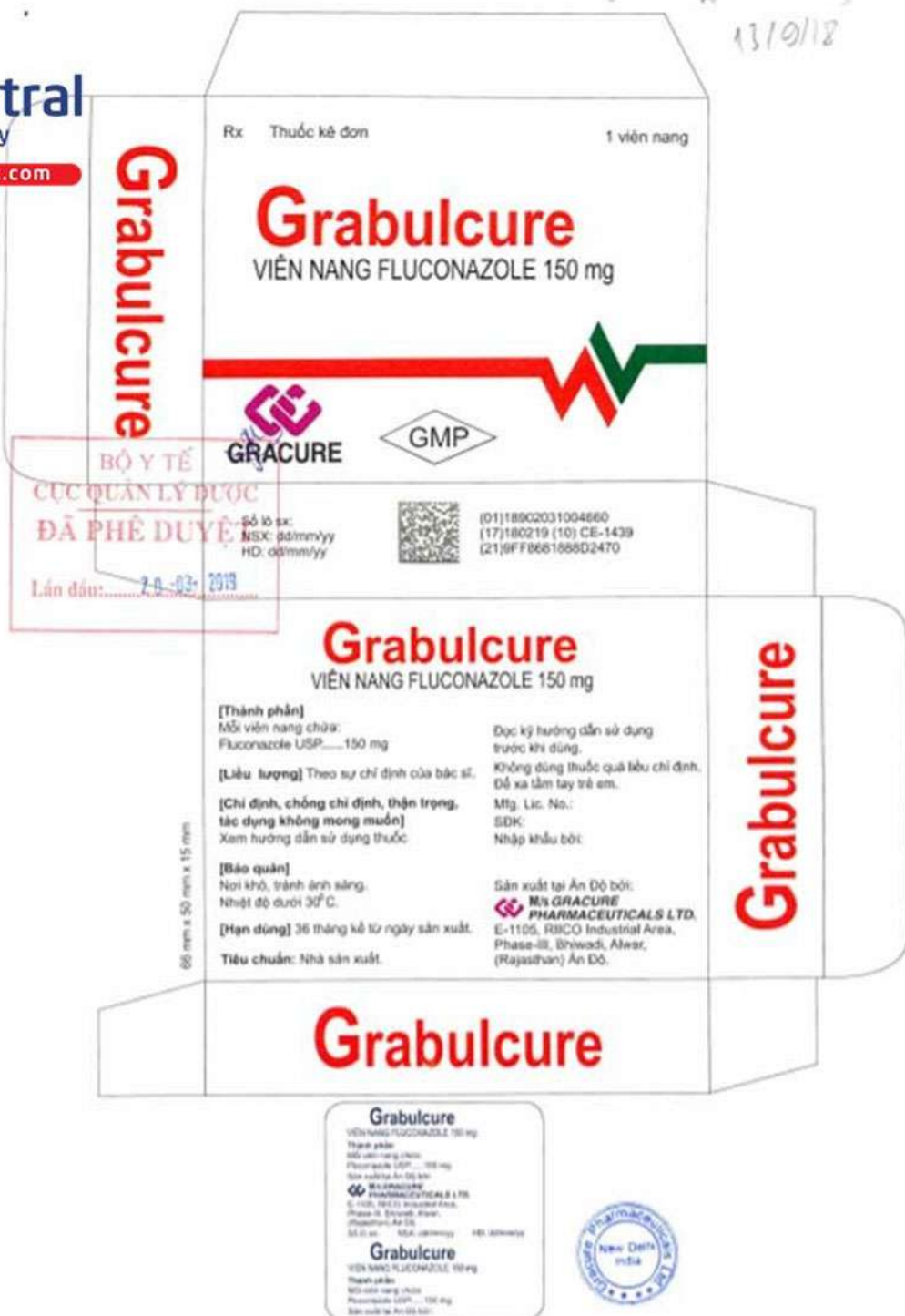




Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

GRABULCURE

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thành phần:

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất:

Fluconazole USP 150 mg

Thành phần tá dược: Lactose, dibasic calcium phosphate, talc, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, light blue/cream coloured size "1" empty hard gelatin shell vừa đủ 1 viên.

Dạng bào chế: Viên nang cứng.

Mô tả: Viên nang cứng màu xanh dương/kem, cỡ nang số 1 bên trong chứa bột màu trắng ngà.

Chỉ định:

Grabulcure được chỉ định điều trị ở người lớn trong những trường hợp sau:

- Viêm màng não do Cryptococcus
- Bệnh nấm Coccidioidomycosis
- Nhiễm 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 (kèm đau răng) nếu vệ sinh răng miệng hoặc điều trị tại chỗ không hết.
- Nhiễm Candida âm đạo cấp hoặc mạn tính, khi liệu pháp tại chỗ là không thích hợp.
- Viêm quy đầu do Candida khi liệu pháp tại chỗ không thích hợp.
- Các tổn thương da bao gồm sưng, nấm da thân, nấm da đùi, nốt sần và nhiễm nấm candida trên da khi điều trị toàn thân.
- Nấm nhô (ung thư nướu) khi các tác nhân khác không thích hợp.

Grabulcure được chỉ định dự phòng ở người lớn trong những trường hợp sau:

- Tái phát của viêm màng não do cryptococcus ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao.
- Nhiễm Candida miệng-hầu hoặc thực quản ở các bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ tái phát cao.
- Giảm tỷ lệ tái phát Candida âm đạo (4 đợt trở lên mỗi năm).
- Dự phòng nhiễm nấm candida ở bệnh nhân giảm bạch cầu kéo dài (như bệnh nhân có ung thư máu ác tính tiếp nhận hóa trị liệu hoặc bệnh nhân được ghép tế bào gốc).



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

Grabulcure được sử dụng để điều trị candida niêm mạc (miệng – hầu, thực quản), candida xâm lấn, viêm màng não do cryptococcus và dự phòng nhiễm candida ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Grabulcure có thể được sử dụng như là liệu pháp duy trì để ngăn ngừa tái phát viêm màng não do cryptococcal ở trẻ có nguy cơ cao tái phát

Cách dùng, liều dùng:

Liều hàng ngày của fluconazole cần dựa trên bản chất 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 đang hoạt động đã thuyên giảm. Điều trị không đủ thời gian có thể dẫn đến tái phát nhiễm nấm hoạt động.

Sử dụng ở người lớn:

Chỉ định		Liều lượng	Thời gian điều trị
Nhiễm nấm <i>Candida</i> sinh dục	- Nhiễm nấm <i>Candida</i> âm đạo - Viêm niệu đạo do <i>Candida</i>	150 mg	Liều duy nhất
	Điều trị và dự phòng nhiễm nấm <i>Candida</i> tái phát (4 đợt trở lên mỗi năm)	150 mg 1 lần mỗi tháng	Duy trì trong 6 tháng
Bệnh nấm da	- Nấm chân - Nấm thân - Nấm bẹn - Nhiễm <i>Candida</i> da	150 mg mỗi lần mỗi tuần	2-4 tuần, nhưng nấm chân có thể cần phải điều trị đến 6 tuần
	- Lang ben	300 mg mỗi lần mỗi tuần	1 – 3 tuần
	- Nấm móng	150 mg mỗi lần mỗi tuần	Cần tiếp tục điều trị cho đến khi móng bị nhiễm nấm được thay thế (móng mới chưa bị nhiễm phát triển thay). Sự phát triển lại của móng tay và móng chân thông thường phải cần tương ứng từ 3-6 tháng và từ 6-12 tháng. Tuy nhiên tốc độ phát triển có thể thay đổi rất nhiều tùy theo từng cá thể và theo tuổi. Đối với



			nhiễm nấm mạn tính trong thời gian dài, thì sau khi điều trị thành công, móng thỉnh thoảng vẫn còn bị biến dạng.
--	--	--	--

Sử dụng ở đối tượng đặc biệt:

Người lớn tuổi: Liều dùng nên được hiệu chỉnh dựa trên chức năng thận.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều ở phác đồ điều trị dùng liều duy nhất. Ở các bệnh nhân (gồm cả trẻ em) có chức năng thận suy giảm mà cần phải sử dụng phác đồ dùng đa liều fluconazole, liều tấn công khởi đầu là 150 mg-300 mg. Sau đó liều hàng ngày (tùy theo chỉ định) cần được căn cứ trên bảng sau đây:

Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	% liều khuyến cáo
> 50	100 %
≤ 50 (không thẩm tách máu)	50%
Thẩm tách máu đều đặn	100% sau mỗi lần thẩm tách máu

Bệnh nhân thẩm tách máu định kỳ cần dùng 100% liều khuyến cáo sau mỗi lần thẩm tách máu; vào những ngày không làm thẩm tách máu, bệnh nhân cần được kê liều giảm đi tùy theo độ thanh thải creatinin.

Suy gan: Dữ liệu hạn chế trên bệnh nhân suy gan, do đó nên thận trọng khi dùng fluconazole cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Trẻ em: Cũng như ở người lớn, thời gian điều trị dựa trên đáp ứng lâm sàng và bệnh học. Grabulcure dùng 1 liều duy nhất mỗi ngày.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với fluconazole, các chất có gốc azole hoặc bất kỳ tá dược nào trong thành phần của thuốc.

Không được dùng chung terfenadine ở bệnh nhân dùng fluconazole với liều 400 mg/ngày hoặc cao hơn dựa trên kết quả nghiên cứu tương tác giữa liều lặp lại.

Không được dùng chung các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa qua cytochrome P450 (CYP) 3A4 như cisapride, astemizole, pimozone, quinidine và erythromycin ở những bệnh nhân dùng fluconazole.

Cảnh cáo và thận trọng khi dùng thuốc:



TrungTamThuoc.com

Nấm da đầu: Fluconazole được nghiên cứu điều trị bệnh nấm da đầu ở trẻ em. Tuy nhiên tác dụng không tốt so với griseofulvin và tỷ lệ thành công ít hơn 20%. Vì vậy, Grabcure không nên sử dụng ở bệnh nhân viêm da đầu.

Nhiễm nấm Cryptococcosis: Bằng chứng về hiệu quả của fluconazole trong điều trị nhiễm cryptococcosis ở các vị trí khác (ví dụ: cryptococcosis phổi và da) rất hạn chế, cần có các khuyến cáo về liều lượng.

Nhiễm nấm tại địa phương: Các bằng chứng về hiệu quả của fluconazole trong điều trị các dạng khác của bệnh nấm đặc biệt như vẩy nến paracoccid, tăng bạch cầu lymphocutaneous và histoplasmosis còn hạn chế, không khuyến cáo liều lượng cụ thể.

Hệ thống thận: Grabcure nên dùng thận trọng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận.

Suy thượng thận: Ketoconazole được biết là gây ra suy thượng thận, và điều này mặc dù hiếm nhưng cũng có thể áp dụng cho fluconazole.

Hệ thống gan mật: Grabcure nên được dùng thận trọng với những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan. Fluconazole đã có liên quan tới một số hiếm các trường hợp gây 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 gây độc gan có liên quan đến fluconazole, 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 fluconazole thường là có khả năng hồi phục sau khi ngừng điều trị. Các bệnh nhân xuất hiện các xét nghiệm chức năng gan bất thường trong thời gian điều trị với fluconazole cần được theo dõi chặt chẽ để ngăn ngừa tổn thương gan trầm trọng thêm. Cần dừng ngay fluconazole nếu có dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng cho thấy có bệnh gan phát triển mà có thể là do fluconazole.

Hệ thống tim mạch: Cũng như các azole khác, đã có báo cáo về trường hợp choáng phản vệ nhưng hiếm gặp. Một số azole, kể cả fluconazole, có gây kéo dài đoạn QT trên điện tâm đồ. Báo cáo sau khi lưu hành cho thấy có rất hiếm trường hợp kéo dài đoạn QT và xoắn đỉnh (torsade de pointes) trên bệnh nhân sử dụng fluconazole. Những báo cáo này bao gồm trên cả những bệnh nhân quá ốm yếu mà có nhiều yếu tố nguy cơ lẫn lộn, như bệnh suy tim cấu trúc, các bất thường về điện giải và phối hợp với các thuốc khác mà có thể gây ra lẫn lộn về đánh giá tác dụng có hại. Vì vậy, cần thận trọng khi sử dụng fluconazole cho những bệnh nhân có các nguy cơ rối loạn nhịp tim như trên.

Không được dùng chung với sản phẩm thuốc khác kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa qua cytochrome P450 (CYP) 3A4.

Halofantrine: Halofantrine đã được chứng minh là kéo dài khoảng QTc ở liều điều trị và là một chất nền của CYP3A4. Không sử dụng đồng thời fluconazole và halofantrine.

Phản ứng da: Đã xuất hiện (hiếm gặp) các phản ứng da tróc vảy, như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc ở các bệnh nhân trong thời gian điều trị với fluconazole. Các bệnh nhân AIDS dễ bị phát triển các trường hợp phản ứng da trầm trọng đối với nhiều loại thuốc. Nếu xuất hiện ban da được cho là do fluconazole ở các bệnh nhân



+ **Terfenadine:** Các nghiên cứu về tương tác thuốc với terfenadine đã được thực hiện do sự xuất hiện của các rối loạn nhịp tim nghiêm trọng sau khi có hiện tượng kéo dài khoảng QT ở những bệnh nhân điều trị bằng các thuốc chống nấm nhóm azole kết hợp với terfenadine. Nghiên cứu với liều dùng fluconazole 200mg mỗi ngày không phát hiện thấy kéo dài khoảng

Một nghiên cứu khác với liều dùng hàng ngày của fluconazole là 400mg và 800mg mỗi ngày cho thấy fluconazole với các liều 400mg mỗi ngày hoặc nhiều hơn làm tăng đáng kể nồng độ terfenadine trong huyết tương khi chỉ định đồng thời fluconazole và terfenadine. Chống chỉ định dùng phối hợp fluconazole liều 400mg hoặc cao hơn với terfenadine. Cần kiểm soát chặt chẽ khi chỉ định phối hợp fluconazole ở liều thấp hơn 400mg mỗi ngày với terfenadine.

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

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

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

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

• **Không khuyến cáo khi sử dụng phối hợp với các thuốc sau đây:**

+ + **Halofantrin:** Fluconazol có thể làm tăng nồng độ halofantrin trong huyết tương do tác dụng ức chế CYP3A4. Việc sử dụng fluconazol và halofantrin đồng thời có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT) và hậu quả gây ngưng tim đột ngột. Cần tránh phối hợp này.

• **Thận trọng khi sử dụng đồng thời:**

+ **Amiodaron:** Dùng đồng thời fluconazol với amiodaron có thể làm tăng sự kéo dài khoảng QT. Cần thận trọng khi dùng fluconazol và amiodaron, đặc biệt là fluconazol liều cao (800 mg).

• **Chỉ định đồng thời fluconazole với các thuốc khác dưới đây cần thận trọng và điều chỉnh liều:**

* Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với fluconazole:



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

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

* Ảnh hưởng của fluconazole lên các thuốc khác: Fluconazole là chất ức chế mạnh các isoenzyme 2C9 và 2C19 của cytochrome P450 (CYP) và là chất ức chế trung bình CYP3A4. Ngoài những tương tác quan sát thấy và được đề cập bên dưới, có thấy nguy cơ tăng nồng độ các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4 khi chỉ định đồng thời với fluconazole. Vì vậy cần thận trọng khi dùng phối hợp các thuốc trên với fluconazole và bệnh nhân cần được kiểm soát chặt chẽ. Tác dụng ức chế enzyme của fluconazole kéo dài 4-5 ngày sau khi ngừng điều trị bằng fluconazole do fluconazole có thời gian bán thải dài.

+ **Alfentanil:** Một nghiên cứu cho thấy độ thanh thải và thể tích phân bố của alfentanil giảm cũng như $T_{1/2}$ của alfentanil kéo dài khi dùng phối hợp alfentanil với fluconazole. Cơ chế tác động có thể là do fluconazole ức chế CYP3A4. Có thể cần điều chỉnh liều dùng của alfentanil.

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

+ **Amphotericin B:** Chỉ định đồng thời fluconazole và amphotericin B cho chuột bị nhiễm khuẩn thông thường và bị ức chế miễn dịch cho thấy các kết quả sau: hiệu quả kháng nấm tăng nhẹ đối với *C. albicans* trong nhiễm khuẩn hệ thống, không có tương tác đối với nhiễm khuẩn nội sọ gây bởi *Cryptococcus neoformans*, đối kháng giữa fluconazole và Amphotericin B trong nhiễm khuẩn hệ thống 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:** Trong một nghiên cứu về tương tác, fluconazole làm tăng thời gian prothrombin (12%) sau khi sử dụng warfarin trên người tình nguyện nam khỏe mạnh. Các dữ liệu sau khi thuốc đưa ra thị trường cho thấy, cũng như với các thuốc chống nấm nhóm azole khác, các sự cố chảy máu (tím bầm, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hoá, đái ra máu và đi ngoài phân đen) đã được báo cáo kèm theo sự tăng thời gian prothrombin ở các bệnh nhân sử dụng fluconazole đồng thời với warfarin. Thời gian prothrombin ở các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc chống đông kiểu coumarin cần được theo dõi cẩn thận. Có thể cần điều chỉnh liều của warfarin.



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

+ **Các benzodiazepine (tác dụng ngắn)**: Sau khi dùng đồng thời đường uống midazoleam, fluconazole làm tăng đáng kể nồng độ midazoleam và gây ảnh hưởng trên tâm thần vận động.

Tác động này trên midazoleam tỏ ra mạnh mẽ hơn sau khi dùng fluconazole đường uống so với dùng đường tiêm tĩnh mạch. Nếu cần thiết phải điều trị đồng thời benzodiazepine ở các bệnh nhân đang điều trị bằng fluconazole, cần phải xem xét giảm liều benzodiazepine và các bệnh nhân cần được theo dõi thích hợp. Fluconazole làm tăng AUC của triazoleam (liều đơn) khoảng 50%, C_{max} 20-32% và $t_{1/2}$ 25-50% do ức chế chuyển hóa triazoleam. Có thể cần điều chỉnh liều dùng của triazoleam.

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

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

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

+ **Cyclosporin**: Fluconazole làm tăng đáng kể nồng độ và AUC của cyclosporin. Có thể dùng phối hợp cyclosporin với fluconazole bằng cách giảm liều dùng của cyclosporin tùy thuộc vào nồng độ của cyclosporin.

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

+ **Fentanyl**: Một trường hợp tử vong có thể do tương tác giữa fentanyl và fluconazole đã được báo cáo. Cơ quan chức năng cho biết bệnh nhân tử vong do trúng độc fentanyl. Hơn nữa, trong thử nghiệm giao thoa ngẫu nhiên trên 12 người tình nguyện khỏe mạnh, fluconazole làm chậm thải trừ của fentanyl đáng kể. Nồng độ của fentanyl tăng cao có thể dẫn tới ức chế hô hấp.

+ **Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase**: Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng khi chỉ định đồng thời fluconazole với các thuốc ức chế men khử HMG-CoA được chuyển hóa qua



và rifabutin. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân đang dùng rifabutin đồng thời với fluconazole.

Saquinavir: Fluconazole làm tăng diện tích dưới đường cong của saquinavir xấp xỉ 50%, tăng C_{max} xấp xỉ 55% và làm giảm độ thanh thải saquinavir xấp xỉ 50% do ức chế chuyển hóa gan của saquinavir bởi CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein. Điều chỉnh liều dùng của saquinavir có thể cần thiết.

+ Sirolimus: Fluconazole làm tăng nồng độ trong huyết tương của sirolimus, điều này được giả định do fluconazole ức chế chuyển hóa sirolimus qua CYP3A4 và P-glycoprotein. Có thể dùng phối hợp fluconazole với sirolimus khi điều chỉnh liều sirolimus phụ thuộc vào tỷ lệ tác dụng/ nồng độ của sirolimus.

+ Sulfonylurea: Fluconazole làm tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh của các sulfonylurea dùng đường uống (ví dụ: chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Khuyến cáo kiểm soát glucose huyết thường xuyên và giảm liều dùng của sulfonylurea một cách thích hợp khi chỉ định đồng thời fluconazole với các sulfonylurea.

+ Tacrolimus: Fluconazole có thể làm tăng nồng độ tacrolimus chỉ định đường uống trong huyết thanh gấp 5 lần do ức chế chuyển hóa tacrolimus qua CYP3A4 ở ruột. Không có thay đổi về dược động học có ý nghĩa nào được quan sát thấy khi chỉ định tacrolimus đường tĩnh mạch. Nồng độ tacrolimus tăng liên quan tới độc tính với thận. Giảm liều uống của tacrolimus phụ thuộc vào nồng độ tacrolimus.

+ Theophyllin: Trong một nghiên cứu có kiểm soát bằng giả được, sử dụng fluconazole liều 200mg trong 14 ngày làm giảm 18% tốc độ thanh thải trong huyết tương trung bình của theophyllin. Do đó những bệnh nhân mà đang được điều trị bằng theophyllin liều cao hoặc các bệnh nhân có nguy cơ cao ngộ độc theophyllin cần được theo dõi về các dấu hiệu của ngộ độc theophyllin trong khi điều trị bằng fluconazole, cần điều chỉnh phác đồ điều trị một cách thích hợp nếu xuất hiện các dấu hiệu nhiễm độc.

+ Tofacitinib: Mức phơi nhiễm với tofacitinib sẽ tăng lên khi dùng đồng thời tofacitinib với các loại thuốc gây ra cả tác dụng ức chế trung bình CYP3A4 và ức chế mạnh CYP2C19 (ví dụ như fluconazole). Có thể cần điều chỉnh liều lượng tofacitinib.

+ Alkaloid dừa cạn: Mặc dù chưa được nghiên cứu, fluconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các alkaloid dừa cạn (ví dụ như vincristin và vinblastin) và dẫn tới độc tính thần kinh. Điều này có thể giải thích do hoạt tính ức chế CYP3A4 của fluconazole.

+ Vitamin A: Dựa trên báo cáo của một nghiên cứu trên bệnh nhân được chỉ định đồng thời fluconazole với các đồng phân trans của acid retinoid (acid cấu tạo vitamin A), các tác dụng không mong muốn liên quan tới thần kinh trung ương đó là phát triển hình thành u não giả. Hiện tượng hình thành u não giả biến mất khi ngừng điều trị bằng fluconazole. Có thể dùng phối hợp fluconazole với vitamin A nhưng các tác động tới thần kinh trung ương liên quan tới các tác dụng không mong muốn cần được cân nhắc.



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

• Các nghiên cứu về tương tác đã cho thấy rằng khi dùng đồng thời fluconazole đường uống với thức ăn, cimetidine, các thuốc kháng acid hay sau khi xạ trị toàn thân trong trường hợp ghép tủy xương, không làm giảm đáng kể khả năng hấp thu của fluconazole.

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:

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất ($>1/10$) là đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa, tăng anilin aminotransferase, tăng aspartate.

Các tác dụng không mong muốn đã được quan sát và báo cáo trong quá trình điều trị bằng fluconazole với mức tần suất như sau: Rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100 - <1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000 - <1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000 - <1/1.000$); rất hiếm gặp ($<1/10.000$), không biết (không đánh giá được từ các số liệu sẵn có).

Phân loại hệ thống/cơ quan	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Thiếu máu	Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch			Sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Giảm cảm giác thèm ăn	Tăng cholesterol máu, tăng triglyceride máu, hạ kali huyết
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ, ngủ gà	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Cơ giật, chóng mặt, dị cảm, thay đổi vị giác	Run
Rối loạn thính lực và tai trong		Chóng mặt	
Rối loạn tim mạch			Hiện tượng xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn	Chướng khó tiêu, đầy hơi, khô miệng	
Rối loạn gan mật	Tăng enzyme thủy phân nhóm amino của alanine, tăng enzyme thủy phân	Ứ mật, vàng da, tăng bilirubin	Độc tính với gan, bao gồm hiếm các trường hợp tử vong, suy gan, hoại tử tế



Phát ban da và mô dưới da	nhóm amino của aspartate, tăng phosphatas huyết		bảo gan, viêm gan, tổn thương tế bào gan.
	Phát ban	Ngứa, mẩn ngứa, tăng tiết mồ hôi, phát ban do thuốc	Hội chứng Stevens-Johnson, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau cơ	
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc		Mệt mỏi, khó ở, suy nhược, sốt.	

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

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều: Nếu chuẩn đoán lâm sàng có biểu hiện quá liều thì phải đưa người bệnh đến bệnh viện và giám sát cẩn thận ít nhất 24 giờ, phải theo dõi các dấu hiệu lâm sàng, nồng độ kali huyết và làm các xét nghiệm về gan, thận.

Cách xử trí: Nếu có bằng chứng tổn thương gan hoặc thận, người bệnh phải nằm viện cho đến khi không còn nguy hiểm có thể xảy ra cho các bộ phận này. Trong 8 giờ đầu sau khi dùng thuốc nếu không có biểu hiện quá liều hoặc dấu hiệu hay triệu chứng lâm sàng khác không giải thích được thì có thể không cần giám sát tích cực nữa. Phải theo dõi tình trạng hô hấp, tuần hoàn cho đến khi người bệnh tỉnh táo, thở bình thường và mọi thứ ổn định. Trường hợp quá liều trầm trọng nên tiến hành thẩm phân máu.

Đặc tính dược lực học:

Fluconazole là thuốc đầu tiên của nhóm thuốc tổng hợp triazole chống nấm mới.

Fluconazole có tác dụng chống nấm do làm biến đổi màng tế bào, làm tăng tính thấm màng tế bào, làm thoát các yếu tố thiết yếu (ví dụ amino acid, kali) và làm giảm nhập các phân tử tiền chất (ví dụ purin và pyrimidin tiền chất của DNA). Fluconazole tác động bằng cách ức chế cytochrom P₄₅₀ 14- α -demethylase, ngăn chặn tổng hợp ergosterol là sterol chủ yếu ở màng tế bào nấm.

Fluconazole và các triazole chống nấm khác (như itraconazole) có ái lực mạnh với enzym P₄₅₀ của nấm và chỉ có ái lực yếu với enzym P₄₅₀ của động vật có vú (tuy nhiên cũng đủ để gây ra nhiều tương tác thuốc) và cũng là những thuốc ức chế đặc hiệu các hệ thống cytochrom P₄₅₀ của nấm hơn nhiều dẫn chất imidazole khác (như ketoconazole). Thuốc cũng không có tác dụng trên sự tổng hợp cholesterol trong dịch đồng thể mô gan của động vật có vú.

Phổ kháng nấm:



Fluconazole có tác dụng trên *Blascomyces dermatitidis*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium spp.* và *Trichophyton spp.*

In vitro, fluconazole không có tác dụng trên *Malassezia pachydermatis* và nói chung không có tác dụng trên *Aspergillus*, *Scopulariopsis* (bao gồm *S.acremonium* và *S.Brevicaulis*) thường kháng fluconazole.

Fluconazole không có tác dụng kháng khuẩn.

Kháng thuốc đã phát triển trong một vài chủng *Candida*. Các chủng *Candida albicans* kháng ketoconazole cũng kháng chéo với fluconazole.

Cơ chế đề kháng:

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

Đã có các báo cáo về việc nhiễm siêu vi đối với các loài *Candida* khác với *C. albicans* thường không nhạy cảm với fluconazole (ví dụ *Candida krusei*). Những trường hợp như vậy có thể cần phải được điều trị thay thế bằng thuốc kháng nấm khác.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Sau khi uống fluconazole được hấp thu tốt, nồng độ trong huyết tương (và sinh khả dụng hệ thống) đạt trên 90% so với nồng độ đạt được sau khi dùng đường tĩnh mạch. Hấp thu qua đường uống không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng cùng với thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định xuất hiện trong khoảng 0,5 đến 1,5 giờ sau khi uống với thời gian bán thải trong huyết tương xấp xỉ 30 giờ. Nồng độ trong huyết tương tỷ lệ với liều dùng. 90% nồng độ ở trạng thái hằng định trong huyết tương đạt được vào ngày thứ tư hoặc thứ năm trong phác đồ sử dụng đa liều ngày một lần. Sử dụng liều tấn công (ở ngày 1) gấp hai lần liều hàng ngày bình thường làm cho nồng độ trong huyết tương đạt được xấp xỉ 90% nồng độ ở trạng thái hằng định ở ngày thứ 2.

Phân bố:

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

Fluconazole có khả năng thâm tốt vào tất cả các dịch của cơ thể đã được nghiên cứu. Nồng độ của fluconazole ở trong nước bọt và đờm là tương đương với nồng độ của nó trong huyết tương. Ở các bệnh nhân bị viêm màng não do nấm, nồng độ của fluconazole trong não tủy đạt được xấp xỉ 80% so với nồng độ tương ứng của nó trong huyết tương. Nồng độ của fluconazole trên da cao, cao hơn nồng độ của nó trong huyết tương, đạt được ở lớp sừng, lớp biểu bì - chân bì và trong mô hồi. Fluconazole được tích tụ trong lớp sừng của da. Với liều 50 mg một lần hàng ngày, nồng độ của fluconazole sau 12 ngày là 73 µg/g và 7 ngày sau khi





Fluconazole có tác dụng trên *Blasomyces dermatitidis*, *Candida spp.*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Epidermophyton spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium spp.* và *Trichophyton spp.*

In vitro, fluconazole không có tác dụng trên *Malassezia pachydermatis* và nói chung không có tác dụng trên *Aspergillus*, *Scopulariopsis* (bao gồm *S.acremonium* và *S.Brevicaulis*) thường kháng fluconazole.

Fluconazole không có tác dụng kháng khuẩn.

Kháng thuốc đã phát triển trong một vài chủng *Candida*. Các chủng *Candida albicans* kháng ketoconazole cũng kháng chéo với fluconazole.

Cơ chế đề kháng:

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

Đã có các báo cáo về việc nhiễm siêu vi đối với các loài *Candida* khác với *C. albicans* thường không nhạy cảm với fluconazole (ví dụ *Candida krusei*). Những trường hợp như vậy có thể cần phải được điều trị thay thế bằng thuốc kháng nấm khác.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Sau khi uống fluconazole được hấp thu tốt, nồng độ trong huyết tương (và sinh khả dụng hệ thống) đạt trên 90% so với nồng độ đạt được sau khi dùng đường tĩnh mạch. Hấp thu qua đường uống không bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng cùng với thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định xuất hiện trong khoảng 0,5 đến 1,5 giờ sau khi uống với thời gian bán thải trong huyết tương xấp xỉ 30 giờ. Nồng độ trong huyết tương tỷ lệ với liều dùng. 90% nồng độ ở trạng thái ổn định trong huyết tương đạt được vào ngày thứ tư hoặc thứ năm trong phác đồ sử dụng đa liều ngày một lần. Sử dụng liều tấn công (ở ngày 1) gấp hai lần liều hàng ngày bình thường làm cho nồng độ trong huyết tương đạt được xấp xỉ 90% nồng độ ở trạng thái ổn định ở ngày thứ 2.

Phân bố:

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

Fluconazole có khả năng thấm tốt vào tất cả các dịch của cơ thể đã được nghiên cứu. Nồng độ của fluconazole ở trong nước bọt và dờm là tương đương với nồng độ của nó trong huyết tương. Ở các bệnh nhân bị viêm màng não do nấm, nồng độ của fluconazole trong não tủy đạt được xấp xỉ 80% so với nồng độ tương ứng của nó trong huyết tương. Nồng độ của fluconazole trên da cao, cao hơn nồng độ của nó trong huyết tương, đạt được ở lớp sừng, lớp biểu bì - chân bì và trong mô mỡ. Fluconazole được tích tụ trong lớp sừng của da. Với liều 50 mg một lần hàng ngày, nồng độ của fluconazole sau 12 ngày là 73 µg/g và 7 ngày sau khi





TrungTamThuoc.com

dùng điều trị nồng độ của fluconazole vẫn còn 5,8 $\mu\text{g/g}$. Với liều 150 mg dùng một lần hàng tuần, nồng độ fluconazole trong lớp sừng ở ngày thứ bảy là 23,4 $\mu\text{g/g}$ và 7 ngày sau khi sử dụng liều thứ hai nồng độ trong lớp sừng vẫn còn 7,1 $\mu\text{g/g}$. Nồng độ của fluconazole ở móng sau bốn tháng sử dụng với liều 150 mg dùng một lần hàng tuần là 4,05 $\mu\text{g/g}$ ở móng mạnh và 1,8 $\mu\text{g/g}$ ở móng bị bệnh; và fluconazole vẫn còn có thể tìm được ở các mẫu móng 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.

Chuyển hóa:

Fluconazole chỉ được chuyển hóa 1 phần nhỏ. Ở liều giải phóng, chỉ có 11% được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chuyển hóa. Fluconazole là chất ức chế chọn lọc các các isozyme CYP2C9 và CYP3A4. Fluconazole cũng là một chất ức chế isozyme CYP2C19.

Thải trừ:

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

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

Được động học ở người cao tuổi:

Tiến hành nghiên cứu được động học trên 22 người, tuổi ≥ 65 , uống một liều duy nhất 50 mg fluconazole. Trong số này có 10 bệnh nhân uống thêm thuốc lợi niệu. 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.giờ/ml và thời gian bán thải trung bình là 46,2 giờ. Những giá trị này về thông số được động học là cao hơn những giá trị của các thông số đó trên người tình nguyện nam khỏe mạnh. Phối hợp với thuốc lợi niệu không có ảnh hưởng rõ tới AUC hoặc C_{max} của fluconazole. Hơn nữa, độ thanh thải creatinin (74 ml/phút), phần trăm của thuốc (chưa chuyển hoá) tìm thấy ở nước tiểu (0-24 giờ, 22%) và độ thanh lọc của fluconazole qua thận (0,124 ml/phút/kg) ở người cao tuổi thường thấp hơn so với các thông số này ở những người tình nguyện trẻ tuổi. Do đó, thấy rằng sự thay đổi về được động học của fluconazole ở người cao tuổi có thể do suy giảm chức năng thận ở lứa tuổi này.

Được động học ở người trẻ em:

Dữ liệu được động học được đánh giá ở 113 bệnh nhi từ 5 nghiên cứu; 2 nghiên cứu liều đơn, 2 nghiên cứu đa liều, và nghiên cứu ở trẻ sinh non. Dữ liệu từ 1 nghiên cứu không thể giải thích được do sự thay đổi trong cách thức xây dựng thông qua nghiên cứu.

Sau khi dùng fluconazole 2-8 mg/kg cho trẻ từ 9 tháng đến 15 tuổi, mỗi đơn vị liều 1 mg/kg đã được phát hiện có AUC khoảng 38 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Thời gian bán hủy của fluconazole trong huyết tương trung bình dao động từ 15 - 18 giờ và hệ số phân bố khoảng 880 ml/kg sau khi dùng nhiều lần. Thời gian bán hủy của fluconazole trong huyết tương cao hơn khoảng 24





TrungTamThuoc.com

giờ sau khi dùng một liều duy nhất. Đây là kết hợp với thời gian bán thải của fluconazole trong huyết tương sau khi dùng 3 mg/kg i.v. Cho trẻ em từ 11 ngày - 11 tháng tuổi, hệ số phân bố trong nhóm tuổi này khoảng 950 ml / kg.

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

Được động học ở người suy thận:

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

Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ nhôm – nhựa × 1 viên nang cứng

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, tránh ánh sáng. Nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

Cơ sở sản xuất:

M/S GRACURE PHARMACEUTICALS LTD.

E-1105 RIICO Industrial Area, Phase III, Bhiwadi, Alwar, (Rajasthan), Ấn Độ.



TUO CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Văn Hạnh