



Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Tên thuốc: FLUCOVEIN

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đề xa tâm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ **những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.**

Thành phần, công thức thuốc:

Mỗi chai 100ml chứa:

Thành phần dược chất: Fluconazole 200mg

Thành phần tá dược: natri clorid, acid hydroclorid, nước cất pha tiêm

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm truyền

Dung dịch không màu, trong suốt.

Chỉ định:

Dùng để điều trị bệnh nhiễm nấm:

Người lớn:

- Viêm màng não do *Cryptococcus*
- Bệnh nấm sâu, nhiễm khuẩn xâm lấn do nấm *Candida*
- Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc bao gồm *Candida*: hầu miệng, thực quản, tiết niệu và da mạn tính
- *Candida* ở miệng thê teo mãn tính (loét miệng do răng giả) nếu quá trình vệ sinh răng miệng không phù hợp

Được chỉ định ở người lớn để phòng ngừa:

- Tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở bệnh nhân có nguy cơ cao
- Tái phát nhiễm nấm *Candida* niêm mạc hầu miệng, thực quản ở bệnh nhân đang nhiễm HIV, là các đối tượng có nguy cơ tái phát cao
- Phòng ngừa nhiễm nấm *Candida* ở bệnh nhân bị giảm bạch cầu kéo dài (như bệnh nhân bị bệnh máu ác tính đang hóa trị hoặc đang ghép tế bào gốc tạo máu đa năng)

Trẻ sơ sinh, trẻ em, thanh thiếu niên từ 0 đến 17 tuổi: điều trị nhiễm nấm *Candida* niêm mạc (hầu miệng, thực quản), nhiễm khuẩn xâm lấn do nấm *Candida*, viêm màng não do *Cryptococcus* và dự phòng nhiễm khuẩn nấm *Candida* ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Thuốc được sử dụng trong phác đồ duy trì để ngăn ngừa tình trạng tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở trẻ em có nguy cơ cao.

Phác đồ điều trị phải được bắt đầu trước khi có kết quả cấy nấm và các xét nghiệm lâm sàng khác; tuy nhiên, khi có kết quả rõ ràng, phác đồ điều trị cần được hiệu chỉnh cho phù hợp.

Liều dùng và cách dùng

Dung dịch được tiêm truyền. Khi chuyển từ đường tiêm sang đường uống và ngược lại, không cần hiệu chỉnh liều hàng ngày.

Người lớn:

-Viêm màng não do *Cryptococcus*: liều tấn công 400 mg/ngày 1, liều duy trì: 200-400 mg/mỗi ngày, thời gian điều trị 6-8 tuần. Nếu tình trạng có thể gây nguy hiểm, liều có thể tăng lên 800mg.

-Phòng ngừa tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở bệnh nhân có nguy cơ cao: 200mg/mỗi ngày. Chưa xác định rõ khoảng thời gian cần thiết để điều trị.

-Nhiễm nấm sâu: 200 – 400 mg. Thời gian điều trị từ 11-24 tháng hoặc dài hơn, tùy thuộc tình trạng bệnh nhân. Liều lên đến 800mg có thể được xem xét đối với một vài trường hợp nhiễm nấm nặng và đặc biệt liên quan đến bệnh viêm màng não.

-Nhiễm khuẩn xâm lấn do nấm *Candida*: liều tấn công 800 mg/ngày 1, liều duy trì: 400 mg/mỗi ngày, thời gian điều trị 2 tuần sau khi có kết quả cấy máu đầu tiên âm tính và các dấu hiệu, triệu chứng được xem là của tình trạng nhiễm nấm *Candida* trong máu.

-Nhiễm nấm *Candida* hầu miệng: liều tấn công 200-400 mg/ngày 1, liều duy trì: 100 – 200 mg/mỗi ngày, thời gian điều trị 7-21 ngày đến khi tình trạng nhiễm nấm *Candida* hầu miệng được thuyên giảm. Thời gian điều trị còn tùy thuộc vào khả năng miễn dịch của từng bệnh nhân.

-Nhiễm nấm *Candida* thực quản: liều tấn công 200-400 mg/ngày 1, liều duy trì: 100 – 200 mg/mỗi ngày, thời gian điều trị 14-30 ngày đến khi tình trạng nhiễm nấm *Candida* thực quản được thuyên giảm. Thời gian điều trị còn tùy thuộc vào khả năng miễn dịch của từng bệnh nhân.

-Nhiễm nấm *Candida* niệu: 200 – 400 mg/hàng ngày, thời gian điều trị 7-21 ngày. Thời gian điều trị còn tùy thuộc vào khả năng miễn dịch của từng bệnh nhân.

-Nhiễm nấm *Candida* da mạn tính: 50 – 100 mg/hàng ngày, thời gian điều trị 28 ngày. Thời gian điều trị tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân và đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân với mức độ nhiễm bệnh.

-*Candida* ở miệng thể teo mãn tính: 50 mg/hàng ngày, thời gian điều trị 14 ngày.

-Phòng ngừa tái phát nhiễm nấm *Candida* niêm mạc hầu miệng, thực quản ở bệnh nhân đang nhiễm HIV, là các đối tượng có nguy cơ tái phát cao: 100-200 mg/hàng ngày hoặc 200mg 3 lần một tuần. Thời gian sử dụng chưa được xác định.

-Phòng ngừa nhiễm nấm *Candia* ở bệnh nhân bị giảm bạch cầu kéo dài: 200 – 400mg. Phác đồ phải được sử dụng vài ngày trước khi tình trạng giảm bạch cầu được xác định và tiếp tục trong 7 ngày sau khi tình trạng giảm bạch cầu được hồi phục, số bạch cầu đạt được 1000 tế bào/mm³.

Người già: liều điều trị phụ thuộc vào chức năng thận(xem Bệnh nhân suy thận).

Bệnh nhân suy thận

Flucovein được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Không cần hiệu chỉnh liều khi sử dụng 1 liều duy nhất. Bệnh nhân (bao gồm trẻ em) suy giảm chức năng thận cần sử dụng các liều fluconazol lặp lại, liều khởi đầu khuyến cáo 50-400 mg. Sau liều khởi đầu, liều duy trì như sau:

- Độ thanh thải creatinin > 50 ml/phút: không cần hiệu chỉnh liều như khuyến cáo.

- Độ thanh thải creatinin ≤ 50 ml/phút (không thăm phân máu): giảm phân nửa liều khuyến cáo.

- Thăm phân máu: không cần hiệu chỉnh liều như khuyến cáo sau mỗi lần thăm phân. Đối với những ngày không thăm phân, hiệu chỉnh liều khuyến cáo theo độ thanh thải creatinin.

Bệnh nhân suy gan: dữ liệu lâm sàng chưa đầy đủ, do đó cần thận trọng khi sử dụng cho bệnh nhân suy gan.

Trẻ em: liều tối đa 400mg/hàng ngày, thời gian điều trị phụ thuộc vào đáp ứng bệnh nhân. Flucovein được sử dụng liều duy nhất hàng ngày. Trẻ em suy thận liều sử dụng dựa vào độ thanh thải creatinine như trên.

Trẻ từ 28 ngày tuổi đến 11 tuổi:

Chỉ định	Liều	Khuyến cáo
Nhiễm nấm Candida niêm mạc	Liều khởi đầu: 6mg/kg Liều duy trì: 3 mg/kg/hàng ngày	Liều khởi đầu sử dụng vào ngày đầu tiên để đạt được trạng thái ổn định nhanh hơn
Viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> , nhiễm nấm <i>Candida</i> xâm lấn	6-12 mg/kg/hàng ngày	Phụ thuộc mức độ nặng của bệnh
Phòng ngừa tái phát viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> ở trẻ em có nguy cơ cao	6 mg/kg/hàng ngày	Phụ thuộc mức độ nặng của bệnh
Dự phòng nhiễm nấm <i>Candida</i> ở trẻ em bị suy giảm miễn dịch	3-12 mg/kg/hàng ngày	Phụ thuộc cường độ và thời gian hồi phục số lượng bạch cầu

Trẻ từ 12 đến 17 tuổi: tùy thuộc vào cân nặng và sức khỏe của bệnh nhân, bác sĩ sẽ xác định liều lượng phù hợp nhất. Trẻ em thường thải trừ fluconazol cao hơn người lớn. Liều 100, 200 và 400 mg ở người lớn tương ứng với liều 3, 6 và 12 mg/kg ở trẻ em là đạt được hiệu quả điều trị.

Trẻ dưới 27 ngày tuổi:

- Dưới 14 ngày tuổi: liều tương tự trẻ từ 28 ngày tuổi đến 11 tuổi, nhưng tần suất sử dụng mỗi 72 giờ. Liều tối đa 12 mg/kg trong 72 giờ.

- Từ 14-27 ngày tuổi: liều tương tự trẻ từ 28 ngày tuổi đến 11 tuổi, tần suất sử dụng mỗi 48 giờ. Liều tối đa 12 mg/kg trong 48 giờ.

Hướng dẫn tiêm truyền: không vượt quá 10ml/phút. Mỗi chai 100ml có chứa 15 mmol NaCl, bệnh nhân nào cần hạn chế muối cần phải được xem xét.

Dung dịch tiêm truyền fluconzol tương hợp với các dung dịch sau:

- Dextrose 5% và 20%
- Dung dịch Ringer
- Dung dịch Hartmann
- Kali clorid trong dextrose
- Natri bicarbonate 4,2% và 5%
- Dung dịch aminosyn 3,5%
- Natri clorid 9 mg/ml (0,9%)
- Dung dịch thẩm phân (Dung dịch thẩm phân màng bụng 6,36%)

Dung dịch fluconazol có thể sử dụng chung trên đường ống tiêm truyền với các dung dịch trên.

Dù không xảy ra tương kỵ đặc biệt nào, nhưng việc phối trộn fluconazol với các thuốc khác không được khuyến cáo.

Dung dịch tiêm truyền fluconazol chỉ sử dụng một lần. Phần thuốc không sử dụng hết phải được loại bỏ.

Việc pha loãng phải tiến hành trong điều kiện vô khuẩn. Chỉ sử dụng dung dịch trong suốt và không có hạt tiêu phân thấy được bằng mắt thường.

Chống chỉ định:

Mẫn cảm với bất kì phần nào của thuốc.

Không sử dụng đồng thời với terfenadin khi sử dụng fluconazol liều lặp lại 400 mg/ngày hoặc cao hơn. Các thuốc sử dụng đồng thời chuyển hóa qua CYP3A4 gây kéo dài khoảng QT như cisapride, astemizole, pimozide, quinidine, amiodarone và erythromycin cũng được chống chỉ định.

Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc:

Dữ liệu cho thấy fluconazol không hiệu quả hơn griseofulvin trong điều trị nấm *tinea capitis* ở trẻ em. Tỷ lệ thành công nhỏ hơn 20%. Do đó, Flucovein được khuyến cáo không sử dụng điều trị nấm *tinea capitis*.

Cryptococcosis: dữ liệu về an toàn và hiệu quả khi sử dụng fluconazol trong điều trị nấm *cryptococcosis* phổi và nấm da vẫn còn hạn chế, do đó không khuyến cáo sử dụng.

Dữ liệu về an toàn và hiệu quả khi sử dụng fluconazol trong điều trị nấm sâu như *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* và *histoplasmosis* vẫn còn hạn chế, do đó không khuyến cáo sử dụng.

Bệnh nhân suy gan:

FLUCOVEIN hiếm khi gây độc trên gan bao gồm xác suất tử vong. Một vài trường hợp gây độc tính trên gan, nhưng được cho là không có liên quan đến liều sử dụng hàng ngày, thời gian điều trị, giới tính, tuổi. Độc tính trên gan được hồi phục khi ngừng sử dụng. Bệnh nhân bất thường chức năng gan, khi điều trị với fluconazol phải được theo dõi cẩn thận các tổn thương trên gan. Bệnh nhân có triệu chứng tiến triển tổn thương gan (suy nhược, chán ăn, nôn ói, vàng da), phải ngừng sử dụng fluconazol.

Tim mạch:

Thuốc nhóm azole, bao gồm fluconazol, có liên quan đến việc kéo dài khoảng QT. Trong suốt quá trình theo dõi hậu mãi, đã ghi nhận một vài trường hợp hiếm gặp. Mặc dù mối quan hệ giữa fluconazol và kéo dài khoảng QT chưa được xác nhận chính thức, nên thận trọng khi dùng fluconazol ở bệnh nhân có khả năng xuất hiện loạn nhịp tim như:

- Kéo dài thời gian QT-bẩm sinh hoặc có tiền sử đã được ghi nhận
- Bệnh cơ tim, đặc biệt suy tim
- Nhịp chậm xoang
- Loạn nhịp có biến chứng
- Rối loạn điện giải
- Chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc được biết có thể kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa qua cytochrome P450 (CYP) 3A4.

Rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ calci máu nên được điều trị trước khi bắt đầu điều trị fluconazol.

Halofantrine: được ghi nhận kéo dài khoảng QT ở liều điều trị và chuyển hóa qua CYP 3A4. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời fluconazol và halofantrine.

Phản ứng trên da: bệnh nhân hiếm khi xuất hiện các phản ứng trên da như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc. Bệnh nhân nhiễm AIDS thường có nguy cơ cao xuất hiện phản ứng có hại trên da. Nếu phát ban xuất hiện, được cho là do sử dụng fluconazol, cần ngừng sử dụng fluconazol. Nếu bệnh nhân bị nhiễm nấm toàn thân/xâm lấn xuất hiện phát ban, cần theo dõi chặt chẽ và cần ngừng fluconazol nếu hồng ban đa dạng hay bệnh da bong nước xuất hiện.

Suy tuyến thượng thận: ketoconazole được biết là gây ra suy tuyến thượng thận, và điều này cũng có thể xảy ra đối với fluconazol dù hiếm gặp. Suy tuyến thượng thận liên quan đến điều trị đồng thời với prednisone.

Cytochrome P450: fluconazol là chất ức chế mạnh cytochrome P450 (CYP) isoenzyme 2C9 và chất ức chế CYP3A4 trung bình. Bệnh nhân được điều trị đồng thời với fluconazol và các thuốc có chỉ định điều trị chuyên biệt (như warfarin và phenytoin) và được chuyển hóa qua CYP2C9, CYP2C19 và/hoặc CYP3A4 cần được theo dõi chặt chẽ.

Quá mẫn: các trường hợp phản ứng phản vệ đã được báo cáo với tần suất hiếm gặp.

Trẻ em: dữ liệu an toàn đối với trẻ em nhỏ hơn 16 tuổi vẫn còn hạn chế. Cần đánh giá nguy cơ và lợi ích nếu thật sự cần điều trị.

Viêm màng não do *cryptococcus*: có một số chỉ định cho thấy bệnh nhân được điều trị bằng fluconazol đối với viêm màng não do *cryptococcus*, đáp ứng về điều trị chậm hơn so với phác đồ amphotericin B kết hợp với flucytosin. Điều này nên được lưu ý khi lựa chọn điều trị cho bệnh nhân viêm màng não *cryptococcosis* nặng.

Terfenadine: bệnh nhân đồng thời điều trị fluconazol ở liều dưới 400 mg/ngày và terfenadine cần theo dõi chặt chẽ.

Thuốc chứa 0,154 mmol natri/ml. Cần thận trọng trên bệnh nhân cần kiểm soát lượng muối trong khẩu phần ăn.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú: không sử dụng cho phụ nữ có thai dù là liều khuyến cáo và trong ngắn hạn ngoại trừ lợi ích lớn hơn nguy cơ. Fluconazol qua được sữa mẹ, phụ nữ sử dụng fluconazol liều cao và lặp lại được khuyến cáo không cho con bú. Phụ nữ sử dụng 1 liều duy nhất \leq 200mg fluconazol có thể vẫn cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc: tác dụng không mong muốn như chóng mặt, co giật, mất thăng bằng xảy ra với tần suất ít gặp khi sử dụng thuốc. Do đó, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc

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

Cisapride (chuyển hóa qua CYP3A4): có nhiều báo cáo xảy ra các biến cố liên quan đến tim mạch bao gồm xoắn đỉnh ở bệnh nhân sử dụng fluconazol và cisapride. Nghiên cứu có đối chứng cho thấy sử dụng đồng thời fluconazol 200mg ngày 1 lần và cispride 20mg 4 lần 1 ngày làm tăng nồng độ cisapride trong huyết tương và kéo dài khoảng QT. Chống chỉ định sử dụng đồng thời.

Terfenadine (chuyển hóa qua CYP3A4): sử dụng liều fluconazol 200mg ngày 1 lần không cho thấy tương tác. Nhưng tăng liều lên 400mg và 800mg hàng ngày cho thấy liều fluconazol lớn hơn 400mg hàng ngày làm tăng nồng độ terfenadine khi sử dụng đồng thời. Liều fluconazol cao hơn hoặc bằng 400mg chống chỉ định sử dụng đồng thời với

terfenadine. Liều nhỏ hơn 400mg, khi sử dụng đồng thời với terfenadine phải được xem xét cẩn thận.

Astemizole: sử dụng đồng thời fluconazol với astemizole làm giảm độ thanh thải astemizol, làm tăng nồng độ astemizole dẫn đến kéo dài khoảng QT và gây xoắn đỉnh dù hiếm gặp. Chống chỉ định sử dụng đồng thời fluconazol và astemizole.

Pimozide: sử dụng đồng thời fluconazol và pimozide có thể ức chế chuyển hóa pimozide, làm tăng nồng độ pimozide dẫn đến kéo dài khoảng QT và dẫn đến xoắn đỉnh dù hiếm gặp. Chống chỉ định sử dụng đồng thời pimozide và fluconazol.

Quinidine: sử dụng đồng thời fluconazol và quinidine có thể ức chế chuyển hóa quinidine, làm tăng nồng độ quinidine dẫn đến kéo dài khoảng QT và dẫn đến xoắn đỉnh dù hiếm gặp. Chống chỉ định sử dụng đồng thời quinidine và fluconazol.

Erythromycin: sử dụng đồng thời fluconazol và erythromycin làm tăng khả năng xảy ra độc tính với tim mạch (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh). Chống chỉ định sử dụng đồng thời.

Halofantrine: sử dụng đồng thời fluconazol và halofantrine làm tăng khả năng xảy ra độc tính với tim mạch (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh) do ức chế CYP3A4 làm tăng nồng độ halofantrine. Tránh sử dụng đồng thời.

Cần thận trọng và hiệu chỉnh liều khi sử dụng đồng thời fluconazol và các thuốc sau:

Rifampicin: sử dụng đồng thời làm giảm 25% AUC và 20% thời gian bán thải của fluconazol. Khi sử dụng đồng thời, cần tăng liều fluconazol.

Hydrochlorothiazid: sử dụng đồng thời làm tăng nồng độ fluconazol 40%. Tuy nhiên không cần hiệu chỉnh liều fluconazol.

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với các thuốc sau:

Amiodarone: sử dụng đồng thời fluconazol và amiodarone có thể ức chế chuyển hóa amiodarone, làm tăng nồng độ amiodarone dẫn đến kéo dài khoảng QT và dẫn đến xoắn đỉnh dù hiếm gặp. Cần thận trọng khi sử dụng liều cao fluconazol (800mg).

Ảnh hưởng fluconazol lên các thuốc khác:

Amphotericin B: các nghiên cứu trên *in-vitro* và *in-vivo* đã tìm thấy sự đối kháng giữa các dẫn xuất của amphotericin B và dẫn xuất azol. Cơ chế tác động của imidazole là ức chế tổng hợp ergosterol trong màng tế bào nấm. Amphotericin B hoạt động bằng cách liên kết với sterol trong màng tế bào và thay đổi tính thấm của màng tế bào. Hiệu ứng lâm sàng của sự đối kháng này là cho đến nay chưa biết. Một hiệu ứng tương tự có thể xảy ra với phức hợp amphotericin B cholesteryl sulfate. Dùng đồng thời fluconazol và amphotericin B ở chuột bình thường và chuột bị ức chế miễn dịch cho thấy tác dụng kháng nấm tăng nhẹ khi điều trị nhiễm nấm toàn thân với *C.albicans*, không có tương tác trong nhiễm nấm màng não với *Cryptococcus neoformans*.

Amitriptyline: một số trường hợp đã được ghi nhận tăng cao nồng độ amitriptyline và có dấu hiệu của độc tính thuốc chống trầm cảm ba vòng khi amitriptyline được sử dụng kết hợp với fluconazol. Tiêm truyền đồng thời fluconazol và nortriptyline, chất chuyển hóa hoạt động của amitriptyline, đã được ghi nhận làm tăng nồng độ nortriptyline. Do nguy cơ ngộ độc amitriptyline, nên theo dõi nồng độ amitriptyline và điều chỉnh liều khi được chỉ định dùng đồng thời.

Thuốc kháng đông: trong dữ liệu hậu mãi, các biến cố chảy máu đã được báo cáo, làm tăng thời gian prothrombin lên 2 lần ở bệnh nhân sử dụng đồng thời fluconazol và warfarin do warfarin chuyển hóa qua CYP2C9. Bệnh nhân sử dụng coumarin đồng thời với fluconazol, phải theo dõi thời gian prothrombin cẩn thận. Cần hiệu chỉnh liều thuốc chống đông.

Nhóm thuốc benzodiazepines như midazolam, triazolam: sử dụng đồng thời fluconazol và midazolam (đường uống) dẫn đến tăng nồng độ thuốc midazolam và tăng hiệu quả thuốc. Dùng đồng thời fluconazol 200 mg and midazolam 7,5 mg đường uống làm tăng AUC

midazolam lên 3,7 lần và thời gian bán thải 2,2 lần. Fluconazol 200mg sử dụng hàng ngày kết hợp với triazolam 0,25 mg đường uống làm tăng AUC triazolam 4,4 lần và thời gian bán thải lên 2,3 lần, dẫn đến khả năng làm tăng hiệu quả của triazolam. Nếu thật sự cần thiết sử dụng, phải giảm liều benzodiazepine và phải giám sát bệnh nhân cẩn thận.

Carbamazepine: fluconazol ức chế sự chuyển hóa carbamazepine và làm tăng nồng độ carbamazepine khoảng 30%, dẫn đến nguy cơ ngộ độc carbamazepine. Hiệu chỉnh liều carbamazepine khi sử dụng đồng thời.

Thuốc chẹn kênh calci như nifedipine, isradipine, amlodipine, verapamil và felodipine được chuyển hóa qua CYP3A4. Fluconazol làm tăng nồng độ thuốc chẹn kênh calci. Khuyến cáo theo dõi tác dụng phụ cẩn thận trên bệnh nhân khi sử dụng đồng thời.

Celecoxib: sử dụng đồng thời liều fluconazol (200 mg hàng ngày) và celecoxib (200 mg) làm tăng C_{max} 68% và AUC 134% của celecoxib. Khuyến cáo giảm nửa liều celecoxib khi sử dụng phối hợp.

Cyclophosphamide: sử dụng đồng thời làm tăng bilirubin và creatinine. Chỉ sử dụng đồng thời khi đánh giá lợi ích sử dụng và nguy cơ do tăng bilirubin và creatinine.

Fentanyl: một trường hợp bị tử vong do ngộ độc fentanyl khi sử dụng đồng thời fluconazol và fentanyl. Dữ liệu lâm sàng trên người khỏe mạnh cho thấy fluconazol làm chậm đáng kể quá trình bài tiết fentanyl. Nồng độ fentanyl tích lũy tăng lên dẫn đến ức chế hô hấp. Bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận nguy cơ ức chế hô hấp của thuốc fentanyl. Khuyến cáo hiệu chỉnh liều fentanyl.

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

+ Ciclosporin: fluconazol làm tăng nồng độ và AUC của ciclosporin. Sử dụng đồng thời fluconazol 200 mg hàng ngày và ciclosporin (2.7 mg/kg/ngày) làm tăng AUC ciclosporin 1,8 lần. Khuyến cáo giảm liều ciclosporin khi sử dụng tùy thuộc vào nồng độ ciclosporin xác định được.

+ Everolimus: trên nghiên cứu *in vivo* hay *in vitro*, không cho thấy có sự tăng nồng độ everolimus dù everolimus chuyển hóa qua CYP3A4.

+ Sirolimus: fluconazol làm tăng nồng độ sirolimus do ức chế enzym CYP3A4 và P-glycoprotein. Khuyến cáo giảm liều sirolimus.

+ Tacrolimus: fluconazol làm tăng nồng độ tacrolimus 5 lần do ức chế enzym CYP3A4 trong ruột, gây độc thận. Khuyến cáo giảm liều tacrolimus.

Losartan: fluconazol ức chế chuyển hóa losartan thành chất có hoạt tính (E-31 74) có tác dụng đối kháng thụ thể angiotensine II. Khi cần sử dụng đồng thời phải theo dõi liên tục huyết áp bệnh nhân.

Methadone: fluconazol làm tăng nồng độ methadone. Khuyến cáo hiệu chỉnh liều methadone.

Thuốc NSAID: C_{max} và AUC của flurbiprofen tăng 23% and 81%, khi sử dụng đồng thời fluconazol và flurbiprofen alone. C_{max} và AUC của isomer [S-(+)-ibuprofen] tăng 15% and 82%, khi fluconazol sử dụng đồng thời với ibuprofen (400 mg). Fluconazol ức chế CYP2C9, là enzyme chuyển hóa các thuốc NSAID.

Phenytoin: Fluconazol ức chế chuyển hóa phenytoin. Khi sử dụng 200 mg fluconazol và 250 mg phenytoin đường tiêm, làm tăng AUC phenytoin by 75% và C_{min} khoảng 128%. Nồng độ phenytoin phải được theo dõi định kỳ để tránh ngộ độc phenytoin.

Rifabutin: Fluconazol làm tăng nồng độ rifabutin, tăng AUC của rifabutin 80%. There have been reports of uveitis in patients to whom fluconazol and rifabutin were coadministered. Khuyến cáo theo dõi độc tính rifabutin khi sử dụng đồng thời.

Saquinavir: fluconazol làm tăng AUC và C_{max} của saquinavir khoảng 50% và 55% do fluconazol ức chế CYP3A4 và P-glycoprotein. Tương tác giữa fluconazol và

saquinavir/ritonavir chưa được chứng minh lâm sàng. Hiệu chỉnh liều saquinavir khi cần thiết.

Sulfonylureas: fluconazol đã được chứng minh kéo dài thời gian bán thải thuốc đái tháo đường nhóm sulfonylureas (chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide). Theo dõi định kỳ nồng độ glucose trong máu và giảm liều thuốc nhóm sulfonylurea khi cần thiết.

Theophylline: trong nghiên cứu thuốc có đối chứng với giả dược, liều sử dụng fluconazol 200mg trong 14 ngày dẫn đến giảm 18% độ tốc độ thải trừ theophylline, Bệnh nhân đang sử dụng liều cao theophylline cần được theo dõi độc tính của theophylline khi sử dụng đồng thời. Cần hiệu chỉnh liều khi đã xảy ra độc tính.

Thuốc ức chế HMG-CoA-reductase (chuyển hóa qua CYP2C9- hoặc CYP3A4):

Nguy cơ của bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng khi fluconazol được dùng đồng thời với các chất ức chế HMG-CoA-reductase được chuyển hóa qua CYP3A4, ví dụ: atorvastatin và simvastatin, hoặc thông qua CYP2C9, chẳng hạn như fluvastatin. Đối với fluvastatin, sự gia tăng lên tới 200% đối với AUC do sự tương tác giữa fluvastatin và fluconazol. Một bệnh nhân sử dụng fluvastatin 80 mg mỗi ngày có thể tăng nồng độ fluvastatin đáng kể nếu được điều trị với liều cao fluconazol. Cần thận trọng khi điều trị đồng thời với thuốc ức chế HMG-CoA-reductase và fluconazol. Khi kết hợp có thể phải giảm liều của thuốc ức chế HMG-CoA reductase. Bệnh nhân nên được theo dõi liên quan đến các dấu hiệu của bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân và nồng độ creatine kinase (CK). Cần ngừng điều trị HMG-CoA nếu nồng độ CK cho thấy sự gia tăng rõ rệt hoặc nếu bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ.

Thuốc tránh thai đường uống (chuyển hóa qua CYP3A4): trong một nghiên cứu động học với thuốc tránh thai đường uống và 50 mg fluconazol hàng ngày, nồng độ nội tiết tố không bị ảnh hưởng. Với 200 mg fluconazol hàng ngày, AUC của ethinylestradiol tăng 40% và levonorgestrel tăng 24%. Trong một nghiên cứu fluconazol 300 mg mỗi ngày, AUCs của ethinyl estradiol và norethindrone đã tăng tương ứng 24% và 13%. Vì vậy, sử dụng nhiều liều fluconazol lặp lại ở những liều khuyến cáo không có khả năng ảnh hưởng đến hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống.

Vinca alkaloids: mặc dù không được nghiên cứu, fluconazol có thể làm tăng nồng độ vinca alkaloids trong huyết tương (ví dụ vincristine và vinblastine) và dẫn đến độc tính thần kinh, có thể do tác dụng ức chế CYP3A4.

Vitamin A: dựa trên một báo cáo trường hợp một bệnh nhân được điều trị phối hợp với acid trans-retinoid (một dạng acid của vitamin A) và fluconazol, các tác dụng không mong muốn liên quan đến thần kinh trung ương đã ghi nhận như tăng áp lực dịch não tủy trong não, và biến mất sau khi ngưng điều trị fluconazol. Sự kết hợp này có thể được sử dụng và biến cố liên quan đến thần kinh trung ương nên được lưu ý.

Trimetrexate: fluconazol có thể ức chế chuyển hóa của trimetrexat, dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương trimetrexat. Nếu phải sử dụng kết hợp, mức độ huyết thanh và độc tính của trimetrexate (ức chế tủy xương, rối loạn chức năng thận và gan, và loét dạ dày-ruột) phải được theo dõi chặt chẽ.

Nhóm xanthine, thuốc chống động kinh khác và isoniazid: các xét nghiệm theo dõi phải được tiến hành khi dùng fluconazol đồng thời với các thuốc nhóm xanthine, các loại thuốc chống động kinh khác và isoniazide.

Azithromycin: một nghiên cứu bắt chéo 3, nhãn mở, ngẫu nhiên trong 18 đối tượng khỏe mạnh đã đánh giá hiệu quả của liều uống 800 mg azithromycin đối với dược động học của liều duy nhất 800 mg fluconazol cũng như ảnh hưởng của fluconazol đối với dược động học của azithromycin. Không có tương tác dược động học đáng kể giữa fluconazol và azithromycin.

Voriconazole: (là chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4): sử dụng đồng thời voriconazole (400 mg Q12h /1 ngày, sau đó 200 mg Q12 giờ trong 2,5 ngày) và fluconazol đường uống (400 mg ngày 1, 200 mg Q24 giờ trong 4 ngày) trên 8 người nam khỏe mạnh, dữ liệu cho thấy tăng Cmax và AUC của voriconazole trung bình 57% (90% CI: 20%, 107%) and 79% (90% CI: 40%, 128%). Khuyến cáo theo dõi tác dụng phụ của voriconazole khi sử dụng đồng thời.

Zidovudine: fluconazol làm tăng Cmax và AUC của zidovudine khoảng 84% và 74%, giảm 45% độ thanh thải zidovudine đường uống. Thời gian bán thải zidovudine kéo dài khoảng 128%. Khuyến cáo theo dõi tác dụng phụ của zidovudine khi sử dụng đồng thời.

Tương kỵ của thuốc

Thuốc này không được trộn lẫn với các thuốc khác ngoại trừ các thuốc tương hợp đã được đề cập ở phần **Liều dùng và cách dùng**.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn: rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000 - < 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); rất hiếm ($< 1/10000$), không tính được tần suất.

Cơ quan bị ảnh hưởng	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp	Rất hiếm gặp	Không tính được tần suất
Máu và hệ tạo máu		Thiếu máu	Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu		
Hệ miễn dịch			Sốc phản vệ, ngứa	Phù mạch, phù mắt	Mê đay
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Giảm cảm giác ngon miệng	Tăng cholesterol, tăng triglyceride, giảm kali máu		
Rối loạn tâm thần		Lơ mơ, mất ngủ			
Rối loạn thần kinh trung ương	Nhức đầu	Cơ giật, dị cảm, chóng mặt, rối loạn vị giác	Run chi		
Rối loạn tiền đình và tai		Mất thăng bằng			
Rối loạn tim mạch			Xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT		

Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, nôn ói, tiêu chảy	Táo bón, đầy hơi, khô miệng			
Rối loạn gan mật	Tăng enzyme alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng alkaline phosphatase	Tắc mật, vàng da, tăng bilirubin	Suy gan, hoại tử tế bào gan, viêm gan, tổn thương gan		
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban	Mề đay, ngứa, đỏ mô hôi	Hoại tử biểu bì, hội chứng Stevens-Johnson, ban mụn mủ toàn thân cấp tính, viêm tróc da, sưng mắt, rụng tóc		
Rối loạn cơ xương		Đau cơ			
Rối loạn tổng quát		Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt			

Quá liều và cách xử trí:

Có vài báo cáo về trường hợp quá liều Flucovein và các rối loạn hành vi như ảo giác, hoang tưởng đã được ghi nhận.

Khi xảy ra quá liều, ưu tiên điều trị hỗ trợ và rửa dạ dày có thể có ích.

Fluconazol đào thải qua nước tiểu, sử dụng các biện pháp lợi tiểu để tăng tốc độ đào thải. Thẩm phân máu trong 3 giờ làm giảm nồng độ trong huyết tương xuống 50%.

Các đặc tính dược lý:

Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng nấm tác dụng toàn thân, dẫn chất triazole.

Mã ATC: J02AC01

Cơ chế tác động:

Fluconazol là thuốc kháng nấm nhóm triazole. Thuốc có tác dụng ức chế mạnh và có chọn lọc quá trình tổng hợp ergosterol nấm dẫn đến ức chế tổng hợp màng tế bào. Fluconazol có tính đặc hiệu cao đối với hệ enzym cytochrome P-450 của nấm.

Fluconazol liều 50mg mỗi ngày trong vòng 28 ngày đã được chứng minh là không ảnh hưởng đến nồng độ testosterone trong huyết tương ở nam giới hoặc nồng độ steroid ở phụ

nữ trong độ tuổi sinh đẻ. Fluconazol liều 200mg đến 400mg mỗi ngày không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với nồng độ steroid nội sinh do kích thích hormone vỏ thượng thận -ACTH ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Nghiên cứu tương tác với antipyrin cho thấy sử dụng liều đơn hoặc đa liều fluconazol 50mg không ảnh hưởng đến cơ chế tác động của thuốc.

Cơ chế đề kháng:

Tùy thuộc vào loài nấm men, cơ chế chính của việc đề kháng với fluconazol, có đặc tính chung với các thuốc kháng nấm nhóm azole khác, làm giảm sự tích tụ của thuốc trong tế bào bằng cách: (i) thay đổi thành phần acid amin của lanosterol 14 α -demethylase, (ii) tăng việc bơm thuốc ra ngoài màng tế bào, và (iii) thay đổi các đường sinh tổng hợp ergosterol. Đối với nấm *candida albicans*, ức chế con đường tổng hợp ergosterol do ức chế enzym sterol C5.6-desaturase được mã hóa bởi ERG3. Trong các loài đề kháng cao hơn, như *candida glabrata*, cơ chế chưa được chứng minh đầy đủ nhưng được cho là phát sinh từ việc điều chỉnh lên các gen CDR (CDR1, CDR2 và MMDR1), các gen chịu trách nhiệm cho việc bơm thuốc ra khỏi màng tế bào. Sự đề kháng với fluconazol thường gây đề kháng chéo với các thuốc kháng nấm azole khác. Nấm *cryptococcus neoformans*, nghiên cứu đã chứng minh rằng cơ chế đề kháng thuốc đều giống nhau đối với các nấm thuộc loài này và đều bị ảnh hưởng bởi việc phơi nhiễm trước với các thuốc kháng nấm nhóm azole.

Nhạy cảm với thuốc kháng nấm:

Nghiên cứu kháng nấm của fluconazol bao gồm các loài sau *candida albicans*, không phải *candida albicans*, loài *cryptococcus* và các nấm da khác.

Việc đề kháng sẽ thay đổi theo địa lý và theo thời gian. Do đó cần tham khảo thông tin từng khu vực, đặc biệt quan trọng khi điều trị nhiễm nấm nghiêm trọng.

Ngưỡng giá trị đối với chi nấm *Candida*:

Phân loại	MIC (microgram/ml)	Loài	Tài liệu tham khảo
Nhạy cảm (S)	≤ 8	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. lusitaniae</i> <i>C. kefyr</i> , <i>C. dubliniensis</i> <i>C. pelliculosa</i>	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000
Nhạy cảm phụ thuộc liều (S-DD)	16-32	<i>C. glabrata</i> (khoảng 17%) <i>C. guilliermondii</i> (khoảng 10%) <i>C. famata</i> (khoảng 12%) <i>C. tropicalis</i> (khoảng 4%)	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000
Đề kháng (R)	> 32	<i>C. krusei</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. inconspicua</i> , <i>C. norvegensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. zeylanoides</i>	Pfaller MA et al, 2006 Messer SA et al, 2006 Rex JH, 2000

Có các báo cáo về loài *candida albicans* kháng thuốc phát sinh ở bệnh nhân AIDS đã được điều trị lâu dài với fluconazol.

Cryptococcus neoformans chủ yếu nhạy cảm với fluconazol. Các loài có giá trị MIC lớn hơn 32 microgam trên mỗi ml được coi là kháng thuốc.

Nhiễm nấm do các chi *Aspergillus*, *Zygomycetes* bao gồm các chi *Mucor* và *Rhizopus*, *Microsporium* và *Trichophyton* không nên được điều trị bằng fluconazol vì fluconazol có ít hoặc không có hoạt tính chống lại các loại nấm này.

Dược động học

Hấp thu:

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

Fluconazol được hấp thu tốt sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối trên 90%. Hấp thu qua đường uống không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ huyết tương lúc đói tối đa đạt 0,5-1,5 giờ sau khi uống thuốc. 90% các giá trị dược động đạt trạng thái ổn định sau 4-5 ngày sau khi uống mỗi ngày một lần.

Nồng độ huyết tương tỷ lệ thuận với liều. Sau khi dùng 200 mg fluconazol, C_{max} khoảng 4,6 mg/l và nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định sau 15 ngày khoảng 10 mg/l. Sau khi dùng 400 mg fluconazol, C_{max} khoảng 9 mg/l và nồng độ trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau 15 ngày là khoảng 18 mg/l. Uống liều gấp đôi vào ngày 1 dẫn đến nồng độ trong huyết tương đạt khoảng 90% trạng thái ổn định vào ngày 2.

Phân bố:

Thể tích phân bố của fluconazol tương ứng với tổng lượng nước cơ thể. Thuốc liên kết với protein huyết tương thấp (11-12%).

Fluconazol phân bố rộng rãi trong dịch cơ thể. Nồng độ fluconazol trong nước bọt và trong đàm tương tự như nồng độ trong huyết tương. Ở những bệnh nhân viêm màng não do nấm, nồng độ fluconazol trong dịch não tủy khoảng 80% nồng độ trong huyết tương tương ứng.

Trong lớp sừng của da, lớp biểu bì và tuyến mồ hôi nồng độ fluconazol cao hơn so với nồng độ trong huyết thanh. Fluconazol tích tụ trong lớp sừng. Ví dụ, với liều 150 mg mỗi tuần một lần, nồng độ fluconazol trong lớp sừng sau hai liều là 23,3 microgam/g và 7 ngày sau khi kết thúc điều trị vẫn còn 7,1 microgam/g.

Chuyển hóa:

Fluconazol bị chuyển hóa ít. Chỉ 11% liều có đánh dấu phóng xạ được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa.

Thải trừ:

Đường bài tiết chính qua thận. Khoảng 80% liều bài tiết trong nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa. Độ thanh thải fluconazol tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin. Không có bằng chứng về các chất chuyển hóa trong tuần hoàn cơ thể.

Thời gian bán thải khoảng 30 giờ. Thời gian bán thải dài là cơ sở điều trị với liều duy nhất hàng ngày trong tất cả các chỉ định.

Trẻ em: trẻ em loại bỏ fluconazol nhanh hơn người lớn.

Ở trẻ em (sau giai đoạn sơ sinh) và thanh thiếu niên từ 5-15 tuổi, thời gian bán thải từ 15,2 - 17,6 giờ.

Trẻ sinh non có chu kỳ bán thải ngắn hơn (khoảng 70 giờ) và thể tích phân bố lớn (1,2-2,3 lít/kg) so với trẻ sinh đủ tháng. Trong tuần đầu tiên sau khi sinh và trong giai đoạn sơ sinh, độ thanh thải fluconazol tăng lên (và thời gian bán hủy của huyết tương giảm).

Dược động học của fluconazol chưa được nghiên cứu ở trẻ suy thận.

Người cao tuổi:

Nghiên cứu dược động học đã được tiến hành ở 22 đối tượng, 65 tuổi trở lên nhận được một liều đường uống duy nhất 50mg fluconazol. 10 trong số bệnh nhân này đồng thời nhận thuốc lợi tiểu. Cmax là 1,54µg/ml và xảy ra ở 1,3 giờ sau khi sử dụng. AUC trung bình là $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{ml}$ và thời gian bán thải trung bình là 46,2 giờ. Các giá trị dược động học này cao hơn các giá trị tương tự được ghi nhận ở tình nguyện viên nam thanh niên bình thường. Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu không thay đổi AUC hoặc Cmax. Ngoài ra, độ thanh thải creatinin (74ml/phút), phần trăm thuốc được tìm thấy dạng không thay đổi trong nước tiểu (0-24hr, 22%) và độ thanh thải qua thận (0,124ml/phút/kg) ở người già nói chung thấp hơn của các tình nguyện viên trẻ hơn. Do đó, sự thay đổi phân bố fluconazol ở người già dường như có liên quan đến chức năng thận suy giảm của nhóm này.

Suy thận:

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

Quy cách đóng gói: Hộp 1 chai 100ml

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30⁰C.

Hạn dùng: 3 năm kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất

Cơ sở sản xuất:

COOPER S.A. Pharmaceuticals

Địa chỉ: 64, Aristovoulou Str., 118 53 Athens – Greece.

Xuất xứ: Hy Lạp.

