BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 29/10/2018

Carton Specification
(A) Size = (LxWxH)
(B) COLOURS =
- PANTONE 193 C
- PANTONE 1777 C
- PANTONE 1765 C
- Pantone 485 C
- Pantone 123 C
- Pantone Process Black C

Carton should be top open and pasting lock.
Size : 74 (L) x 70 (W) x 56 (H) mm
Code No. :
Reason of artwork : New/Export (For registration)
Country : General

56 mm

Rx-Thuốc bán theo đơn

FLAZOLE-100
Fluconazole Capsules

Hộp 1 vỉ × 10 viên nang

Reg. No./ SĐK:
Batch No./ Số lô SX:
Mfg. date/ Ngày SX:
Exp. date/ HSD:

Mfg. Lic. No. : 10/UA/2004

Manufactured by/ Sản xuất bởi:
Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.
19,20,21, Sector-6A, I.I.E., SIDCUL, Ranipur,
Haridwar-249 403, Ấn Độ.

DNNK:

COMPOSITION :
Each hard gelatin capsule contains :
Fluconazole USP 100 mg

Dosage : As directed by the Physician.

Storage : Store below 30°C, protected from light & moisture.

Keep all medicines out of reach of children.

For ADMINISTRATION & CONTRAINDICATION see package insert

Read carefully the package insert before use.

Rx-Prescription drug

FLAZOLE-100
Fluconazole Capsules

1 × 10 capsules

THÀNH PHẦN: Mỗi viên nang cứng chứa:
Fluconazol USP 100 mg

Chỉ định, Liều dùng, Cách dùng, Chống chỉ định và các thông tin khác: Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng bên trong hộp.

Bảo quản: Ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và độ ẩm.

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

74 mm

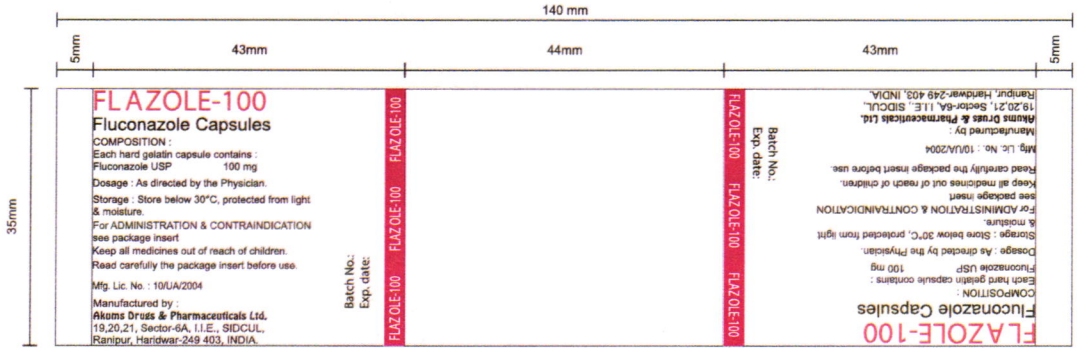
70 mm

No varnish/No laminated area for 2D barcode
Size : 70x20 mm

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

BS 1

25/101



FLAZOLE-100

Fluconazole Capsules

COMPOSITION :
Each hard gelatin capsule contains :
Fluconazole USP 100 mg

Dosage : As directed by the Physician.

Storage : Store below 30°C, protected from light & moisture.

For ADMINISTRATION & CONTRAINDICATION see package insert

Keep all medicines out of reach of children.

Read carefully the package insert before use.

Mfg. Lic. No. : 10/UA/2004

Manufactured by :
Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.
19,20,21, Sector-6A, I.I.E., SIDCUL,
Ranipur, Haridwar-249 403, INDIA.

Batch No.:
Exp. date:

FLAZOLE-100 FLAZOLE-100 FLAZOLE-100

PANTONE 193 C	Black

Foil specification	: BAF 0.025 mm
Foil size	: 140 mm in 2 Ups
Repeat size	: 35 mm
Print area	: 43 mm
No. of tracks	: 2 Ups
Strip size	: (66x53) mm
Colours	: 2 Colours
Code No.	:
Reason of artwork	: New/Export (For registration)
Country	: **General**

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. Tên thuốc: FLAZOLE 100

2. Thành phần cấu tạo của thuốc:

Mỗi viên nang cứng chứa:

Hoạt chất: Fluconazol 100 mg

Tá dược: Lactose 58,0 mg, cellulose vi tinh thể 56,0 mg, tinh bột ngô 63 mg, magnesi stearat 2,0 mg, silic keo khan 1,0 mg, vỏ nang cứng cỡ số 2 màu đỏ/trắng.

3. Dạng bào chế: Viên nang cứng

4. Các đặc tính dược lực học, dược động học:

Dược lực học:

Fluconazol là thuốc đầu tiên của nhóm thuốc tổng hợp triazol chống nấm mới. Fluconazol 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 (thí dụ amino acid, kali) và làm giảm nhập các phân tử tiền chất (thí dụ purin và pyrimidin tiền chất của DNA). Fluconazol tác động bằng cách ức chế cytochrom P45014 - alpha - demethylase, ngăn chặn tổng hợp ergosterol là sterol chủ yếu ở màng tế bào nấm. Fluconazol và các triazol chống nấm khác (như itraconazol) 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 cytochom P450 của nấm hơn nhiều dẫn chất imidazol khác (như ketoconazol). Thuốc cũng không có tác dụng trên sự tổng hợp cholesterol trong dịch đồng thể mô gan của động vật có vú. Fluconazol có tác dụng trên *Blastomyces dermatitidis, Candida spp., Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Epidermophyton spp., Histoplasma capsulatum, Microsporum spp.* và *Trichophyton spp.*. Fluconazol không có tác dụng kháng khuẩn. Kháng thuốc đã phát triển trong một vài chủng *Candida*. Các chủng *Candida albicans* kháng ketoconazol cũng kháng chéo với fluconazol.

Dược động học:

Fluconazol được hấp thu tốt qua đường uống và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Khả dụng sinh học theo đường uống bằng hoặc hơn 90% so với đường tiêm tĩnh mạch. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 1 - 2 giờ, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 5 - 7 ngày. Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Nồng độ trong sữa mẹ, dịch khớp, nước bọt, đờm, dịch âm đạo và dịch màng bụng tương tự nồng độ trong huyết tương. Nồng độ trong dịch não tủy đạt từ 50% đến 90% nồng độ trong huyết tương ngay cả khi màng não không bị viêm. Tỉ lệ gắn với protein khoảng 12%. Thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên thể với tỉ lệ 80% hoặc cao hơn. Nửa đời thải trừ khoảng 30 giờ, và tăng ở người bệnh suy thận. Thuốc cũng được loại bằng thẩm tách.

5. Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 10 viên

6. Chỉ định, liều dùng, cách dùng, chống chỉ định:

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

a. Chỉ định:

Fluconazol được chỉ định để điều trị các bệnh:

- Viêm màng não do *Cryptococcus*
- Nhiễm nấm ở phổi hoặc các mô khác
- *Candida* xâm lấn
- Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc bao gồm *Candida* miệng - họng, thực quản, đường niệu và *Candida* niêm mạc mạn tính.

Fluconazol được chỉ định điều trị dự phòng:

- Tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao
- Tái phát nấm *Candida* miệng họng và thực quản ở bệnh nhân nhiễm HIV những người có nguy cơ tái phát cao.
- Để giảm tỷ lệ mắc nấm *Candida* âm đạo tái phát (4 đợt hoặc nhiều hơn trong một năm).
- Dự phòng nhiễm *Candida* ở bệnh nhân bạch cầu trung tính kéo dài.

b. Liều dùng, cách dùng:

Chỉ định		Liều dùng	Thời gian điều trị
Viêm màng não do *Cryptococcus*	Điều trị viêm màng não do *Cryptococcus*	Liều khởi điểm: 400 mg vào ngày đầu. Liều tiếp theo: 200 mg đến 400 mg mỗi ngày	Dùng ít nhất trong 6 – 8 tuần. Nhiễm trùng đe dọa đến tính mạng thì 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 mỗi ngày	Không thời hạn với liều 200 mg mỗi ngày.
Nhiễm nấm ở phổi hoặc các mô khác		200 mg đến 400 mg	11 tháng đến 24 tháng hoặc lâu hơn tùy thuộc vào bệnh nhân. 800 mg mỗi ngày có thể được xem xét cho một số bệnh nhiễm trùng và đặc biệt là đối với bệnh màng não.
Candida xâm lấn		Liều khởi điểm: 800 mg vào ngày đầu. Liều tiếp theo: 400 mg mỗi ngày	Nói chung, thời gian khuyến cáo điều trị cho nhiễm trùng máu do *Candida* là 2 tuần sau khi kết quả cấy máu lần đầu tiên âm tính và giải

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd

			quyết các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm trùng máu do *Candida*.
Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc	*Candida* hầu họng	Liều khởi điểm: từ 200 đến 400 trang vào ngày đầu. Liều tiếp theo: 100 đến 200 mg mỗi ngày.	7-21 ngày (cho đến khi nấm *Candida* hầu họng thuyên giảm). Có thể được sử dụng trong thời gian dài ở những bệnh nhân có chức năng miễn dịch bị tổn hại nghiêm trọng.
	Candida thực quản	Liều khởi điểm: 200 – 400 mg vào ngày đầu. Liều tiếp theo: 100 đến 200 mg mỗi ngày.	14-30 ngày (cho đến khi nấm *Candida* thực quản thuyên giảm). Có thể được sử dụng trong thời gian dài ở những bệnh nhân có chức năng miễn dịch bị tổn hại nghiêm trọng.
	Nhiễm nấm *Candida* đường niệu	200 – 400 mg mỗi ngày.	7-21 ngày. Có thể được sử dụng trong thời gian dài ở những bệnh nhân có chức năng miễn dịch bị tổn thương nghiêm trọng.
Ngăn ngừa tái phát nấm *Candida* miệng họng và thực quản ở bệnh nhân nhiễm HIV những người có nguy cơ tái phát cao.	*Candida* hầu họng	100 mg đến 200 mg hàng ngày hoặc 200 mg 3 lần mỗi tuần.	Không thời hạn với bệnh nhân ức chế miễn dịch mạn tính.
	Candida thực quản	100 mg đến 200 mg mỗi ngày hoặc 200 mg 3 lần mỗi tuần.	Không thời hạn với bệnh nhân ức chế miễn dịch mạn tính.
Nấm da Dự phòng nhiễm *Candida* ở bệnh nhân bạch cầu trung tính kéo dài.	Nấm da đầu nhiều đốm	300 mg- 400 mg mỗi tuần một lần 200 mg đến 400 mg	Từ 1- 3 tuần Bắt đầu điều trị một vài ngày trước khi khởi phát dự kiến của bạch cầu trung tính và tiếp tục trong vòng 7 ngày sau khi hồi phục bệnh bạch cầu trung tính sau khi số lượng bạch cầu tăng lên trên 1000 tế bào mỗi mm^3.

Những nhóm bệnh nhân đặc biệt

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều trong liệu pháp đơn liều. Ở những bệnh nhân (bao gồm cả bệnh nhi) có chức năng thận suy giảm, những người dùng fluconazol đa liều, nên dùng liều khởi đầu 50 mg đến 400 mg, dựa vào liều lượng khuyến cáo hàng ngày cho các chỉ dẫn. Sau khi dùng liều khởi đầu này, liều hàng ngày (theo chỉ định) phải dựa trên các bảng dưới đây:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Tỷ lệ % liều khuyên dùng
> 50	100%
< 50	50%
Người bệnh thẩm tách máu.	100 sau mỗi lần thẩm tách

Bệnh nhân thẩm tách máu thường xuyên sẽ nhận được 100% liều khuyến cáo sau mỗi lần lọc máu; vào những ngày không thẩm tách máu, bệnh nhân nên giảm liều theo độ thanh thải creatinin của họ.

Suy gan

Dữ liệu còn hạn chế ở những bệnh nhân bị suy gan, do đó fluconazol nên được dùng thận trọng cho những bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Bệnh nhi

Một liều tối đa 400 mg hàng ngày không nên vượt quá ở trẻ em.

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 mỗi ngày	Liều khởi đầu có thể được sử dụng vào ngày đầu tiên để nhanh chóng đạt được mức độ trạng thái ổn định hơn.
- *Candida* xâm lấn - Viêm màng não do *Cryptococcus*	Liều: 6 mg/kg mỗi ngày	Phụ thuộc mức độ nghiêm trọng của bệnh.
Liệu pháp duy trì ngăn ngừa việc tái phát viêm màng não ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao.	Liều: 6 mg/kg mỗi ngày	Phụ thuộc mức độ nghiêm trọng của bệnh.
Dự phòng nhiễm *Candida* ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.	Liều: 3 đến 12 mg/kg mỗi ngày.	Tùy thuộc vào mức độ và thời gian của bệnh bạch cầu trung tính gây ra (xem liều lượng người lớn)

Aptuna Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên trẻ em bị suy giảm chức năng thận.

Trẻ vị thành niên (12-17 tuổi):

Tùy thuộc vào sự phát triển cân nặng và tuổi dậy thì, người kê đơn sẽ cần phải đánh giá xem liều lượng (người lớn hoặc trẻ em) là thích hợp nhất. Dữ liệu lâm sàng cho thấy rằng trẻ em có độ thanh thải fluconazol cao hơn so với quan sát ở người lớn. Liều 100, 200 và 400 mg ở người lớn tương ứng với liều 3, 6 và 12 mg/kg ở trẻ em để có được một hệ thống so sánh tiếp xúc.

Cách dùng

Viên nang cứng nên được nuốt cả viên và không kèm thức ăn.

c. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với hoạt chất, các chất azol liên quan hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời terfenadin ở những bệnh nhân dùng fluconazol đa liều 400 mg mỗi ngày hoặc cao hơn dựa trên kết quả của một nghiên cứu tương tác nhiều liều. Chống chỉ định dùng fluconazol đồng thời với các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT và các thuốc được chuyển hóa qua cytochrom P450 (CYP) 3A4 như cisaprid, asternizol, pimozid, quinidin và erythromycin.

7. Thận trọng khi dùng thuốc:

Bệnh nhân suy thận:

Fluconazol bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Không cần thiết điều chỉnh liều đơn fluconazol cho nhóm đối tượng này.

Bệnh nhân suy gan:

Cần thận trọng khi dùng fluconazol cho bệnh nhân suy gan. Fluconazol có liên quan đến các phải ứng ngộ độc gan nghiêm trọng, hiếm gặp, bao gồm tử vong, chủ yếu xảy ra ở các bệnh nhân có tình trạng sức khỏe nghiêm trọng. Trong các trường hợp nhiễm độc gan do fluconazol, không thấy mối liên hệ rõ ràng với tổng liều hàng ngày, thời gian điều trị, giới tính hay độ tuổi của bệnh nhân. Nhiễm độc gan do fluconazol là có hồi phục khi ngưng điều trị.

Bệnh nhân phát hiện các xét nghiệm chức năng gan bất thường trong quá trình dùng fluconazol cần được giám sát chặt chẽ để phát hiện tổn thương gan nghiêm trọng hơn.

Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng ảnh hưởng đến gan nghiêm trọng có thể xảy ra (suy nhược cơ thể, chán ăn, buồn nôn, nôn mửa, vàng da). Bệnh nhân cần ngưng điều trị fluconazol ngay lập tức và tư vấn bác sĩ.

Phản ứng độc trên da:

Bệnh nhân điều trị fluconazol hiếm khi xuất hiện các phản ứng tróc da như hội chứng Stevens-Johson và hoại tử thượng bì nhiễm độc. Bệnh nhân nhiễm AIDS có nhiều khả năng xảy ra các phản ứng trên da với nhiều loại thuốc. Nếu bệnh nhân điều trị nhiễm trùng nấm xuất hiện phát ban và được cho là do fluconazol thì nên ngưng dùng thuốc. Trường hợp bệnh nhân điều trị nhiễm trùng nấm xâm lấn/toàn thân có xuất hiện phát ban, cần giám sát chặt chẽ và ngưng

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

dùng fluconazol nếu có tổn thương bọng nước hoặc hồng ban nhiều dạng.

Ảnh hưởng lên tim mạch:

Một số alzol, bao gồm fluconazol có liên quan đến việc kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Trong giám sát sau lưu hành fluconazol, đã có báo cáo rất hiếm gặp của việc kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh. Những báo cáo này bao gồm những bệnh nhân bệnh nặng, có nhiều yếu tố nguy cơ gây nhiễu như bệnh tim cấu trúc, bất thường điện giải và việc dùng phối hợp với các thuốc khác.

Cần thận trọng khi dùng fluconazol cho bệnh nhân có nguy cơ nhồi máu cơ tim. Không được dùng chung với các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa qua CYP 450.

Thận trọng khi dùng với Terfenadin, Halofantrine:

Xem mục Tương tác thuốc.

Phản ứng quá mẫn:

Đã có báo cáo hiếm gặp phản ứng phản vệ.

Cytochrome P450

Fluconazol là một chất ức chế CYP2C9 mạnh và một chất ức chế CYP3A4 vừa phải. Fluconazole cũng chất ức chế CYP2C19. Cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân điều trị đồng thời fluconazol với các thuốc được chuyển hóa qua CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4.

Thận trọng với tá dược lactose:

Thuốc có chứa tá dược lactose và không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu máu lactase LAPP hoặc bất cân bằng glucose-galactose.

Thời kỳ mang thai

Đến nay còn chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát chặt chẽ về việc dùng fluconazol cho người mang thai. Nhưng cũng đã có thông báo về dị dạng bẩm sinh tại nhiều bộ phận ở trẻ có mẹ dùng fluconazol liều cao (400 - 800 mg mỗi ngày) để điều trị nấm do *Coccidioides immitis* trong 3 tháng đầu thai kỳ. Liên quan giữa dùng fluconazol và các tác dụng này còn chưa rõ. Do đó chỉ nên dùng fluconazol cho người mang thai khi ích lợi điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Fluconazol tiết vào sữa ở nồng độ tương tự như trong huyết tương, do đó người đang cho con bú không nên dùng thuốc này.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu được thực hiện về những tác động của fluconazol trên khả năng lái xe hay vận hành máy móc. Bệnh nhân nên được cảnh báo về khả năng chóng mặt hay co giật khi dùng fluconazol và nên được khuyên không nên lái xe hay vận hành máy móc nếu có các triệu chứng này xảy ra.

8. Tương tác thuốc

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd

Rifabutin và rifampicin: Dùng đồng thời fluconazol (200 mg/ngày) và rifabutin (300 mg/ngày) cho người bệnh nhiễm HIV sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương và diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) của rifabutin và chất chuyển hóa chính. Tác dụng này có thể do ức chế enzym cytochrom P450 cần thiết cho chuyển hóa rifabutin. Dùng đồng thời fluconazol và rifampicin có thể ảnh hưởng đến dược động học của cả 2 thuốc. Dùng một liều đơn 200 mg fluconazol ở người lớn khỏe mạnh đang dùng rifampicin (600 mg/ngày) sẽ làm giảm gần 25% AUC và 20% nửa đời fluconazol trong huyết tương. Tầm quan trọng lâm sàng của tương tác dược động học giữa fluconazol và rifampicin còn chưa được sáng tỏ, tuy nhiên người ta cho rằng tương tác này có thể góp phần làm tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* trong một số ít người bệnh dùng fluconazol đồng thời với rifampicin. Cũng có một vài bằng chứng cho thấy dùng đồng thời fluconazol và rifampicin sẽ làm tăng nồng độ rifampicin trong huyết tương so với khi dùng rifampicin đơn độc.

Zidovudin: Dùng đồng thời với zidovudin, fluconazol gây trở ngại chuyển hóa và thanh thải của zidovudin. Fluconazol có thể làm tăng AUC (74%), nồng độ đỉnh huyết tương (84%) và nửa đời thải trừ cuối (128%) của zidovudin ở người bệnh nhiễm HIV.

Chất chống đông máu nhóm coumarin: Do thời gian prothrombin tăng khi người bệnh dùng fluconazol đồng thời với thuốc chống đông nhóm coumarin (như warfarin), nên thời gian prothrombin phải được theo dõi cẩn thận khi dùng đồng thời hai thuốc này.

Ciclosporin: Dùng đồng thời fluconazol và ciclosporin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương, đặc biệt ở người ghép thận. Cần theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin trong huyết tương ở người bệnh đang cùng điều trị bằng fluconazol và liều dùng ciclosporin phải điều chỉnh cho thích hợp.

Astemizol: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ astemizol trong huyết tương gây ra các tai biến tim mạch nguy hiểm (như loạn nhịp, ngừng tim, đánh trống ngực, ngất và tử vong) khi dùng thuốc đồng thời với astemizol.

Cisaprid: Dùng đồng thời fluconazol và cisaprid có thể làm tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương. Chống chỉ định dùng phối hợp do có thể gây kéo dài khoảng QT.

Phenytoin: Dùng đồng thời fluconazol và phenytoin sẽ gây tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương (128%) và tăng AUC (75%) của phenytoin dẫn đến ngộ độc phenytoin, còn dược động học của fluconazol không bị ảnh hưởng. Phải hết sức thận trọng khi dùng đồng thời phenytoin và fluconazol.

Các thuốc chống đái tháo đường sulfonylurê: Dùng fluconazol ở người bệnh đang điều trị bằng tolbutamid, glyburid hoặc glipizid sẽ gây tăng nồng độ trong huyết tương và giảm chuyển hóa các thuốc chống đái tháo đường.

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

Nếu dùng đồng thời fluconazol với tolbutamid, glyburid, glipizid hoặc bất cứ một thuốc uống chống đái tháo đường loại sulfonylurea nào khác, phải theo dõi cẩn thận nồng độ glucose trong máu và phải điều chỉnh liều dùng của thuốc điều trị đái tháo đường khi cần.

Theophylin: Fluconazol làm tăng nồng độ theophylin trong huyết thanh xấp xỉ 13% và dẫn đến ngộ độc. Do đó phải theo dõi nồng độ theophylin và dùng hết sức thận trọng để tránh liều gây độc của theophylin.

Alfentanil: Khi dùng đồng thời fluconazole (400 mg) và alfentanil tĩnh mạch (20 µg / kg) ở những tình nguyện viên khỏe mạnh cho thấy độ thanh thải và thể tích phân bố của alfentanil giảm cũng như $t_{1/2}$ kéo dài. Cơ chế tác động có thể do fluconazol ức chế CYP3A4. Cần điều chỉnh liều của alfentanil.

Amitriptylin: Fluconazol làm tăng tác dụng của amitriptyline hoặc S-amitriptyline có thể được vào thời điểm bắt đầu dùng kết hợp amitriptylin với fluconazole và một tuần sau đó. Có thể cần điều chỉnh liều amitriptylin.

Amphotericin B: Dùng fluconazole và amphotericin B ở chuột nhắt bị nhiễm khuẩn thông thường và chuột nhắt bị ức chế miễn dịch có kết quả như sau: hiệu quả kháng nấm tăng nhẹ với *C. albicans* trong nhiễm trùng hệ thống, không có sự tương tác với nhiễm khuẩn nội sọ gây ra bởi Cryptococcus neoformans và sự đối kháng của hai thuốc trong nhiễm khuẩn hệ thống với *Aspergillus fumigatus*. Ý nghĩa lâm sàng của kết quả này chưa được biết đến.

Các benzodiazepin (tác dụng ngắn): Sau khi dùng đồng thời đường uống midazolam, fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ midazolam và gây ảnh hưởng trên tâm thần vận động. Tác động này trên midazolam tỏ ra mạnh mẽ hơn sau khi dùng fluconazol đường uống so với dùng đường tiêm tĩnh mạch. Nếu cần thiết phải điều trị đồng thời benzodiazepin ở các bệnh nhân đang điều trị bằng fluconazol, cần phải xem xét giảm liều benzodiazepin và các bệnh nhân cần được theo dõi thích hợp.

Fluconazol làm tăng AUC của triazolam (liều đơn) khoảng 50%, C_{max} 20-32% và $t_{½}$ 25-50% do ức chế chuyển hóa triazolam. Có thể cần điều chỉnh liều dùng của triazolam.

Carbamazepin: Fluconazol ức chế chuyển hóa carbamazepin và làm tăng nồng độ carbamazepin trong huyết thanh 30%. Có nguy cơ gây tăng độc tính carbamazepin. Điều chỉnh liều carbamazepin có thể cần thiết phụ thuộc vào tỷ lệ nồng độ đo được.

Thuốc chẹn kênh calci: một số thuốc chẹn kênh calci (nifedipin, isradipin, amlodipin) được chuyển hóa bởi CYP3A4. Fluconazol có thể làm tăng nồng độ các thuốc chẹn kênh calci trong huyết thanh. Khuyến cáo thường xuyên kiểm tra các tác dụng có hại.

Celecoxib: Khi điều trị đồng thời fluconazol (200 mg/ngày) và celecoxib (300 mg), C_{max} của celecoxib tăng 68% và AUC tăng 134%. Giảm nửa liều celecoxib có thể cần thiết khi dùng phối hợp với fluconazol.

NSAID: C_{max} của flurbiprofen tăng 23% và AUC của flurbiprofen tăng 81% khi dùng đồng thời flurbiprofen với fluconazol so với khi dùng đơn độc flurbiprofen. Tương tự, C_{max} của chất

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

đồng phân có hoạt tính dược lý [S-(+)-ibuprofen] tăng 15% và AUC của chất đồng phân có hoạt tính dược lý [S-(+)-ibuprofen] tăng 82% khi chỉ định đồng thời fluconazol với ibuprofen racemic (400mg) so với khi dùng đơn độc ibuprofen racemic.

Mặc dù không có nghiên cứu đặc hiệu, fluconazol có khả năng làm tăng nồng độ của các NSAIDs được chuyển hóa bởi CYP2C9 (ví dụ naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Khuyến cáo kiểm tra thường xuyên tác dụng có hại và độc tính liên quan tới các NSAID. Có thể điều chỉnh liều dùng của các NSAID.

Prednison: Có một trường hợp báo cáo bệnh nhân cấy ghép gan điều trị bằng prednison thấy xuất hiện suy vỏ thượng thận cấp khi ngừng trị liệu 3 tháng với fluconazol. Ngừng dùng fluconazol giả định có thể làm tăng hoạt tính CYP3A4, do vậy dẫn đến tăng chuyển hóa prednison. Bệnh nhân điều trị dài hạn với fluconazol và prednison cần được kiểm soát chặt chẽ về tình trạng suy vỏ thượng thận khi ngừng dùng fluconazol.

Terfenadin: Các nghiên cứu về tương tác thuốc với terfenadin 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 azol kết hợp với terfenadin. Nghiên cứu với liều dùng fluconazol 200mg mỗi ngày không phát hiện thấy kéo dài khoảng QT. Một nghiên cứu khác với liều dùng hàng ngày của fluconazol là 400mg và 800mg mỗi ngày cho thấy fluconazol với các liều 400mg mỗi ngày hoặc nhiều hơn làm tăng đáng kể nồng độ terfenadin trong huyết tương khi chỉ định đồng thời fluconazol và terfenadin. Chống chỉ định dùng phối hợp fluconazol liều 400mg hoặc cao hơn với terfenadin. Cần kiểm soát chặt chẽ khi chỉ định phối hợp fluconazol ở liều thấp hơn 400 mg mỗi ngày với terfenadin.

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

Erythromycin: Chỉ định đồng thời fluconazol 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 fluconazol và erythromycin.

Halofantrin: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ halofantrinin trong huyết tương do ức chế CYP3A4.

9. Tác dụng không mong muốn

Xảy ra ở khoảng 5 - 30% người bệnh đã dùng fluconazol 7 ngày hoặc lâu hơn. Tỉ lệ phải ngừng thuốc là 1 - 2,8%. Với phụ nữ dùng một liều duy nhất để trị nấm *Candida* âm hộ - âm đạo thì tác dụng không mong muốn gặp trong khoảng 26 đến 31%. Ngoài ra người ta cũng thấy rằng tất cả các tác dụng không mong muốn thường xảy ra ở người bệnh bị nhiễm HIV với tỉ lệ cao hơn (21%) so với người bệnh không bị nhiễm (13%). Tuy nhiên rất khó khăn trong đánh giá và xác định liên quan giữa fluconazol với tác dụng không mong muốn vì thuốc đã

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd

được dùng cho nhiều người bệnh bị các bệnh cơ bản nặng đã sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt (khoảng 2% người bệnh).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy (khoảng 1,5 - 8,5% người bệnh).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng nhẹ nhất thời transaminase và bilirubin huyết thanh (từ 1,5 - 3 lần giới hạn trên của bình thường).

Da: Nổi ban, ngứa.

Khác: giảm ngon miệng, mất ngủ, co giật, khô miệng, táo bón, đau cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000 Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng cao nồng độ transaminase trong huyết thanh (8 lần hoặc nhiều hơn giới hạn trên của bình thường) và phải ngừng thuốc.

Da: Da bị tróc vảy (chủ yếu ở người bệnh AIDS và ung thư), hội chứng Stevens - Johnson.

Khác: Sốt, phù, tràn dịch màng phổi, đái ít, hạ huyết áp, hạ kali máu, phản vệ, run, kéo dài khoảng QT.

10. Quá liều và cách xử trí

Đã có báo cáo về quá liều fluconazole gây ảo giác và hành vi hoang tưởng.

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

Vì fluconazole phần lớn được bài tiết qua nước tiểu nên thể tích nước tiểu tăng sẽ làm tăng lượng bài tiết. Thẩm tách máu trong 3 giờ làm giảm 50% nồng độ fluconazol trong máu.

11. Các dấu hiệu cần lưu ý và khuyến cáo

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng, Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

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

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.

12. Điều kiện bảo quản, hạn dùng

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng và độ ẩm.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

13. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất

M/s AKUMS Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

Địa chỉ: 19-21 Sec-6A, I.I.E. SIDCUL, Ranipur, Haridwar - 249403, Ấn Độ.

14. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc.

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CHO BỆNH NHÂN

1. Tên thuốc: **Tên thuốc**: FLAZOLE 100

2. Khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

3. Thành phần, hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nang cứng chứa:

Hoạt chất: Fluconazol 100 mg

Tá dược: Lactose 58,0 mg, cellulose vi tinh thể 56,0 mg, tinh bột ngô 63 mg, magnesi stearat 2,0 mg, silic keo khan 1,0 mg, vỏ nang cứng cỡ số 2 màu đỏ/trắng.

4. Mô tả sản phẩm:

Dạng bào chế: viên nang cứng

Mô tả: Viên nang cứng màu đỏ/trắng, cỡ số 2 chứa bột màu trắng bên trong.

5. Quy cách đóng gói: Hộp 1 vỉ x 10 viên

6. Thuốc dùng cho bệnh gì:

Fluconazol được chỉ định để điều trị các bệnh:

- Viêm màng não do *Cryptococcus*
- Nhiễm nấm ở phổi hoặc các mô khác
- *Candida* xâm lấn
- Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc bao gồm *Candida* miệng - họng, thực quản, đường niệu và *Candida* niêm mạc mạn tính.

Fluconazol được chỉ định điều trị dự phòng:

- Tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao
- Tái phát nấm *Candida* miệng họng và thực quản ở bệnh nhân nhiễm HIV những người có nguy cơ tái phát cao.
- Để giảm tỷ lệ mắc nấm *Candida* âm đạo tái phát (4 đợt hoặc nhiều hơn trong một năm).
- Dự phòng nhiễm *Candida* ở bệnh nhân bạch cầu trung tính kéo dài.

7. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng:

Chỉ định		Liều dùng	Thời gian điều trị
Viêm màng não do *Cryptococcus*	Điều trị viêm màng não do *Cryptococcus*	Liều khởi điểm: 400 mg vào ngày đầu. Liều tiếp theo: 200 mg đến 400 mg mỗi	Dùng ít nhất trong 6 – 8 tuần. Nhiễm trùng đe dọa đến tính mạng thì liều hàng ngày có thể tăng lên 800 mg.

		ngày	
	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 mỗi ngày	Không thời hạn với liều 200 mg mỗi ngày.
Nhiễm nấm ở phổi hoặc các mô khác		200 mg đến 400 mg	11 tháng đến 24 tháng hoặc lâu hơn tùy thuộc vào bệnh nhân. 800 mg mỗi ngày có thể được xem xét cho một số bệnh nhiễm trùng và đặc biệt là đối với bệnh màng não.
Candida xâm lấn		Liều khởi điểm: 800 mg vào ngày đầu. Liều tiếp theo: 400 mg mỗi ngày	Nói chung, thời gian khuyến cáo điều trị cho nhiễm trùng máu do *Candida* là 2 tuần sau khi kết quả cấy máu lần đầu tiên âm tính và giải quyết các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm trùng máu do *Candida.*
Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc	*Candida* hầu họng	Liều khởi điểm: từ 200 đến 400 trang vào ngày đầu. Liều tiếp theo: 100 đến 200 mg mỗi ngày.	7-21 ngày (cho đến khi nấm *Candida* hầu họng thuyên giảm). Có thể được sử dụng trong thời gian dài ở những bệnh nhân có chức năng miễn dịch bị tổn hại nghiêm trọng.
	Candida thực quản	Liều khởi điểm: 200 – 400 mg vào ngày đầu. Liều tiếp theo: 100 đến 200 mg mỗi ngày.	14-30 ngày (cho đến khi nấm *Candida* thực quản thuyên giảm). Có thể được sử dụng trong thời gian dài ở những bệnh nhân có chức năng miễn dịch bị tổn hại nghiêm trọng.
	Nhiễm nấm *Candida* đường niệu	200 – 400 mg mỗi ngày.	7-21 ngày. Có thể được sử dụng trong thời gian dài ở những bệnh nhân có chức năng miễn dịch bị tổn thương nghiêm trọng.
Ngăn ngừa tái phát nấm	*Candida* hầu họng	100 mg đến 200 mg hàng ngày hoặc 200	Không thời hạn với bệnh nhân ức chế miễn dịch mạn tính.

Khue Drugs Pharmaceuticals Ltd.

Candida miệng họng và thực quản ở bệnh nhân nhiễm HIV những người có nguy cơ tái phát cao.		mg 3 lần mỗi tuần.	
	Candida thực quản	100 mg đến 200 mg mỗi ngày hoặc 200 mg 3 lần mỗi tuần.	Không thời hạn với bệnh nhân ức chế miễn dịch mạn tính.
Nấm da Dự phòng nhiễm *Candida* ở bệnh nhân bạch cầu trung tính kéo dài.	Nấm da đầu nhiều đốm	300 mg- 400 mg mỗi tuần một lần 200 mg đến 400 mg	Từ 1- 3 tuần Bắt đầu điều trị một vài ngày trước khi khởi phát dự kiến của bạch cầu trung tính và tiếp tục trong vòng 7 ngày sau khi hồi phục bệnh bạch cầu trung tính sau khi số lượng bạch cầu tăng lên trên 1000 tế bào mỗi mm^3.

Những nhóm bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều trong liệu pháp đơn liều. Ở những bệnh nhân (bao gồm cả bệnh nhi) có chức năng thận suy giảm, những người dùng fluconazol đa liều, nên dùng liều khởi đầu 50 mg đến 400 mg, dựa vào liều lượng khuyến cáo hàng ngày cho các chỉ dẫn. Sau khi dùng liều khởi đầu này, liều hàng ngày (theo chỉ định) phải dựa trên các bảng dưới đây:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Tỷ lệ % liều khuyên dùng
> 50	100%
< 50	50%
Người bệnh thẩm tách máu.	100 sau mỗi lần thẩm tách

Bệnh nhân thẩm tách máu thường xuyên sẽ nhận được 100% liều khuyến cáo sau mỗi lần lọc máu; vào những ngày không thẩm tách máu, bệnh nhân nên giảm liều theo độ thanh thải creatinin của họ.

Suy gan

Dữ liệu còn hạn chế ở những bệnh nhân bị suy gan, do đó fluconazol nên được dùng thận trọng cho những bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Bệnh nhi

Một liều tối đa 400 mg hàng ngày không nên vượt quá ở trẻ em.

Aksa Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

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 mỗi ngày	Liều khởi đầu có thể được sử dụng vào ngày đầu tiên để nhanh chóng đạt được mức độ trạng thái ổn định hơn.
- *Candida* xâm lấn - Viêm màng não do *Cryptococcus*	Liều: 6 mg/kg mỗi ngày	Phụ thuộc mức độ nghiêm trọng của bệnh.
Liệu pháp duy trì ngăn ngừa việc tái phát viêm màng não ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao.	Liều: 6 mg/kg mỗi ngày	Phụ thuộc mức độ nghiêm trọng của bệnh.
Dự phòng nhiễm *Candida* ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.	Liều: 3 đến 12 mg/kg mỗi ngày.	Tùy thuộc vào mức độ và thời gian của bệnh bạch cầu trung tính gây ra (xem liều lượng người lớn)

Chưa có dữ liệu nghiên cứu trên trẻ em bị suy giảm chức năng thận.

Trẻ vị thành niên (12-17 tuổi):

Tùy thuộc vào sự phát triển cân nặng và tuổi dậy thì, người kê đơn sẽ cần phải đánh giá xem liều lượng (người lớn hoặc trẻ em) là thích hợp nhất. Dữ liệu lâm sàng cho thấy rằng trẻ em có độ thanh thải fluconazol cao hơn so với quan sát ở người lớn. Liều 100, 200 và 400 mg ở người lớn tương ứng với liều 3, 6 và 12 mg/kg ở trẻ em để có được một hệ thống so sánh tiếp xúc.

Cách dùng

Viên nang cứng nên được nuốt cả viên và không kèm thức ăn.

8. Khi nào không nên dùng thuốc này:

Mẫn cảm với hoạt chất, các chất azol liên quan hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời terfenadin ở những bệnh nhân dùng fluconazol đa liều 400 mg mỗi ngày hoặc cao hơn dựa trên kết quả của một nghiên cứu tương tác nhiều liều. Chống chỉ định dùng fluconazol đồng thời với các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT và các thuốc được chuyển hóa qua cytochrom P450 (CYP) 3A4 như cisaprid, asternizol, pimozid, quinidin và erythromycin.

9. Tác dụng không mong muốn:

Xảy ra ở khoảng 5 - 30% người bệnh đã dùng fluconazol 7 ngày hoặc lâu hơn. Tỉ lệ phải ngừng thuốc là 1 - 2,8%. Với phụ nữ dùng một liều duy nhất để trị nấm *Candida* âm hộ - âm đạo thì tác dụng không mong muốn gặp trong khoảng 26 đến 31%. Ngoài ra người ta cũng

Aksun Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

thấy rằng tất cả các tác dụng không mong muốn thường xảy ra ở người bệnh bị nhiễm HIV với tỉ lệ cao hơn (21%) so với người bệnh không bị nhiễm (13%). Tuy nhiên rất khó khăn trong đánh giá và xác định liên quan giữa fluconazol với tác dụng không mong muốn vì thuốc đã được dùng cho nhiều người bệnh bị các bệnh cơ bản nặng đã sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc.

Thường gặp, ADR > 1/100

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt (khoảng 2% người bệnh).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa chảy (khoảng 1,5 - 8,5% người bệnh).

Ít gặp, 1/1000 < ADR < 1/100

Gan: Tăng nhẹ nhất thời transaminase và bilirubin huyết thanh (từ 1,5 - 3 lần giới hạn trên của bình thường).

Da: Nổi ban, ngứa.

Khác: giảm ngon miệng, mất ngủ, co giật, khô miệng, táo bón, đau cơ.

Hiếm gặp, ADR < 1/1000 Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Gan: Tăng cao nồng độ transaminase trong huyết thanh (8 lần hoặc nhiều hơn giới hạn trên của bình thường) và phải ngừng thuốc.

Da: Da bị tróc vảy (chủ yếu ở người bệnh AIDS và ung thư), hội chứng Stevens - Johnson.

Khác: Sốt, phù, tràn dịch màng phổi, đái ít, hạ huyết áp, hạ kali máu, phản vệ, run, kéo dài khoảng QT.

10. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc này:

Rifabutin và rifampicin: Dùng đồng thời fluconazol (200 mg/ngày) và rifabutin (300 mg/ngày) cho người bệnh nhiễm HIV sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương và diện tích dưới đường cong biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian (AUC) của rifabutin và chất chuyển hóa chính. Tác dụng này có thể do ức chế enzym cytochrom P450 cần thiết cho chuyển hóa rifabutin. Dùng đồng thời fluconazol và rifampicin có thể ảnh hưởng đến dược động học của cả 2 thuốc. Dùng một liều đơn 200 mg fluconazol ở người lớn khỏe mạnh đang dùng rifampicin (600 mg/ngày) sẽ làm giảm gần 25% AUC và 20% nửa đời fluconazol trong huyết tương. Tầm quan trọng lâm sàng của tương tác dược động học giữa fluconazol và rifampicin còn chưa được sáng tỏ, tuy nhiên người ta cho rằng tương tác này có thể góp phần làm tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* trong một số ít người bệnh dùng fluconazol đồng thời với rifampicin. Cũng có một vài bằng chứng cho thấy dùng đồng thời fluconazol và rifampicin sẽ làm tăng nồng độ rifampicin trong huyết tương so với khi dùng rifampicin đơn độc.

Zidovudin: Dùng đồng thời với zidovudin, fluconazol gây trở ngại chuyển hóa và thanh thải của zidovudin. Fluconazol có thể làm tăng AUC (74%), nồng độ đỉnh huyết tương (84%) và nửa đời thải trừ cuối (128%) của zidovudin ở người bệnh nhiễm HIV.

Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

Chất chống đông máu nhóm coumarin: Do thời gian prothrombin tăng khi người bệnh dùng fluconazol đồng thời với thuốc chống đông nhóm coumarin (như warfarin), nên thời gian prothrombin phải được theo dõi cẩn thận khi dùng đồng thời hai thuốc này.

Ciclosporin: Dùng đồng thời fluconazol và ciclosporin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương, đặc biệt ở người ghép thận. Cần theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin trong huyết tương ở người bệnh đang cùng điều trị bằng fluconazol và liều dùng ciclosporin phải điều chỉnh cho thích hợp.

Astemizol: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ astemizol trong huyết tương gây ra các tai biến tim mạch nguy hiểm (như loạn nhịp, ngừng tim, đánh trống ngực, ngất và tử vong) khi dùng thuốc đồng thời với astemizol.

Cisaprid: Dùng đồng thời fluconazol và cisaprid có thể làm tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương. Chống chỉ định dùng phối hợp do có thể gây kéo dài khoảng QT.

Phenytoin: Dùng đồng thời fluconazol và phenytoin sẽ gây tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương (128%) và tăng AUC (75%) của phenytoin dẫn đến ngộ độc phenytoin, còn dược động học của fluconazol không bị ảnh hưởng. Phải hết sức thận trọng khi dùng đồng thời phenytoin và fluconazol.

Các thuốc chống đái tháo đường sulfonylurê: Dùng fluconazol ở người bệnh đang điều trị bằng tolbutamid, glyburid hoặc glipizid sẽ gây tăng nồng độ trong huyết tương và giảm chuyển hóa các thuốc chống đái tháo đường.

Nếu dùng đồng thời fluconazol với tolbutamid, glyburid, glipizid hoặc bất cứ một thuốc uống chống đái tháo đường loại sulfonylurea nào khác, phải theo dõi cẩn thận nồng độ glucose trong máu và phải điều chỉnh liều dùng của thuốc điều trị đái tháo đường khi cần.

Theophylin: Fluconazol làm tăng nồng độ theophylin trong huyết thanh xấp xỉ 13% và dẫn đến ngộ độc. Do đó phải theo dõi nồng độ theophylin và dùng hết sức thận trọng để tránh liều gây độc của theophylin.

Alfentanil: Khi dùng đồng thời fluconazole (400 mg) và alfentanil tĩnh mạch (20 µg / kg) ở những tình nguyện viên khỏe mạnh cho thấy độ thanh thải và thể tích phân bố của alfentanil giảm cũng như $t_{1/2}$ kéo dài. Cơ chế tác động có thể do fluconazol ức chế CYP3A4. Cần điều chỉnh liều của alfentanil.

Amitriptylin: Fluconazol làm tăng tác dụng của amitriptyline hoặc S-amitriptyline có thể được vào thời điểm bắt đầu dùng kết hợp amitriptylin với fluconazole và một tuần sau đó. Có thể cần điều chỉnh liều amitriptylin.

Amphotericin B: Dùng fluconazole và amphotericin B ở chuột nhắt bị nhiễm khuẩn thông thường và chuột nhắt bị ức chế miễn dịch có kết quả như sau: hiệu quả kháng nấm tăng nhẹ với *C. albicans* trong nhiễm trùng hệ thống, không có sự tương tác với nhiễm khuẩn nội sọ gây ra bởi Cryptococcus neoformans và sự đối kháng của hai thuốc trong nhiễm khuẩn hệ thống với *Aspergillus fumigatus*. Ý nghĩa lâm sàng của kết quả này chưa được biết đến.

Alkem Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

Các benzodiazepin (tác dụng ngắn): Sau khi dùng đồng thời đường uống midazolam, fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ midazolam và gây ảnh hưởng trên tâm thần vận động. Tác động này trên midazolam tỏ ra mạnh mẽ hơn sau khi dùng fluconazol đường uống so với dùng đường tiêm tĩnh mạch. Nếu cần thiết phải điều trị đồng thời benzodiazepin ở các bệnh nhân đang điều trị bằng fluconazol, cần phải xem xét giảm liều benzodiazepin và các bệnh nhân cần được theo dõi thích hợp.

Fluconazol làm tăng AUC của triazolam (liều đơn) khoảng 50%, C_{max} 20-32% và $t_{½}$ 25-50% do ức chế chuyển hóa triazolam. Có thể cần điều chỉnh liều dùng của triazolam.

Carbamazepin: Fluconazol ức chế chuyển hóa carbamazepin và làm tăng nồng độ carbamazepin trong huyết thanh 30%. Có nguy cơ gây tăng độc tính carbamazepin. Điều chỉnh liều carbamazepin có thể cần thiết phụ thuộc vào tỷ lệ nồng độ đo được.

Thuốc chẹn kênh calci: một số thuốc chẹn kênh calci (nifedipin, isradipin, amlodipin) được chuyển hóa bởi CYP3A4. Fluconazol có thể làm tăng nồng độ các thuốc chẹn kênh calci trong huyết thanh. Khuyến cáo thường xuyên kiểm tra các tác dụng có hại.

Celecoxib: Khi điều trị đồng thời fluconazol (200 mg/ngày) và celecoxib (300 mg), C_{max} của celecoxib tăng 68% và AUC tăng 134%. Giảm nửa liều celecoxib có thể cần thiết khi dùng phối hợp với fluconazol.

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

Mặc dù không có nghiên cứu đặc hiệu, fluconazol có khả năng làm tăng nồng độ của các NSAIDs được chuyển hóa bởi CYP2C9 (ví dụ naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Khuyến cáo kiểm tra thường xuyên tác dụng có hại và độc tính liên quan tới các NSAID. Có thể điều chỉnh liều dùng của các NSAID.

Prednison: Có một trường hợp báo cáo bệnh nhân cấy ghép gan điều trị bằng prednison thấy xuất hiện suy vỏ thượng thận cấp khi ngừng trị liệu 3 tháng với fluconazol. Ngừng dùng fluconazol giả định có thể làm tăng hoạt tính CYP3A4, do vậy dẫn đến tăng chuyển hóa prednison. Bệnh nhân điều trị dài hạn với fluconazol và prednison cần được kiểm soát chặt chẽ về tình trạng suy vỏ thượng thận khi ngừng dùng fluconazol.

Terfenadin: Các nghiên cứu về tương tác thuốc với terfenadin 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 azol kết hợp với terfenadin. Nghiên cứu với liều dùng fluconazol 200mg mỗi ngày không phát hiện thấy kéo dài khoảng QT. Một nghiên cứu khác với liều dùng hàng ngày của fluconazol là 400mg và 800mg mỗi ngày cho thấy fluconazol với các liều 400mg mỗi ngày hoặc nhiều hơn làm tăng đáng kể nồng

Akum Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

độ terfenadin trong huyết tương khi chỉ định đồng thời fluconazol và terfenadin. Chống chỉ định dùng phối hợp fluconazol liều 400mg hoặc cao hơn với terfenadin. Cần kiểm soát chặt chẽ khi chỉ định phối hợp fluconazol ở liều thấp hơn 400 mg mỗi ngày với terfenadin.

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

Erythromycin: Chỉ định đồng thời fluconazol 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 fluconazol và erythromycin.

Halofantrin: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ halofantrinin trong huyết tương do ức chế CYP3A4.

11. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc:

Khi một lần quên dùng thuốc, không được uống liều gấp đôi. Hãy uống thuốc ngay khi nhớ ra, tuy nhiên nếu thời điểm đó gần với thời gian dùng liều tiếp theo thì bỏ qua liều này và tiếp tục dùng liều tiếp theo đúng với thời gian như chỉ định.

12. Cần bảo quản thuốc này như thế nào:

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng và độ ẩm.

13. Những dấu hiệu và triệu chứng khi dùng thuốc quá liều:

Đã có báo cáo về quá liều fluconazole gây ảo giác và hành vi hoang tưởng.

14. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo:

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

Vì fluconazole phần lớn được bài tiết qua nước tiểu nên thể tích nước tiểu tăng sẽ làm tăng lượng bài tiết. Thẩm tách máu trong 3 giờ làm giảm 50% nồng độ fluconazol trong máu.

15. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

Bệnh nhân suy thận:

Fluconazol bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Không cần thiết điều chỉnh liều đơn fluconazol cho nhóm đối tượng này.

Bệnh nhân suy gan:

Cần thận trọng khi dùng fluconazol cho bệnh nhân suy gan. Fluconazol có liên quan đến các phải ứng ngộ độc gan nghiêm trọng, hiếm gặp, bao gồm tử vong, chủ yếu xảy ra ở các bệnh nhân có tình trạng sức khỏe nghiêm trọng. Trong các trường hợp nhiễm độc gan do fluconazol, không thấy mối liên hệ rõ ràng với tổng liều hàng ngày, thời gian điều trị, giới tính hay độ tuổi của bệnh nhân. Nhiễm độc gan do fluconazol là có hồi phục khi ngưng điều trị.

Bệnh nhân phát hiện các xét nghiệm chức năng gan bất thường trong quá trình dùng fluconazol cần được giám sát chặt chẽ để phát hiện tổn thương gan nghiêm trọng hơn.

Atum Drugs Pharmaceuticals Ltd.

Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng ảnh hưởng đến gan nghiêm trọng có thể xảy ra (suy nhược cơ thể, chán ăn, buồn nôn, nôn mửa, vàng da). Bệnh nhân cần ngưng điều trị fluconazol ngay lập tức và tư vấn bác sĩ.

Phản ứng độc trên da:

Bệnh nhân điều trị fluconazol hiếm khi xuất hiện các phản ứng tróc da như hội chứng Stevens-Johson và hoại tử thượng bì nhiễm độc. Bệnh nhân nhiễm AIDS có nhiều khả năng xảy ra các phản ứng trên da với nhiều loại thuốc. Nếu bệnh nhân điều trị nhiễm trùng nấm xuất hiện phát ban và được cho là do fluconazol thì nên ngưng dùng thuốc. Trường hợp bệnh nhân điều trị nhiễm trùng nấm xâm lấn/toàn thân có xuất hiện phát ban, cần giám sát chặt chẽ và ngưng dùng fluconazol nếu có tổn thương bọng nước hoặc hồng ban nhiều dạng.

Ảnh hưởng lên tim mạch:

Một số alzol, bao gồm fluconazol có liên quan đến việc kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Trong giám sát sau lưu hành fluconazol, đã có báo cáo rất hiếm gặp của việc kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh. Những báo cáo này bao gồm những bệnh nhân bệnh nặng, có nhiều yếu tố nguy cơ gây nhiễu như bệnh tim cấu trúc, bất thường điện giải và việc dùng phối hợp với các thuốc khác.

Cần thận trọng khi dùng fluconazol cho bệnh nhân có nguy cơ nhồi máu cơ tim. Không được dùng chung với các thuốc khác gây kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa qua CYP 450.

Thận trọng khi dùng với Terfenadin, Halofantrine:

Xem mục Tương tác thuốc.

Phản ứng quá mẫn:

Đã có báo cáo hiếm gặp phản ứng phản vệ.

Cytochrome P450

Fluconazol là một chất ức chế CYP2C9 mạnh và một chất ức chế CYP3A4 vừa phải. Fluconazole cũng chất ức chế CYP2C19. Cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân điều trị đồng thời fluconazol với các thuốc được chuyển hóa qua CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4.

Thận trọng với tá dược lactose:

Thuốc có chứa tá dược lactose và không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu máu lactase LAPP hoặc bất cân bằng glucose-galactose.

Thời kỳ mang thai

Đến nay còn chưa có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát chặt chẽ về việc dùng fluconazol cho người mang thai. Nhưng cũng đã có thông báo về dị dạng bẩm sinh tại nhiều bộ phận ở trẻ có mẹ dùng fluconazol liều cao (400 - 800 mg mỗi ngày) để điều trị nấm do *Coccidioides immitis* trong 3 tháng đầu thai kỳ. Liên quan giữa dùng fluconazol và các tác dụng này còn chưa rõ. Do đó chỉ nên dùng fluconazol cho người mang thai khi ích lợi điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Aksum Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

Thời kỳ cho con bú

Fluconazol tiết vào sữa ở nồng độ tương tự như trong huyết tương, do đó người đang cho con bú không nên dùng thuốc này.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không có nghiên cứu được thực hiện về những tác động của fluconazol trên khả năng lái xe hay vận hành máy móc. Bệnh nhân nên được cảnh báo về khả năng chóng mặt hay co giật khi dùng fluconazol và nên được khuyên không nên lái xe hay vận hành máy móc nếu có các triệu chứng này xảy ra.

16. Khi nào cần tham vấn bác sĩ, dược sĩ

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

Thông báo cho bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

17. Hạn dùng của thuốc

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. Tên, địa chỉ, biểu tượng (nếu có) của cơ sở sản xuất

M/s AKUMS Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

Địa chỉ: 19-21 Sec-6A, I.I.E. SIDCUL, Ranipur, Haridwar - 249403, Ấn Độ.

19. Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc.

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

Akums Drugs & Pharmaceuticals Ltd.

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh