

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 04/07/2018

65/100

23314
BS1

Composition: Each capsule contains fluconazole 150 mg.

Indication, contraindication, administration, precautions
and adverse effects: See package leaflet.
Store below 30°C.
Carefully read the accompanying instruction before use.
Keep out of the reach of children.

slavia pharm

Manufacturer: S.C. Slavia Pharm S.R.L.
Bd. Theodor Pallady no. 44C, District 3,
Bucharest - Romania

Rx Prescription only

1 strip x 1 capsule

Upetal

Fluconazole capsule 150 mg

slavia pharm

Rx Thuốc bán theo đơn. Viên nang Upetal. Hộp 1 vỉ x 1 viên nang. Mỗi viên nang chứa Fluconazol 150mg. SĐK: XX-XXXX-XX. Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định, thận trọng, tác dụng phụ và các thông tin khác: xin đọc trong tờ hướng dẫn sử dụng. Số lô SX, NSX, HD: xem "Batch No.", "Mfg. date", "Exp. date" trên bao bì. Bảo quản ở dưới 30°C. Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kĩ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Sản xuất bởi: S.C. Slavia Pharm S.R.L., Bd. Theodor Pallady no. 44C, District 3, Bucharest - Romania. DNNK:....

Rx Prescription only

1 strip x 1 capsule

Upetal

Fluconazole capsule 150 mg

slavia pharm

Batch No.:
Mfg. Date:
Exp. Date:



UPETAL

Fluconazol 150 mg

S.C. Slavia Pharm SRL-Rumani

UPETAL

Fluconazol 150 mg

S.C. Slavia Pharm SRL-Rumani

UPETAL

Fluconazol 150 mg

S.C. Slavia Pharm SRL-Rumani

UPETAL

Fluconazole 150 mg

Batch No.

Exp. Date:



23314
BS3

UPETAL[®]
(Viên nang Fluconazol 150 mg)

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em. Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

1. **Tên thuốc:** Upetal[®]
2. **Thành phần:** Mỗi viên nang chứa:
Hoạt chất: Fluconazol 150 mg.
Tá dược: Cellulose vi tinh thể, talc, magnesi stearat.
Vỏ nang: Titan dioxit (E 171), ponceau 4R (E 124), erythrosin (E 127), Sunset Yellow (E 110), Brilliant Blue (E 133), methyl parahydroxybenzoat (E 218), propyl parahydroxybenzoat (E 216), gelatin.
3. **Mô tả sản phẩm:** Viên nang gelatin cỡ số 1 có thân màu da cam đục, nắp màu xanh da trời đục, bên trong chứa bột đồng nhất màu trắng.
4. **Quy cách đóng gói:** Hộp 1 vỉ x 1 viên nang.
5. **Thuốc dùng cho bệnh gì?**
Fluconazol được chỉ định trong các bệnh nấm *Candida* ở miệng - họng, thực quản, âm hộ - âm đạo và các bệnh nhiễm nấm *Candida* toàn thân nghiêm trọng khác (như nhiễm *Candida* đường niệu, màng bụng, máu, phổi, và nhiễm *Candida* phát tán). Thuốc cũng được dùng để chữa viêm màng não do *Cryptococcus neoformans*, các bệnh nấm do *Blastomyces*, *Coccidioides immitis* và *Histoplasma*, một số bệnh nấm da (nấm da đầu, thân, đùi, chân,...) gây ra bởi *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*.
Nói chung fluconazol được dành cho người bệnh không dung nạp các thuốc trị nấm thông thường hoặc khi các thuốc này không có tác dụng. Vì fluconazol được người bệnh dung nạp tương đối tốt lại có thể dùng theo đường uống nên thuốc rất thuận lợi cho những người bệnh cần trị nấm lâu dài.
Fluconazol cũng dùng để dự phòng nhiễm nấm *Candida* cho bệnh nhân ghép tạng (ghép tủy, ghép gan,...), bệnh nhân ung thư. Ngoài ra thuốc còn được dùng để phòng các bệnh nhiễm nấm trầm trọng (như nhiễm nấm *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Coccidioides immitis*) ở người nhiễm HIV.
Dự phòng thứ phát nhiễm nấm *Candida* miệng - hầu ở bệnh nhân nhiễm HIV.
Điều trị nhiễm nấm biểu bì lan rộng (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*) hoặc nấm bàn chân (*Tinea pedis*) ở bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường nhưng không điều trị được bằng thuốc bôi tại chỗ.
6. **Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?**
Liều dùng và thời gian điều trị bằng Upetal tùy thuộc vào dạng và mức độ bệnh, loại nấm gây bệnh, chức năng thận và đáp ứng của người bệnh với thuốc. Điều trị phải liên tục cho đến khi biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm chứng tỏ bệnh đã khỏi hẳn; điều trị không đủ thời gian có thể làm cho bệnh tái phát. Điều trị duy trì thường cần thiết để phòng ngừa bệnh tái phát ở

người bệnh AIDS và viêm màng não *Cryptococcus*, hoặc bệnh nấm *Candida* miệng - hầu tái phát.

- **Liều cho người lớn:**

Trường hợp nhiễm nấm *Candida*:

Nhiễm nấm *Candida* trên đường sinh dục: Uống một liều duy nhất 1 viên nang 150mg.

Nhiễm nấm *Candida* đường niệu và màng bụng: Uống liều 1 viên nang 150mg/ngày.

Nhiễm nấm *Candida* hầu họng: Dùng 2 viên cho ngày đầu tiên, ngày tiếp theo: 1 viên nang 150mg/ngày duy trì 7 - 21 ngày cho đến khi nấm *Candida* hầu họng thuyên giảm.

Nhiễm nấm *Candida* hầu họng và nấm *Candida* thực quản: 1 viên nang 150mg /ngày hoặc 4 viên nang 150mg /tuần, điều trị kéo dài đối với bệnh nhân bị ức chế miễn dịch mãn tính.

Dự phòng thứ phát nhiễm nấm *Candida* miệng – hầu ở bệnh nhân nhiễm HIV: Uống 1 viên nang 150mg, 1 lần 1 tuần.

Điều trị nhiễm nấm biểu bì lan rộng (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*) hoặc nấm bàn chân (*Tinea pedis*) ở bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường nhưng không điều trị được bằng thuốc bôi tại chỗ: Uống 1 viên nang 150mg, 1 lần 1 tuần trong 4 tuần.

- **Liều dùng cho người suy thận:**

Người lớn suy chức năng thận phải điều chỉnh liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Tỷ lệ % liều khuyến dùng
>50	100
<50 và không kèm thâm tách máu	50
Người bệnh thâm tách máu	100 sau mỗi lần thâm tách

Nên cho dùng fluconazol sau khi tiến hành thâm phân máu xong vì mỗi lần thâm phân kéo dài 3 giờ sẽ làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 50%. Không cần điều chỉnh liều trong liệu pháp dùng một liều duy nhất để trị bệnh nấm âm hộ - âm đạo.

7. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Quá mẫn với fluconazol, nhóm azol hoặc với bất kỳ một tá dược nào trong thành phần của thuốc.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Không phối hợp fluconazol với terfenadin, các thuốc đã biết kéo dài khoảng QT và chuyển hóa qua CYP3A4 như cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin và erythromycin.

8. Tác dụng không mong muốn:

Thường gặp, $ADR > 1/100$, ít gặp $1/1000 < ADR < 1/100$, hiếm gặp $ADR < 1/1000$,

Xếp theo hệ cơ quan	Tần suất xuất hiện	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.
	Ít gặp	Thiếu máu
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Hiếm gặp	Sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Ít gặp	Chán ăn
	Hiếm gặp	Tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu, hạ kali máu
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Mất ngủ, ngủ gà
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu

	Ít gặp	Động kinh, chóng mặt, dị cảm, thay đổi vị giác.
	Hiếm gặp	Run rẩy
Rối loạn tai và tiền đình	Ít gặp	Mất thăng bằng
Rối loạn trên tim	Hiếm gặp	Xoắn đỉnh, kéo dài thời gian QT
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy
	Ít gặp	Táo bón, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng.
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Nồng độ aminotransferase alanin, aminotransferase aspartat và phosphatetase alkaline trong máu tăng lên
	Ít gặp	Ứ mật, vàng da, tăng bilirubin.
	Hiếm gặp	Suy gan, hoại tử tế bào gan, viêm gan, tổn thương tế bào gan.
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban
	Ít gặp	Ngứa, mề đay, tăng tiết mồ hôi, ban đỏ nhiễm sắc*
	Hiếm gặp	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, bệnh viêm da bong vảy, phù mạch, phù mắt, rụng tóc
Rối loạn cơ xương, mô liên kết & xương	Ít gặp	Đau cơ
Các rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Ít gặp	Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt

*Bao gồm ban đỏ nhiễm sắc cố định

9. Nên tránh dùng những thuốc hoặc thực phẩm gì khi đang sử dụng thuốc?

- Ảnh hưởng của fluconazol lên các thuốc khác:

Fluconazol là một chất ức chế mạnh mẽ cytochrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 và là chất ức chế vừa phải CYP3A4. Ngoài các tương tác đã được quan sát và ghi nhận dưới đây, có nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương của các hợp chất khác chuyển hóa bởi CYP2C9 và CYP3A4 dùng cùng với fluconazol. Do đó cần thận trọng khi sử dụng các kết hợp này và bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Tác dụng ức chế enzym của fluconazol kéo dài 4-5 ngày sau khi ngưng dùng fluconazol do thời gian bán hủy của fluconazol kéo dài. (xem phần được động học).

- Cyclophosphamid: Liệu pháp phối hợp giữa cyclophosphamid và fluconazol làm tăng bilirubin huyết thanh và creatinin huyết thanh. Có thể sử dụng phối hợp 2 thuốc này khi xem xét tăng nguy cơ tăng bilirubin huyết thanh và creatinin huyết thanh.

- Terfenadin: Một nghiên cứu đã được thực hiện bởi một sự xuất hiện của rối loạn nhịp tim nghiêm trọng gây kéo dài khoảng QT ở bệnh nhân kháng nấm nhóm azol khi kết hợp với terfenadin. Nghiên cứu khi dùng liều hàng ngày 200 mg fluconazol không chứng minh được khoảng kéo dài QTc. Nghiên cứu khác ở 400 mg và 800 mg chứng minh rằng fluconazol uống liều 400 mg hoặc nhiều hơn làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của terfenadin khi dùng đồng thời. Chống chỉ định khi kết hợp fluconazol ở liều lớn hơn 400 mg với terfenadin. Khi kết hợp fluconazol ở liều dưới 400 mg với terfenadin, bệnh nhân nên được theo dõi thật cẩn thận.

- Benzodiazepin (thuốc tác dụng ngắn hạn) như midazolam, triazolam: Sau khi uống midazolam, fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ midazolam. Khi dùng đồng thời fluconazol 200mg và midazolam 7,5 mg làm tăng AUC (diện tích dưới đường cong) của midazolam gấp 3,7 lần và thời gian bán thải gấp 2,3 lần. Đã có báo cáo về cường độ và thời gian tác dụng của triazolam tăng lên nếu dùng đồng thời với fluconazol. Nếu cần thiết phải điều trị đồng thời cả benzodiazepin và fluconazol ở bệnh nhân, nên cân nhắc giảm liều benzodiazepin và theo dõi bệnh nhân thường xuyên.
- Thuốc tránh thai đường uống: Hai nghiên cứu dược động học trên một thuốc tránh thai kết hợp đã được thực hiện trong đó sử dụng đa liều fluconazol. Không có ảnh hưởng rõ rệt nào lên nồng độ hormone trong nghiên cứu sử dụng liều fluconazol 50 mg, trong khi đó với liều hàng ngày 200 mg, AUC (diện tích dưới đường cong) của ethinyl estradiol tăng 40% và levonorgestrel tăng 24%. Vì vậy, sử dụng đa liều fluconazol với các liều này ít có khả năng ảnh hưởng lên tác dụng của thuốc tránh thai đường uống dạng kết hợp.
- Pimozid: Mặc dù không được nghiên cứu *in vitro* hay *in vivo*, dùng đồng thời fluconazol với pimozid có thể dẫn đến việc ức chế chuyển hóa pimozid. Nồng độ pimozid tăng trong huyết tương có thể dẫn đến kéo dài thời gian QT và có thể gây xoắn đỉnh (hiếm gặp). Do đó chống chỉ định khi dùng fluconazol với pimozid.
- Quinidin: Mặc dù không được nghiên cứu *in vitro* hay *in vivo*, dùng đồng thời fluconazol với quinidin có thể dẫn đến việc ức chế chuyển hóa quinidin. Nồng độ quinidin tăng trong huyết tương có thể dẫn đến kéo dài thời gian QT và có thể gây xoắn đỉnh (hiếm gặp). Do đó chống chỉ định khi dùng fluconazol với quinidin.
- Erythromycin: Sử dụng đồng thời fluconazol và erythromycin có khả năng làm tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài QT, nhịp xoắn đỉnh) và do đó tử vong đột ngột. Không sử dụng đồng thời fluconazol và erythromycin.
- Amiodaron: Dùng đồng thời fluconazol với amiodaron có thể làm kéo dài khoảng QT. Do đó, cần thận trọng khi kết hợp cả 2 thuốc, đặc biệt là với liều cao fluconazol (800mg).
- Hydrochlorothiazid: Trong nghiên cứu về tương tác dược động học, việc dùng đa liều hydrochlorothiazid trên những người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng nồng độ fluconazol trong huyết tương lên đến 40%.
- Alfentanil: Điều trị đồng thời alfentanil khi tiêm tĩnh mạch (20 µg/kg) với fluconazol (400 mg) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, AUC₁₀ tăng lên 2 lần, có thể thông qua sự ức chế CYP3A4. Có thể cần thiết phải điều chỉnh liều alfentanil.
- Amitriptylin, nortriptylin: Fluconazol làm tăng tác dụng của amitriptylin, nortriptylin. Nồng độ của 5-nortriptylin và/hoặc S-amitriptylin có thể được đo ban đầu hoặc sau 1 tuần.
- Amphotericin B: Dùng đồng thời fluconazol và amphotericin B trên chuột nhắt bình thường nhiễm bệnh và suy giảm miễn dịch cho thấy kết quả như sau: Có thêm tác dụng chống nấm nhẹ đối với nhiễm nấm *C.albicans* toàn thân, không có tương tác trong trường hợp nhiễm *Cryptococcus neoformans* nội sọ, và có hiện tượng kháng 2 sản phẩm thuốc này đối với trường hợp nhiễm *A.fumigatus* toàn thân. Chưa rõ kết quả thu được từ các nghiên cứu này có ý nghĩa lâm sàng hay không.
- Azithromycin: Nghiên cứu ngẫu nhiên trên 18 người khỏe mạnh đánh giá tác dụng của 1 liều azithromycin 1200 mg khi kết hợp với fluconazol 800 mg cho thấy không có tương tác ý nghĩa giữa fluconazol và azithromycin.
- Carbamazepin: Fluconazol ức chế chuyển hóa của carbamazepin và làm tăng nồng độ fluconazol trong huyết thanh lên 30% đã được quan sát thấy. Có thể có nguy cơ ngộ độc carbamazepin. Việc điều chỉnh nồng độ của carbamazepin là cần thiết tùy thuộc vào các phép đo nồng độ/ hoạt lực của carbamazepin.
- Thuốc chẹn kênh calci: Một số thuốc chẹn kênh calci (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil và felodipin) được chuyển hóa bởi CYP3A4. Fluconazol có thể làm tăng khả năng

tiếp xúc của thuốc chẹn kênh calci với CYP3A4. Do đó nên giám sát thường xuyên tác dụng phụ của những thuốc này.

- Celecoxib: Điều trị đồng thời fluconazol (200 mg mỗi ngày) với celecoxib (200 mg), Cmax và AUC tăng lên tương ứng là 68%, 134%. Nên giảm $\frac{1}{2}$ liều celecoxib khi cần kết hợp với fluconazol.

- Fentanyl: Đã có trường hợp tử vong do nhiễm độc fentanyl do sự tương tác giữa fentanyl và fluconazol. Các nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy fluconazol có tác dụng làm trì hoãn sự thải trừ fentanyl ra khỏi cơ thể một cách đáng kể. Nồng độ fentanyl cao có thể dẫn đến suy hô hấp. Bệnh nhân dùng fentanyl cần được theo dõi chặt chẽ bởi các nguy cơ tiềm ẩn của việc suy hô hấp. Điều chỉnh liều fentanyl là cần thiết.

- Halofantrin: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ halofantrin trong huyết tương do tác dụng ức chế CYP3A4. Nồng độ halofantrin tăng trong huyết tương có thể dẫn đến kéo dài thời gian QT và có thể gây xoắn đỉnh (hiếm gặp). Do đó chống chỉ định khi dùng fluconazol với halofantrin.

- Thuốc ức chế HMG – CoA reductase: Các bệnh về cơ, cũng như nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời fluconazol với các chất ức chế HMG – CoA reductase được chuyển hóa qua CYP3A4, như atorvastatin và simvastatin, hoặc thông qua CYP2C9 như fluvastatin. Nếu việc điều trị đồng thời với fluconazol là cần thiết, bệnh nhân phải được theo dõi các triệu chứng của bệnh cơ và tiêu cơ vân, nồng độ creatinin kinase cần được theo dõi. Nên dùng HMG – reductase nếu nồng độ creatinin kinase được quan sát thấy hoặc nghi ngờ có triệu chứng về bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân.

- Losartan: Fluconazol ức chế chuyển hóa của losartan – chất chuyển hóa có hoạt tính (E-3174), gắn trên các receptor angiotensin II. Huyết áp của bệnh nhân cần được theo dõi liên tục khi dùng đồng thời 2 thuốc này.

- Methadon: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ methadon trong huyết thanh. Do đó, việc điều chỉnh liều methadon ở bệnh nhân là cần thiết.

- Các thuốc NSAIDs: Khi dùng đồng thời flurbiprofen với fluconazol, nồng độ Cmax và AUC đã tăng tương ứng là 23% và 81%. Tương tự như vậy, nồng độ Cmax và AUC của các đồng phân S - ibuprofen đã tăng tương ứng là 15% và 82%. Mặc dù chưa có nghiên cứu cụ thể, fluconazol có thể làm gia tăng nồng độ của các NSAIDs được chuyển hóa bởi CYP2C9 (naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Cần giám sát chặt chẽ và thường xuyên các tác dụng phụ và độc tính có liên quan đến NSAIDs. Điều chỉnh liều NSAIDs là cần thiết.

- Prednison: Đã có báo cáo về trường hợp bệnh nhân ghép gan điều trị bằng prednisolon gây suy võ thượng thận cấp tính sau khi ngưng điều trị fluconazol 3 tháng. Việc ngưng điều trị fluconazol có thể gây tăng cường CYP3A4 dẫn đến tăng sự trao đổi của prednison. Bệnh nhân điều trị lâu dài với fluconazol và prednison nên được theo dõi cẩn thận bệnh lý suy võ thượng thận khi ngưng dùng fluconazol.

- Saquinavir: Fluconazol làm tăng AUC của saquinavir khoảng 50%, Cmax khoảng 55%, do ức chế chuyển hóa qua gan (CYP3A4) của saquinavir và ức chế P-glycoprotein. Việc điều chỉnh liều saquinavir là cần thiết.

- Thuốc ức chế men chuyển (như ciclosporin, everolimus, sirolimus và tacrolimus):

- + 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 creatinin huyết thanh và 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.

- + Sirolimus: Fluconazol làm tăng nồng độ sirolimus trong huyết tương bằng cách ức chế chuyển hóa của sirolimus thông qua hệ thống CYP3A4 và P-glycoprotein. Nên điều chỉnh liều sirolimus khi kết hợp cả 2 thuốc này.

- + Tacrolimus: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh khi dùng đường uống lên đến 5 lần vì ức chế chuyển hóa tacrolimus qua CYP3A4 trong ruột. Không

có thay đổi dược động học đáng kể đã được quan sát thấy khi tiêm tĩnh mạch tacrolimus. Nồng độ của tacrolimus liên quan đến thận. Liều dùng của tacrolimus đường uống nên được giảm tùy thuộc vào nồng độ tacrolimus.

+ Everolimus: Mặc dù không được nghiên cứu *in vivo* hoặc *in vitro*, fluconazol có thể làm tăng nồng độ của everolimus trong huyết thanh thông qua việc ức chế CYP3A4.

- Vitamin A: Dựa trên một báo cáo về trường hợp của một bệnh nhân điều trị kết hợp acid retinoid dạng trans toàn phần (một dạng acid của Vitamin A) với fluconazol, tác dụng không mong muốn liên quan đến thần kinh trung ương đã phát triển dưới dạng u giả não bộ, hiện tượng này biến mất sau khi ngừng sử dụng fluconazol. Có thể dùng kết hợp các thuốc này nhưng cần biết có thể xảy ra tác dụng không mong muốn liên quan đến hệ thần kinh trung ương.

- Voriconazol (ức chế CYP2C9 và CYP3A4): Dùng đồng thời với voriconazol đường uống (400mg mỗi 12h một lần trong 1 ngày, sau đó dùng liều 200mg mỗi 12h một lần trong 2,5 ngày) và fluconazol đường uống (400 mg vào ngày đầu tiên, sau đó dùng liều 200 mg mỗi 24 giờ trong 4 ngày tiếp theo) trên 8 nam giới khỏe mạnh, thấy C_{max} của voriconazol tăng lên trung bình là 57% (90% CI: 20%, 107%) và AUC của voriconazol tăng lên trung bình là 79% (90% CI: 40%, 128%). Chưa rõ cần giảm liều và/hoặc điều chỉnh tần suất dùng voriconazol và fluconazol như thế nào để tránh tác dụng này. Cần theo dõi các tác dụng phụ của voriconazol nếu dùng voriconazol ngay sau khi dùng fluconazol.

- Chiết xuất cây dừa cạn: Mặc dù chưa được nghiên cứu, nhưng fluconazol có thể làm tăng nồng độ các alkaloids vinca (vincristin, vinblastin) dẫn đến nhiễm độc thần kinh, có thể do tác dụng ức chế CYP3A4.

- Rifabutin và rifampicin: Dùng đồng thời fluconazol (200 mg/ngày) và rifabutin (300mg/ngày) cho người 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% thời gian bán thải 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 đồng thời fluconazol và 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 làm thay đổi chuyển hóa và thanh thải của zidovudin. Fluconazol có thể làm tăng AUC (74%), nồng độ đỉnh huyết tương (84%) và thời gian bán thải cuối (128%) của zidovudin ở người bệnh nhiễm HIV. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa rõ, bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc này cần được giám sát chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của zidovudin.

- Chất chống đông máu nhóm coumarin: Trên nghiên cứu lâm sàng cho thấy, cũng như các thuốc chống đông khác của azolin, các trường hợp xuất huyết (bầm, tử cung, chảy máu đường tiêu hóa, tiểu máu và melena) đã được báo cáo, kết hợp với tăng thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng fluconazol đồng thời với warfarin. Điều trị đồng thời fluconazol và warfarin thời gian prothrombin đã được kéo dài đến 2 lần, có thể do sự ức chế sự chuyển hóa warfarin qua CYP2C9. Ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin hoặc indanedion đồng thời với fluconazol, thời gian prothrombin phải được theo dõi cẩn thận. Có thể cần điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông.

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

- Cisaprid: Dùng đồng thời fluconazol và cisaprid có thể làm tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương, có thể gây tác dụng phụ trên tim (bao gồm cả xoắn đỉnh). Chống chỉ định phối hợp hai thuốc này.

- Phenytoin: Dùng đồng thời fluconazol và phenytoin sẽ gây tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương (128%) và tăng AUC (75%) của phenytoin dẫn tới 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 nhóm sulfonylure: 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 điều trị đái tháo đường.

Nếu dùng đồng thời fluconazol với tolbutamid, glyburid, glipizid hoặc bất cứ một thuốc 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.

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

- Các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương: Fluconazol có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của amitriptylin, gây biểu hiện độc tính trên thần kinh trung ương ở một số bệnh nhân, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này. Fluconazol cũng có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của carbamazepin, tăng độc tính, phải theo dõi nồng độ carbamazepin trên các bệnh nhân dùng đồng thời với fluconazol. Fluconazol làm tăng nồng độ của midazolam và làm tăng tác dụng trên tâm thần vận động của dẫn xuất benzodiazepin, cần giám sát chặt chẽ và hiệu chỉnh liều midazolam nếu thấy biểu hiện tăng tác dụng an thần trên bệnh nhân.

- Ivacaftor: Khi dùng đồng thời với ivacaftor, một chất điều hòa vận chuyển yếu tố xơ nang qua màng tế bào (CFTR), làm tăng phơi nhiễm với ivacaftor gấp 3 lần và làm tăng phơi nhiễm với hydroxymethyl-ivacaftor (M1) gấp 1,9 lần. Cần giảm liều ivacaftor xuống còn 150 mg một lần mỗi ngày nếu bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A ở mức độ trung bình, như fluconazol và erythromycin.

10. Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc?

Bệnh nhân nên uống liều thuốc đã quên ngay khi nhớ ra. Nếu gần tới thời gian uống liều tiếp theo, hãy bỏ qua liều quên dùng, và uống liều tiếp theo như bình thường. Không uống cùng lúc 2 liều.

11. Cần bảo quản thuốc như thế nào?

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

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

Có thể xuất hiện triệu chứng ảo giác, hoang tưởng khi dùng quá liều.

13. Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo?

Nếu chẩn 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.

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 thăm phân máu.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc:

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc gan.

Nên dùng điều trị fluconazol nếu bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng cho thấy bệnh gan tiến triển. Nếu có bất thường về xét nghiệm chức năng xảy ra trong khi dùng fluconazol, cần theo dõi gan xảy ra trong khi dùng fluconazol, cần theo dõi tình trạng tổn thương gan nặng lên trên bệnh nhân.

Dùng fluconazol có thể gây ra phát triển quá mức các chủng *Candida* không nhạy cảm (ngoài *Calbicans*), bao gồm *C. krusei*, bệnh nhân cần dùng thuốc chống nấm khác thay thế.

Vì đã gặp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh trên bệnh nhân dùng fluconazol, cần thận trọng trên bệnh nhân tiềm ẩn tình trạng tiền loạn nhịp.

Đã có báo cáo về một số hiếm các trường hợp viêm da tróc vảy có nguy cơ đe dọa tính mạng khi dùng fluconazol trên bệnh nhân nặng. Với các bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch (ví dụ bệnh nhân nhiễm HIV), nếu xuất hiện ban da trong khi điều trị bằng fluconazol, cần giám sát chặt chẽ và ngừng thuốc khi tổn thương có biểu hiện tiến triển.

15. Khi nào cần tham vấn bác sỹ, dược sỹ?

Bệnh nhân nên thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.

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

16. Hạn dùng của thuốc:

48 tháng kể từ ngày sản xuất.

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

S.C. Slavia Pharm S.R.L.

Bd. Theodor Pallady nr. 44C, District 3, Bucharest – Rumani.

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

08/01/2018.



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em. Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

TÊN THUỐC

Upetal®

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nang chứa:

Hoạt chất: Fluconazol 150 mg.

Tá dược: Cellulose vi tinh thể, talc, magnesi stearat.

Vỏ nang: Titan dioxit (E 171), ponceau 4R (E 124), erythrosin (E 127), Sunset Yellow (E 110), Brilliant Blue (E 133), methyl parahydroxybenzoat (E 218), propyl parahydroxybenzoat (E 216), gelatin.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang.

CÁC ĐẶC TÍNH 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 (ví dụ amino acid, kali) và làm giảm nhập các phân tử tiền chất (ví dụ purin và pyrimidin tiền chất của DNA). Fluconazol tác động bằng cách ức chế cytochrom P₄₅₀ 14-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 cytochrom 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.

Phổ kháng nấm:

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

In vitro, fluconazol 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 fluconazol.

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.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Fluconazol được hấp thu tốt qua đường uống và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sinh khả dụng 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 - 10 ngày. Không giống như một vài thuốc chống nấm imidazol khác (ví dụ ketoconazol), hấp thu fluconazol không chịu ảnh hưởng của pH dịch vị.

Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Nồng độ thuốc trong nước tiểu và da cao gấp khoảng 10 lần so với nồng độ trong huyết tương. 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% - 90% nồng độ trong huyết tương ngay cả khi màng não không bị viêm. Tỷ lệ gắn với protein khoảng 12%. Thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên thể với tỷ lệ 80% hoặc cao hơn. Thời gian bán thải khoảng 30 giờ (dao động trong khoảng 20 - 50 giờ), và tăng ở người bệnh suy thận. Thuốc cũng được loại bằng thẩm phân.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 1 viên nang.

CHỈ ĐỊNH

Fluconazol được chỉ định trong các bệnh nấm *Candida* ở miệng - họng, thực quản, âm hộ - âm đạo và các bệnh nhiễm nấm *Candida* toàn thân nghiêm trọng khác (như nhiễm *Candida* đường niệu, màng bụng, máu, phổi, và nhiễm *Candida* phát tán). Thuốc cũng được dùng để chữa viêm màng não do *Cryptococcus neoformans*, các bệnh nấm do *Blastomyces*, *Coccidioides immitis* và *Histoplasma*, một số bệnh nấm da (nấm da đầu, thân, đùi, chân,...) gây ra bởi *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*.

Nói chung fluconazol được dành cho người bệnh không dung nạp các thuốc trị nấm thông thường hoặc khi các thuốc này không có tác dụng. Vì fluconazol được người bệnh dung nạp tương đối tốt lại có thể dùng theo đường uống nên thuốc rất thuận lợi cho những người bệnh cần trị nấm lâu dài.

Fluconazol cũng dùng để dự phòng nhiễm nấm *Candida* cho bệnh nhân ghép tạng (ghép tủy, ghép gan,...), bệnh nhân ung thư. Ngoài ra thuốc còn được dùng để phòng các bệnh nhiễm nấm trầm trọng (như nhiễm nấm *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Coccidioides immitis*) ở người nhiễm HIV.

Dự phòng thứ phát nhiễm nấm *Candida* miệng - hầu ở bệnh nhân nhiễm HIV.

Điều trị nhiễm nấm biểu bì lan rộng (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*) hoặc nấm bàn chân (*Tinea pedis*) ở bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường nhưng không điều trị được bằng thuốc bôi tại chỗ.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng và thời gian điều trị bằng Upetal tùy thuộc vào dạng và mức độ bệnh, loại nấm gây bệnh, chức năng thận và đáp ứng của người bệnh với thuốc. Điều trị phải liên tục cho đến khi biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm chứng tỏ bệnh đã khỏi hẳn; điều trị không đủ thời gian có thể làm cho bệnh tái phát. Điều trị duy trì thường cần thiết để phòng ngừa bệnh tái phát ở người bệnh AIDS và viêm màng não *Cryptococcus*, hoặc bệnh nấm *Candida* miệng - hầu tái phát.

- Liều cho người lớn:

Trường hợp nhiễm nấm *Candida*:

Nhiễm nấm *Candida* trên đường sinh dục: Uống một liều duy nhất 1 viên nang 150mg.

Nhiễm nấm *Candida* đường niệu và màng bụng: Uống liều 1 viên nang 150mg/ngày.

Nhiễm nấm *Candida* hầu họng: Dùng 2 viên cho ngày đầu tiên, ngày tiếp theo: 1 viên nang 150mg/ngày duy trì 7 - 21 ngày cho đến khi nấm *Candida* hầu họng thuyên giảm.

Nhiễm nấm *Candida* hầu họng và nấm *Candida* thực quản: 1 viên nang 150mg /ngày hoặc 4 viên nang 150mg /tuần, điều trị kéo dài đối với bệnh nhân bị ức chế miễn dịch mãn tính.

Dự phòng thứ phát nhiễm nấm *Candida* miệng - hầu ở bệnh nhân nhiễm HIV: Uống 1 viên nang 150mg, 1 lần 1 tuần.

Điều trị nhiễm nấm biểu bì lan rộng (*Tinea corporis*, *Tinea cruris*) hoặc nấm bàn chân (*Tinea pedis*) ở bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường nhưng không điều trị được bằng thuốc bôi tại chỗ: Uống 1 viên nang 150mg, 1 lần 1 tuần trong 4 tuần.

- *Liều dùng cho người suy thận:*

Người lớn suy chức năng thận phải điều chỉnh liều như sau:

Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Tỷ lệ % liều khuyến dùng
>50	100
<50 và không kèm thâm tách máu	50
Người bệnh thâm tách máu	100 sau mỗi lần thâm tách

Nên cho dùng fluconazol sau khi tiến hành thâm phân máu xong vì mỗi lần thâm phân kéo dài 3 giờ sẽ làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương khoảng 50%. Không cần điều chỉnh liều trong liệu pháp dùng một liều duy nhất để trị bệnh nấm âm hộ - âm đạo.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với fluconazol, nhóm azol hoặc với bất kỳ một tá dược nào trong thành phần của thuốc.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Không phối hợp fluconazol với terfenadin, các thuốc đã biết kéo dài khoảng QT và chuyển hóa qua CYP3A4 như cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin và erythromycin.

NHỮNG LƯU Ý ĐẶC BIỆT VÀ CẢNH BÁO KHI SỬ DỤNG THUỐC

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc gan.

Nên dùng điều trị fluconazol nếu bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng cho thấy bệnh gan tiến triển. Nếu có bất thường về xét nghiệm chức năng xảy ra trong khi dùng fluconazol, cần theo dõi gan xảy ra trong khi dùng fluconazol, cần theo dõi tình trạng tổn thương gan nặng lên trên bệnh nhân.

Dùng fluconazol có thể gây ra phát triển quá mức các chủng *Candida* không nhạy cảm (ngoài *Calbicans*), bao gồm *C. krusei*, bệnh nhân cần dùng thuốc chống nấm khác thay thế.

Vì đã gặp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh trên bệnh nhân dùng fluconazol, cần thận trọng trên bệnh nhân tiềm ẩn tình trạng tiền loạn nhịp.

Đã có báo cáo về một số hiếm các trường hợp viêm da tróc vảy có nguy cơ đe dọa tính mạng khi dùng fluconazol trên bệnh nhân nặng. Với các bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch (ví dụ bệnh nhân nhiễm HIV), nếu xuất hiện ban da trong khi điều trị bằng fluconazol, cần giám sát chặt chẽ và ngừng thuốc khi tổn thương có biểu hiện tiến triển.

TƯƠNG TÁC THUỐC

- Ảnh hưởng của fluconazol lên các thuốc khác:

Fluconazol là một chất ức chế mạnh mẽ cytochrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 và là chất ức chế vừa phải CYP3A4. Ngoài các tương tác đã được quan sát và ghi nhận dưới đây, có nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương của các hợp chất khác chuyển hóa bởi CYP2C9 và CYP3A4 dùng cùng với fluconazol. Do đó cần thận trọng khi sử dụng các kết hợp này và bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Tác dụng ức chế enzyme của fluconazol kéo dài 4-5 ngày sau khi ngưng dùng fluconazol do thời gian bán hủy của fluconazol kéo dài. (xem phần dược động học).

- Cyclophosphamid: Liệu pháp phối hợp giữa cyclophosphamid và fluconazol làm tăng bilirubin huyết thanh và creatinin huyết thanh. Có thể sử dụng phối hợp 2 thuốc này khi xem xét tăng nguy cơ tăng bilirubin huyết thanh và creatinin huyết thanh.

- Terfenadin: Một nghiên cứu đã được thực hiện bởi một sự xuất hiện của rối loạn nhịp tim nghiêm trọng gây kéo dài khoảng QT ở bệnh nhân kháng nấm nhóm azol khi kết hợp với terfenadin. Nghiên cứu khi dùng liều hàng ngày 200 mg fluconazol không chứng minh được

khoảng kéo dài QTc. Nghiên cứu khác ở 400 mg và 800 mg chứng minh rằng fluconazol uống liều 400 mg hoặc nhiều hơn làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của terfenadin khi dùng đồng thời. Chống chỉ định khi kết hợp fluconazol ở liều lớn hơn 400 mg với terfenadin. Khi kết hợp fluconazol ở liều dưới 400 mg với terfenadin, bệnh nhân nên được theo dõi thật cẩn thận.

- Benzodiazepin (thuốc tác dụng ngắn hạn) như midazolam, triazolam: Sau khi uống midazolam, fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ midazolam. Khi dùng đồng thời fluconazol 200mg và midazolam 7,5 mg làm tăng AUC (diện tích dưới đường cong) của midazolam gấp 3,7 lần và thời gian bán thải gấp 2,3 lần. Đã có báo cáo về cường độ và thời gian tác dụng của triazolam tăng lên nếu dùng đồng thời với fluconazol. Nếu cần thiết phải điều trị đồng thời cả benzodiazepin và fluconazol ở bệnh nhân, nên cân nhắc giảm liều benzodiazepin và theo dõi bệnh nhân thường xuyên.

- Thuốc tránh thai đường uống: Hai nghiên cứu dược động học trên một thuốc tránh thai kết hợp đã được thực hiện trong đó sử dụng đa liều fluconazol. Không có ảnh hưởng rõ rệt nào lên nồng độ hormon trong nghiên cứu sử dụng liều fluconazol 50 mg, trong khi đó với liều hàng ngày 200 mg, AUC (diện tích dưới đường cong) của ethinyl estradiol tăng 40% và levonorgestrel tăng 24%. Vì vậy, sử dụng đa liều fluconazol với các liều này ít có khả năng ảnh hưởng lên tác dụng của thuốc tránh thai đường uống dạng kết hợp.

- Pimozid: Mặc dù không được nghiên cứu *in vitro* hay *in vivo*, dùng đồng thời fluconazol với pimozid có thể dẫn đến việc ức chế chuyển hóa pimozid. Nồng độ pimozid tăng trong huyết tương có thể dẫn đến kéo dài thời gian QT và có thể gây xoắn đỉnh (hiếm gặp). Do đó chống chỉ định khi dùng fluconazol với pimozid.

- Quinidin: Mặc dù không được nghiên cứu *in vitro* hay *in vivo*, dùng đồng thời fluconazol với quinidin có thể dẫn đến việc ức chế chuyển hóa quinidin. Nồng độ quinidin tăng trong huyết tương có thể dẫn đến kéo dài thời gian QT và có thể gây xoắn đỉnh (hiếm gặp). Do đó chống chỉ định khi dùng fluconazol với quinidin.

- Erythromycin: Sử dụng đồng thời fluconazol và erythromycin có khả năng làm tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài QT, nhịp xoắn đỉnh) và do đó tử vong đột ngột. Không sử dụng đồng thời fluconazol và erythromycin.

- Amiodaron: Dùng đồng thời fluconazol với amiodaron có thể làm kéo dài khoảng QT. Do đó, cần thận trọng khi kết hợp cả 2 thuốc, đặc biệt là với liều cao fluconazol (800mg).

- Hydrochlorothiazid: Trong nghiên cứu về tương tác dược động học, việc dùng đa liều hydrochlorothiazid trên những người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng nồng độ fluconazol trong huyết tương lên đến 40%.

- Alfentanil: Điều trị đồng thời alfentanil khi tiêm tĩnh mạch (20 µg/kg) với fluconazol (400 mg) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, AUC₁₀ tăng lên 2 lần, có thể thông qua sự ức chế CYP3A4. Có thể cần thiết phải điều chỉnh liều alfentanil.

- Amitriptylin, nortriptylin: Fluconazol làm tăng tác dụng của amitriptylin, nortriptylin. Nồng độ của 5-nortriptylin và/hoặc S-amitriptylin có thể được đo ban đầu hoặc sau 1 tuần.

- Amphotericin B: Dùng đồng thời fluconazol và amphotericin B trên chuột nhắt bình thường nhiễm bệnh và suy giảm miễn dịch cho thấy kết quả như sau: Có thêm tác dụng chống nấm nhẹ đối với nhiễm nấm *C.albicans* toàn thân, không có tương tác trong trường hợp nhiễm *Cryptococcus neoformans* nội sọ, và có hiện tượng kháng 2 sản phẩm thuốc này đối với trường hợp nhiễm *A. fumigatus* toàn thân. Chưa rõ kết quả thu được từ các nghiên cứu này có ý nghĩa lâm sàng hay không.

- Azithromycin: Nghiên cứu ngẫu nhiên trên 18 người khỏe mạnh đánh giá tác dụng của 1 liều azithromycin 1200 mg khi kết hợp với fluconazol 800 mg cho thấy không có tương tác ý nghĩa giữa fluconazol và azithromycin.

- Carbamazepin: Fluconazol ức chế chuyển hóa của carbamazepin và làm tăng nồng độ fluconazol trong huyết thanh lên 30% đã được quan sát thấy. Có thể có nguy cơ ngộ độc

carbamazepin. Việc điều chỉnh nồng độ của carbamazepin là cần thiết tùy thuộc vào các phép đo nồng độ/ hoạt lực của carbamazepin.

- Thuốc chẹn kênh calci: Một số thuốc chẹn kênh calci (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil và felodipin) được chuyển hóa bởi CYP3A4. Fluconazol có thể làm tăng khả năng tiếp xúc của thuốc chẹn kênh calci với CYP3A4. Do đó nên giám sát thường xuyên tác dụng phụ của những thuốc này.

- Celecoxib: Điều trị đồng thời fluconazol (200 mg mỗi ngày) với celecoxib (200 mg), C_{max} và AUC tăng lên tương ứng là 68%, 134%. Nên giảm ½ liều celecoxib khi cần kết hợp với fluconazol.

- Fentanyl: Đã có trường hợp tử vong do nhiễm độc fentanyl do sự tương tác giữa fentanyl và fluconazol. Các nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy fluconazol có tác dụng làm trì hoãn sự thải trừ fentanyl ra khỏi cơ thể một cách đáng kể. Nồng độ fentanyl cao có thể dẫn đến suy hô hấp. Bệnh nhân dùng fentanyl cần được theo dõi chặt chẽ bởi các nguy cơ tiềm ẩn của việc suy hô hấp. Điều chỉnh liều fentanyl là cần thiết.

- Halofantrin: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ halofantrin trong huyết tương do tác dụng ức chế CYP3A4. Nồng độ halofantrin tăng trong huyết tương có thể dẫn đến kéo dài thời gian QT và có thể gây xoắn đỉnh (hiếm gặp). Do đó chống chỉ định khi dùng fluconazol với halofantrin.

- Thuốc ức chế HMG – CoA reductase: Các bệnh về cơ, cũng như nguy cơ tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời fluconazol với các chất ức chế HMG – CoA reductase được chuyển hóa qua CYP3A4, như atorvastatin và simvastatin, hoặc thông qua CYP2C9 như fluvastatin. Nếu việc điều trị đồng thời với fluconazol là cần thiết, bệnh nhân phải được theo dõi các triệu chứng của bệnh cơ và tiêu cơ vân, nồng độ creatinin kinase cần được theo dõi. Nên dùng HMG – reductase nếu nồng độ creatinin kinase được quan sát thấy hoặc nghi ngờ có triệu chứng về bệnh cơ hoặc tiêu cơ vân.

- Losartan: Fluconazol ức chế chuyển hóa của losartan – chất chuyển hóa có hoạt tính (E-3174), gắn trên các receptor angiotensin II. Huyết áp của bệnh nhân cần được theo dõi liên tục khi dùng đồng thời 2 thuốc này.

- Methadon: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ methadon trong huyết thanh. Do đó, việc điều chỉnh liều methadon ở bệnh nhân là cần thiết.

- Các thuốc NSAIDs: Khi dùng đồng thời flurbiprofen với fluconazol, nồng độ C_{max} và AUC đã tăng tương ứng là 23% và 81%. Tương tự như vậy, nồng độ C_{max} và AUC của các đồng phân S - ibuprofen đã tăng tương ứng là 15% và 82%. Mặc dù chưa có nghiên cứu cụ thể, fluconazol có thể làm gia tăng nồng độ của các NSAIDs được chuyển hóa bởi CYP2C9 (naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Cần giám sát chặt chẽ và thường xuyên các tác dụng phụ và độc tính có liên quan đến NSAIDs. Điều chỉnh liều NSAIDs là cần thiết.

- Prednison: Đã có báo cáo về trường hợp bệnh nhân ghép gan điều trị bằng prednisolon gây suy vỏ thượng thận cấp tính sau khi ngưng điều trị fluconazol 3 tháng. Việc ngưng điều trị fluconazol có thể gây tăng cường CYP3A4 dẫn đến tăng sự trao đổi của prednison. Bệnh nhân điều trị lâu dài với fluconazol và prednison nên được theo dõi cẩn thận bệnh lý suy vỏ thượng thận khi ngưng dùng fluconazol.

- Saquinavir: Fluconazol làm tăng AUC của saquinavir khoảng 50%, C_{max} khoảng 55%, do ức chế chuyển hóa qua gan (CYP3A4) của saquinavir và ức chế P-glycoprotein. Việc điều chỉnh liều saquinavir là cần thiết.

- Thuốc ức chế men chuyển (như ciclosporin, everolimus, sirolimus và tacrolimus):

- + 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 creatinin huyết thanh và nồng độ ciclosporin trong huyết tương ở người bệnh đang dùng cùng điều trị bằng fluconazol và liều dùng ciclosporin phải điều chỉnh cho thích hợp.

- + Sirolimus: Fluconazol làm tăng nồng độ sirolimus trong huyết tương bằng cách ức chế chuyển hóa của sirolimus thông qua hệ thống CYP3A4 và P-glycoprotein. Nên điều chỉnh liều sirolimus khi kết hợp cả 2 thuốc này.
- + Tacrolimus: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ tacrolimus trong huyết thanh khi dùng đường uống lên đến 5 lần vì ức chế chuyển hóa tacrolimus qua CYP3A4 trong ruột. Không có thay đổi được động học đáng kể đã được quan sát thấy khi tiêm tĩnh mạch tacrolimus. Nồng độ của tacrolimus liên quan đến thận. Liều dùng của tacrolimus đường uống nên được giảm tùy thuộc vào nồng độ tacrolimus.
- + Everolimus: Mặc dù không được nghiên cứu *in vivo* hoặc *in vitro*, fluconazol có thể làm tăng nồng độ của everolimus trong huyết thanh thông qua việc ức chế CYP3A4.
- Vitamin A: Dựa trên một báo cáo về trường hợp của một bệnh nhân điều trị kết hợp acid retinoid dạng trans toàn phần (một dạng acid của Vitamin A) với fluconazol, tác dụng không mong muốn liên quan đến thần kinh trung ương đã phát triển dưới dạng u giả não bộ, hiện tượng này biến mất sau khi ngừng sử dụng fluconazol. Có thể dùng kết hợp các thuốc này nhưng cần biết có thể xảy ra tác dụng không mong muốn liên quan đến hệ thần kinh trung ương.
- Voriconazol (ức chế CYP2C9 và CYP3A4): Dùng đồng thời với voriconazol đường uống (400mg mỗi 12h một lần trong 1 ngày, sau đó dùng liều 200mg mỗi 12h một lần trong 2,5 ngày) và fluconazol đường uống (400 mg vào ngày đầu tiên, sau đó dùng liều 200 mg mỗi 24 giờ trong 4 ngày tiếp theo) trên 8 nam giới khỏe mạnh, thấy Cmax của voriconazol tăng lên trung bình là 57% (90% CI: 20%, 107%) và AUC của voriconazol tăng lên trung bình là 79% (90% CI: 40%, 128%). Chưa rõ cần giảm liều và/hoặc điều chỉnh tần suất dùng voriconazol và fluconazol như thế nào để tránh tác dụng này. Cần theo dõi các tác dụng phụ của voriconazol nếu dùng voriconazol ngay sau khi dùng fluconazol.
- Chiết xuất cây dừa cạn: Mặc dù chưa được nghiên cứu, nhưng fluconazol có thể làm tăng nồng độ các alkaloids vinca (vincristin, vinblastin) dẫn đến nhiễm độc thần kinh, có thể do tác dụng ức chế CYP3A4.
- Rifabutin và rifampicin: Dùng đồng thời fluconazol (200 mg/ngày) và rifabutin (300mg/ngày) cho người 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 được 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% thời gian bán thải fluconazol trong huyết tương. Tầm quan trọng lâm sàng của tương tác được 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 đồng thời fluconazol và 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 làm thay đổi chuyển hóa và thanh thải của zidovudin. Fluconazol có thể làm tăng AUC (74%), nồng độ đỉnh huyết tương (84%) và thời gian bán thải cuối (128%) của zidovudin ở người bệnh nhiễm HIV. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng của tương tác này chưa rõ, bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc này cần được giám sát chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của zidovudin.
- Chất chống đông máu nhóm coumarin: Trên nghiên cứu lâm sàng cho thấy, cũng như các thuốc chống đông khác của azolin, các trường hợp xuất huyết (bầm, tử cung, chảy máu đường tiêu hóa, tiểu máu và melena) đã được báo cáo, kết hợp với tăng thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng fluconazol đồng thời với warfarin. Điều trị đồng thời fluconazol và warfarin thời gian prothrombin đã được kéo dài đến 2 lần, có thể do sự ức chế sự chuyển hóa warfarin

qua CYP2C9. Ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu coumarin hoặc indanedion đồng thời với fluconazol, thời gian prothrombin phải được theo dõi cẩn thận. Có thể cần điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông.

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

- Cisaprid: Dùng đồng thời fluconazol và cisaprid có thể làm tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương, có thể gây tác dụng phụ trên tim (bao gồm cả xoắn đỉnh). Chống chỉ định phối hợp hai thuốc này.

- Phenytoin: Dùng đồng thời fluconazol và phenytoin sẽ gây tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương (128%) và tăng AUC (75%) của phenytoin dẫn tới ngộ độc phenytoin, còn được 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 nhóm sulfonylure: 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 điều trị đái tháo đường.

Nếu dùng đồng thời fluconazol với tolbutamid, glyburid, glipizid hoặc bất cứ một thuốc 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.

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

- Các thuốc tác dụng trên hệ thần kinh trung ương: Fluconazol có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của amitriptylin, gây biểu hiện độc tính trên thần kinh trung ương ở một số bệnh nhân, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này. Fluconazol cũng có thể ức chế chuyển hóa và làm tăng nồng độ của carbamazepin, tăng độc tính, phải theo dõi nồng độ carbamazepin trên các bệnh nhân dùng đồng thời với fluconazol. Fluconazol làm tăng nồng độ của midazolam và làm tăng tác dụng trên tâm thần vận động của dẫn xuất benzodiazepin, cần giám sát chặt chẽ và hiệu chỉnh liều midazolam nếu thấy biểu hiện tăng tác dụng an thần trên bệnh nhân.

- Ivacaftor: Khi dùng đồng thời với ivacaftor, một chất điều hòa vận chuyển yếu tố xơ nang qua màng tế bào (CFTR), làm tăng phơi nhiễm với ivacaftor gấp 3 lần và làm tăng phơi nhiễm với hydroxymethyl-ivacaftor (M1) gấp 1,9 lần. Cần giảm liều ivacaftor xuống còn 150 mg một lần mỗi ngày nếu bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A ở mức độ trung bình, như fluconazol và erythromycin.

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

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 lợi ích điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

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 LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Bệnh nhân sử dụng thuốc có thể gặp các triệu chứng đau đầu, chóng mặt. Vì vậy, cần thận trọng khi lái xe và vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Thường gặp, ADR > 1/100, ít gặp 1/1000 < ADR < 1/100, hiếm gặp ADR < 1/1000,

Xếp theo hệ cơ quan	Tần suất xuất hiện	Tác dụng không mong muốn
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Hiếm gặp	Giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.
	Ít gặp	Thiếu máu
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Hiếm gặp	Sốc phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Ít gặp	Chán ăn
	Hiếm gặp	Tăng cholesterol máu, tăng triglycerid máu, hạ kali máu
Rối loạn tâm thần	Ít gặp	Mất ngủ, ngủ gà
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp	Đau đầu
	Ít gặp	Động kinh, chóng mặt, dị cảm, thay đổi vị giác.
	Hiếm gặp	Run rẩy
Rối loạn tai và tiền đình	Ít gặp	Mất thăng bằng
Rối loạn trên tim	Hiếm gặp	Xoắn đỉnh, kéo dài thời gian QT
Rối loạn tiêu hóa	Thường gặp	Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy
	Ít gặp	Táo bón, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng.
Rối loạn gan mật	Thường gặp	Nồng độ aminotransferase alanin, aminotransferase aspartat và phosphatetase alkaline trong máu tăng lên
	Ít gặp	Uất mật, vàng da, tăng bilirubin.
	Hiếm gặp	Suy gan, hoại tử tế bào gan, viêm gan, tổn thương tế bào gan.
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban
	Ít gặp	Ngứa, mề đay, tăng tiết mồ hôi, ban đỏ nhiễm sắc*
	Hiếm gặp	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, bệnh viêm da bong vảy, phù mạch, phù mắt, rụng tóc
Rối loạn cơ xương, mô liên kết & xương	Ít gặp	Đau cơ
Các rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Ít gặp	Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt

*Bao gồm ban đỏ nhiễm sắc cố định

SỬ DỤNG QUÁ LIỀU

Nếu chẩn 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. Có thể xuất hiện triệu chứng ảo giác, hoang tưởng khi dùng quá liều. 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 thăm phân máu.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

48 tháng kể từ ngày sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

S.C. Slavia Pharm S.R.L.

Bd. Theodor Pallady nr. 44C, District 3, Bucharest – Rumani.

NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

08/01/2018.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh