

829 / 159 / 319

on

theo 06

Tên sản phẩm: **SALGAD**



Tỉ lệ in bằng 100% kích thước thực tế

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 19/.../.../17.....



PHÓ GIÁM ĐỐC
DS. Nguyễn Xuân Phương

Tên sản phẩm: **SALGAD**
Vi pvc - nhôm x 1 viên



Tỉ lệ in bằng 100% kích thước thực tế



PHÓ GIÁM ĐỐC
DS. Nguyễn Xuân Phương

✓



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nang cứng

SALGAD

Thuốc bán theo đơn

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn khi sử dụng thuốc

PHẦN 1. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

1. Thành phần, hàm lượng của thuốc:

Mỗi viên nang cứng chứa:

Fluconazol150 mg

Tá dược: *Cellulose vi tinh thể M112, magnesi stearat, natri starch glycolat, natri lauryl sulfat.*

2. **Mô tả sản phẩm:** Viên nang cứng số 1, nắp nang màu xanh dương nhạt, thân nang màu trắng, bên trong có chứa bột thuốc màu trắng.

3. **Quy cách đóng gói:** Hộp 1 vi (PVC - Nhôm) x 1 viên.

4. Thuốc dùng cho bệnh gì?

Sản phẩm **SALGAD** chứa thành phần chính có tác dụng dược lý là fluconazol, thuộc nhóm thuốc gọi là triazol và là một tác nhân kháng nấm.

SALGAD được chỉ định cho người lớn để điều trị:

- Viêm màng não do *Cryptococcus*.
- Nhiễm nấm *Coccidioides*.
- Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc bao gồm ở miệng - họng, thực quản, đường niệu.
- Nhiễm nấm *Candida* âm đạo cấp tính hoặc tái phát, khi mà điều trị tại chỗ không thích hợp.
- Nhiễm nấm *Candida* bao quy đầu khi điều trị tại chỗ không thích hợp.
- Bệnh nấm da bao gồm nấm da chân, đùi, toàn thân, lang ben và nhiễm *Candida* trên da khi được chỉ định dùng toàn thân.
- *Tinea unguinum* (nấm móng) khi các thuốc khác không thích hợp.

SALGAD được chỉ định cho người lớn để dự phòng:

- Giảm tái phát *Candida* miệng - hầu và thực quản (nếu hệ miễn dịch của bạn yếu và không hoạt động thích hợp).
- Giảm tái phát *Candida* âm đạo (4 hoặc nhiều đợt 1 năm).
- Dự phòng nhiễm *Candida* ở những bệnh nhân giảm bạch cầu kéo dài (như bệnh nhân bị bệnh máu ác tính đang được hóa trị hoặc những bệnh nhân ghép tủy).

SALGAD được chỉ định cho trẻ em 0 - 17 tuổi:

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* niêm mạc (miệng - họng, thực quản), *Candida* phát tán, viêm màng não do *Cryptococcus*.
- Dự phòng nhiễm nấm *Candida* ở bệnh nhân bị tổn thương hệ miễn dịch.
- Điều trị duy trì để phòng tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao.

Chỉ dùng thuốc sau khi bạn được bác sỹ chẩn đoán là nhiễm nấm.

fl

5. Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng?

Luôn dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sỹ hoặc dược sỹ. Nếu bạn chưa rõ, hãy hỏi lại cho chắc chắn.

Cách dùng:

Thuốc dùng đường uống. Nuốt nguyên viên với một ly nước, có thể uống cùng hoặc không cùng bữa ăn.

Với các liều không phù hợp với hàm lượng của chế phẩm, tham khảo ý kiến bác sỹ để chọn dạng bào chế khác phù hợp hơn.

Nếu bạn có bất kỳ thắc mắc nào, hãy liên hệ với bác sỹ hoặc dược sỹ để biết thêm thông tin.

Liều dùng:

Người lớn:

Chỉ định	Liều dùng
Điều trị viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	Liều nạp: 400 mg trong ngày đầu, sau đó: 200 - 400 mg/ ngày, uống trong ít nhất 6 - 8 tuần. Nếu nặng, liều có thể tăng lên 800 mg.
Điều trị nhiễm nấm <i>Coccidioides</i>	200 - 400 mg x 1 lần/ ngày trong từ 11 - 24 tháng hoặc dài hơn. Liều có thể tăng lên 800 mg/ ngày.
Điều trị nhiễm nấm <i>Candida</i> niêm mạc	
Nhiễm <i>Candida</i> ở miệng - hầu, thực quản	Liều nạp: 200 mg - 400 mg trong ngày đầu, sau đó: 100 - 200 mg/ ngày, uống thuốc đến khi bác sỹ bảo ngừng.
Nhiễm <i>Candida</i> đường niệu	200 - 400 mg/ ngày, uống trong 7 - 21 ngày. Thời gian điều trị có thể lâu hơn nếu bạn bị tổn thương chức năng miễn dịch.
Nhiễm <i>Candida</i> sinh dục	
- Nhiễm <i>Candida</i> âm đạo cấp. - Nhiễm <i>Candida</i> bao quy đầu	150 mg Liều duy nhất.
- Điều trị và dự phòng <i>Candida</i> âm đạo tái phát (4 hoặc nhiều đợt 1 năm)	150 mg mỗi 3 ngày trong 3 liều đầu (uống vào ngày 1, 4 và 7), sau đó: 150 mg x 1 lần/ tuần. Liều duy trì: 6 tháng.
Điều trị nhiễm nấm da	
- Nấm da chân, - Nấm da toàn thân, - Nấm da đùi, - Nhiễm <i>Candida</i>	150 mg x 1 lần/ tuần 2 - 4 tuần, điều trị nhiễm nấm da chân có thể kéo dài đến 6 tháng.
<i>Lang ben</i>	300 - 400 mg x 1 lần/ tuần, uống trong 1 - 3 tuần.
<i>Tinea unguinum</i> (nấm móng)	150 mg x 1 lần/ tuần Tiếp tục điều trị cho đến khi móng bị nhiễm trùng được thay thế (móng mới không bị nhiễm mọc lên).
Dự phòng	
Dự phòng nhiễm <i>Candida</i> ở bệnh nhân bị giảm bạch cầu kéo dài	200 - 400 mg Điều trị bắt đầu khi bạn có nguy cơ nhiễm trùng.

Trẻ em và trẻ vị thành niên (0 - 17 tuổi)

Tham khảo ý kiến bác sỹ.

Người cao tuổi:

Có thể dùng liều như người lớn thông thường trừ khi bạn có các vấn đề về thận.

Bệnh nhân có vấn đề về thận:

Bác sỹ sẽ điều chỉnh liều phù hợp dựa trên chức năng thận của bạn.

6. Khi nào không nên dùng thuốc này?

Không nên dùng thuốc này nếu bạn:

- Mẫn cảm fluconazol, hoặc các thuốc cùng nhóm kháng nấm (như imidazol), hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Đang dùng các thuốc khác bao gồm terfenadin hoặc astemizol (thuốc kháng histamin), cisaprid (thuốc điều trị trào ngược acid, khó tiêu hoặc giảm nhu động dạ dày), pimizid (thuốc tâm thần) và quinidin (thuốc điều trị bệnh tim).
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

Không dùng thuốc nếu bạn gặp phải bất kỳ trường hợp nào ở trên. Tham khảo ý kiến của bác sĩ nếu bạn chưa chắc chắn.

7. Tác dụng không mong muốn

Như các thuốc khác, **SALGAD** có thể gây tác dụng không mong muốn, nhưng không phải ai cũng gặp phải.

Ngưng dùng thuốc và liên hệ ngay với bác sĩ nếu bạn gặp các phản ứng sau:

- Phản ứng dị ứng nặng (sốc phản vệ) hoặc quá mẫn bao gồm phát ban gây ngứa (phát ban), ngứa, đau miệng hoặc mắt, sốt, sưng mặt, môi, cổ họng hoặc lưỡi.
- Đột ngột thở khò khè hoặc tức ngực.
- Các vấn đề về gan như vàng da hoặc phần trắng của mắt (bệnh vàng da), nước tiểu sẫm màu, hoặc những thay đổi trong cách hoạt động của gan (thể hiện trong các xét nghiệm máu).
- Phát ban trên da nặng gây đỏ ửng, sốt, mụn nước hoặc loét (hội chứng Stevens-Johnson).
- Phát ban nặng kèm đỏ da, bong tróc và sưng da, trông giống như vết bỏng (hoại tử thượng bì nhiễm độc).

Các tác dụng không mong muốn khác:

Thường gặp (có thể ảnh hưởng lên đến 1 trong 10 người dùng thuốc)

Đau đầu, chóng mặt.

Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Tăng các chỉ số xét nghiệm chức năng gan.

Phát ban.

Ít gặp (có thể ảnh hưởng lên đến 1 trong 100 người dùng thuốc)

Thiếu máu, giảm số lượng hồng cầu làm da nhợt nhạt và yếu ớt, khó thở.

Chán ăn.

Không thể ngủ được, buồn ngủ.

Co giật, cảm giác châm chích, ngứa ran, thay đổi vị giác.

Hoa mắt.

Khó tiêu, đầy hơi, khô miệng.

Đau cơ.

Giảm lượng kali trong máu gây chuột rút, yếu ớt, nôn và thay đổi nhịp tim.

Đồ nhiều mồ hôi.

Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt.

Hiếm gặp (có thể ảnh hưởng lên đến 1 trong 1.000 người dùng thuốc)

Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính (có thể khiến bạn dễ bị nhiễm trùng hơn bình thường như viêm họng, sốt hoặc triệu chứng giả cúm).

Giảm tiểu cầu (bạn dễ bị bầm tím hoặc chảy máu không rõ nguyên nhân).

Tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết.

Run rẩy.

Bất thường trên điện tâm đồ (ECG), thay đổi nhịp tim.

Rụng tóc.

Tràn dịch màng phổi, tiêu ít, hạ huyết áp.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, thông báo ngay cho bác sĩ nếu gặp phải những tác dụng không mong muốn sau khi sử dụng thuốc.

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

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn về tất cả các loại thuốc mà bạn đang sử dụng hoặc sử dụng gần đây, bao gồm cả các thuốc kê đơn hoặc không kê đơn, các vitamin hoặc thuốc từ dược liệu.

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang sử dụng các thuốc sau:

- Cisaprid (rối loạn dạ dày).
- Terfenadin hoặc astemizol (kháng histamin).
- Pimozid (một loại thuốc tâm thần).
- Quinidin hoặc thuốc chẹn canxi (bệnh tim).
- Rifampicin, rifabutin, azithromycin hoặc erythromycin (kháng sinh).
- Thuốc lợi tiểu ví dụ hydrochlorothiazid (điều trị tình trạng giữ nước và tăng huyết áp).
- Losartan (điều trị tăng huyết áp).
- Warfarin hoặc thuốc chống đông máu nhóm coumarin (được sử dụng để ngăn chặn hình thành cục máu đông).
- Benzodiazepin, ví dụ midazolam (dùng như các thuốc an thần).
- Sulphonylurea đường uống, ví dụ clorpropamid, glibenclamid, glipizid hoặc tolbutamid (kiểm soát đái tháo đường).
- Phenytoin hay carbamazepin (kiểm soát động kinh).
- Ciclosporin, everolimus, sirolimus hoặc tacrolimus (ức chế miễn dịch).
- Theophylin (kiểm soát hen suyễn).
- Zidovudin, còn được gọi là AZT hoặc saquinavir (được sử dụng trong nhiễm HIV).
- Prednison (điều trị dị ứng).
- Thuốc tránh thai đường uống.
- Opioid như alfentanil, fentanyl và methadon (giảm đau hoặc gây mê).
- Các loại thuốc không steroid chống viêm như aspirin, celecoxib.
- Các thuốc chống trầm cảm amitriptylin và nortriptylin.
- Amphotericin B, voriconazol (được sử dụng để điều trị nhiễm nấm).
- Cyclophosphamid và alkaloid dừa cạn (được sử dụng trong hóa trị liệu).
- Halofantrin (điều trị sốt rét).
- HMG-CoA reductase (các statin (atorvastatin, simvastatin và fluvastatin hoặc các thuốc tương tự) được sử dụng để làm giảm cholesterol).
- Vitamin A.

Nếu bạn gặp bất kỳ trường hợp nào ở trên (hoặc bạn không chắc chắn), hãy thảo luận với bác sĩ trước khi uống Fluconazol.

Sử dụng SALGAD với thức ăn, đồ uống và rượu:

Uống thuốc cùng hoặc không cùng bữa ăn.

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

Nếu bạn quên không dùng 1 liều, uống liều tiếp theo như lịch trình cũ. Không uống gấp đôi liều.



10. Nếu bạn muốn ngừng thuốc

Tiếp tục sử dụng thuốc cho đến khi bác sĩ bảo bạn ngừng. Không được tự ý ngừng thuốc. Nếu bạn ngừng thuốc sớm hơn chỉ định của bác sĩ, các triệu chứng có thể xuất hiện trở lại. Luôn làm theo chỉ dẫn của bác sĩ.

Nếu bạn có thắc mắc gì khi sử dụng thuốc này, hãy liên hệ với bác sĩ hoặc dược sĩ.

11. Cần bảo quản thuốc này như thế nào?

Giữ thuốc trong bao bì gốc của nhà sản xuất, đậy kín.

Đặt thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C, và ngoài tầm với của trẻ em.

Không sử dụng thuốc sau ngày hết hạn in trên bao bì (hộp và vỉ thuốc).

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

Dùng thuốc chính xác như hướng dẫn của bác sĩ. Nếu bạn dùng quá liều hoặc trẻ em nuốt phải thuốc, liên hệ ngay với bác sĩ và trung tâm y tế gần nhất.

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

Ngưng dùng thuốc và liên lạc ngay với bác sĩ hoặc trung tâm y tế gần nhất. Không tự lái xe đến bệnh viện, hãy nhờ ai đó đưa bạn đi hoặc gọi ngay cho xe cấp cứu. Mang theo viên thuốc cùng với bao bì để bác sĩ biết bạn đã uống thuốc gì và có biện pháp xử lý kịp thời.

14. Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này

- Nếu bạn có các dấu hiệu suy tuyến thượng thận, khi mà tuyến thượng thận không sản xuất đủ lượng hormone như cortisol (mệt mỏi mạn tính hoặc kéo dài, yếu cơ, chán ăn, sút cân, đau bụng).

Trước khi dùng thuốc này, thông báo cho bác sĩ nếu:

- Bạn có các vấn đề về gan, thận.
- Bạn có bệnh về tim, bao gồm các vấn đề về nhịp tim.
- Bạn có mức kali, calci hoặc magnesi trong máu bất thường.
- Bạn bị các phản ứng trên da nặng (ngứa, đỏ da hoặc khó thở).

Nếu bạn gặp phải các trường hợp trên (hoặc nếu bạn không chắc chắn), hãy thảo luận với bác sĩ của bạn trước khi dùng thuốc.

Dùng thuốc cho trẻ em

Tham khảo ý kiến bác sĩ.

Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú

Không dùng thuốc cho phụ nữ mang thai, cố gắng mang thai hoặc đang cho con bú. Tham khảo ý kiến của bác sĩ trước khi dùng thuốc.

Ảnh hưởng đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác)

SALGAD dường như không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc của bạn. Tuy nhiên, cần thận trọng vì thuốc có thể gây tác dụng không mong muốn chóng mặt hoặc co giật. Không nên lái xe hay vận hành máy móc cho đến khi xác định được bạn có bị ảnh hưởng hay không.

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

Cần liên lạc ngay với bác sỹ hoặc trung tâm y tế gần nhất khi dùng thuốc quá liều chỉ định. Thông thường, bao giờ cũng phải hỏi ý kiến bác sỹ hoặc dược sỹ trước lúc dùng bất kỳ thuốc nào khi mang thai hoặc cho con bú.

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

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

16. Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.



PHẦN 2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

1. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng nấm - dẫn chất triazol.

Mã ATC: J02AC01.

Fluconazol là thuốc đầu tiên của nhóm thuốc tổng hợp triazol kháng nấm mới.

Fluconazol có tác dụng kháng 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 tổng hợp ergosterol là sterol chủ yếu ở màng tế bào nấm.

Fluconazol và các triazol kháng nấm khác (như itraconazol) có ái lực mạnh với 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.*.

Fluconazol không có tác dụng kháng khuẩn.

Kháng thuốc đã phát triển trên một vài chủng *Candida*. Các chủng *Candida albicans* kháng ketoconazol cũng kháng chéo với fluconazol.

2. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Fluconazol được hấp thu tốt qua đường uống và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sinh khả dụng 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 thuốc trong huyết tương tỷ lệ với liều, 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 acid dịch vị. Sau khi uống liều nạp (ngày 1) gấp hai lần liều thông thường hàng ngày, nồng độ trong huyết tương đạt khoảng 90% nồng độ ổn định của ngày thứ hai.

Phân bố

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% đến 90% nồng độ trong huyết tương ngay cả khi màng não không bị viêm. Tỷ lệ gắn với protein khoảng 12%.

Nồng độ fluconazol trong móng sau 4 tháng dùng 150 mg x 1 lần/ tuần ở người khỏe mạnh là 4,05 microgam/ g và 1,8 microgam/ g ở bệnh nhân có bệnh về móng. Và fluconazol trong móng vẫn ở mức định lượng được sau 6 tháng ngưng điều trị.

Chuyển hóa

Fluconazol ít bị chuyển hóa. Sau khi uống liều có đánh dấu chất phóng xạ, chỉ có 11% thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng đã chuyển hóa. Fluconazol là một chất ức chế chọn lọc CYP2C9 và CYP3A4. Fluconazol cũng ức chế CYP2C19.

Thải trừ

Thời gian bán thải của fluconazol trong huyết tương khoảng 30 giờ. Thuốc được thải trừ chủ yếu bởi thận, với khoảng 80% liều dùng dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Độ thanh thải của fluconazol tỷ lệ với độ thanh thải creatinin. Không có bằng chứng cho thấy có chất chuyển hóa của fluconazol trong tuần hoàn.

Thời gian bán thải dài cho phép dùng thuốc với liều duy nhất trong điều trị nhiễm nấm *Candida* sinh dục, liều 1 lần/ ngày hoặc 1 lần/ tuần cho các chỉ định khác.

Được động học trên các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Ở bệnh nhân suy thận nặng (GFR < 20 mL/ phút), thời gian bán thải tăng từ 30 đến 98 giờ. Do đó, cần giảm liều khi sử dụng. Fluconazol bị loại bỏ bởi thẩm phân máu, và ở mức độ thấp hơn bởi thẩm phân phúc mạc. Khoảng 50% fluconazol bị loại bỏ sau 3 giờ thẩm phân máu.

Trẻ em

Một số nghiên cứu đánh giá dược động học trên trẻ em cho thấy, sau khi dùng liều 2 - 8 mg/ kg fluconazol cho trẻ em từ 9 tháng đến 15 tuổi, AUC là khoảng 38 microgam.h/ mL với mỗi 1 mg/ kg đơn vị liều. Thời gian bán thải trung bình fluconazol huyết tương thay đổi trong khoảng từ 15 đến 18 giờ và thể tích phân bố khoảng 880 mL/ kg sau khi uống các liều lặp lại. Thời gian bán thải fluconazol huyết tương cao hơn khoảng 24 giờ sau khi uống liều đơn. Giá trị này tương đương với thời gian bán thải fluconazol huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn 3 mg/ kg ở trẻ em 11 ngày tuổi đến 11 tháng tuổi. Thể tích phân bố trong nhóm tuổi này là khoảng 950 mL/ kg.

Kinh nghiệm sử dụng fluconazol ở trẻ sơ sinh được giới hạn trong các nghiên cứu dược động học được thực hiện ở trẻ sinh non. Độ tuổi trung bình dùng liều đầu tiên là 24 giờ (khoảng 9 - 36 giờ) và khối lượng trung bình khi sinh là 0,9 kg (khoảng 0,75 - 1,10 kg) ở 12 trẻ sinh non với tuổi thai trung bình khoảng 28 tuần. 7 bệnh nhân đã hoàn thành điều trị; tối đa 5 liều tiêm truyền tĩnh mạch 6 mg/ kg mỗi 72 giờ. Thời gian bán thải trung bình khoảng 74 giờ (khoảng 44 - 185 giờ) vào ngày thứ 1, giảm xuống 53 giờ (khoảng 30 - 131 giờ) vào ngày thứ 7 và 47 giờ (khoảng 27 - 68) vào ngày thứ 13. AUC là 271 microgam.h/ mL (khoảng 173 - 385 microgam.h/ mL) vào ngày thứ nhất và tăng lên 490 microgam.h/ mL (khoảng 292 - 734 microgam.h/ mL) vào ngày thứ 7 và giảm xuống còn 360 (trong khoảng 167 - 566 microgam.h/ mL) vào ngày thứ 13. Thể tích phân bố là 1183 mL/ kg (khoảng 1070 - 1470 mL/ kg) vào ngày thứ 1 và tăng lên 1184 mL/ kg (khoảng 510 - 2130 mL/ kg) vào ngày thứ 7 và 1328 mL/ kg (khoảng 1040 - 1680) vào ngày thứ 14.

Người cao tuổi

Nghiên cứu dược động học được thực hiện trên 22 bệnh nhân ≥ 65 tuổi uống 50 mg fluconazol liều duy nhất, trong đó có 10 bệnh nhân đang dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu. Đạt C_{max} 1,54 microgam/ mL sau 1,3 giờ dùng thuốc. AUC trung bình $76,4 \pm 20,3$ microgam.h/ mL, và thời gian bán thải trung bình 46,2 giờ. Các giá trị này cao hơn so với người tình nguyện còn trẻ bình thường. Dùng đồng thời các thuốc lợi tiểu không làm thay đổi đáng kể AUC hoặc C_{max} . Ngoài ra, độ thanh thải creatinin (74 mL/ phút), tỷ lệ thuốc được thải trừ dưới dạng không đổi trong nước tiểu (0 - 24 giờ, 22%) và thanh thải qua thận của fluconazol (0,124 mL/ phút/ kg) ở người cao tuổi nhìn chung thấp hơn so với ở người tình nguyện trẻ tuổi. Do đó, những thay đổi dược động học của fluconazol ở người cao tuổi có thể liên quan đến sự suy giảm chức năng thận ở nhóm tuổi này.

3. CHỈ ĐỊNH:

SALGAD được chỉ định cho người lớn để điều trị:

- Viêm màng não do *Cryptococcus*.
- Nhiễm nấm *Coccidioides*.
- Nhiễm nấm *Candida* niêm mạc bao gồm ở miệng - họng, thực quản, đường niệu.
- Nhiễm nấm *Candida* âm đạo cấp tính hoặc tái phát, khi mà điều trị tại chỗ không thích hợp.
- Nhiễm nấm *Candida* bao quy đầu khi điều trị tại chỗ không thích hợp.
- Bệnh nấm da bao gồm nấm da chân, đùi, toàn thân, lang ben và nhiễm *Candida* trên da khi được chỉ định dùng toàn thân.

- *Tinea unguinum* (nấm móng) khi các thuốc khác không thích hợp.

SALGAD được chỉ định cho người lớn để dự phòng:

- Dự phòng tái phát nhiễm nấm candida miệng - hầu và thực quản ở bệnh nhân nhiễm HIV do nguy cơ tái phát cao.

- Giảm tái phát *Candida* âm đạo (4 hoặc nhiều đợt 1 năm).

- Dự phòng nhiễm *Candida* ở những bệnh nhân giảm bạch cầu kéo dài (như bệnh nhân bị bệnh máu ác tính đang được hóa trị hoặc những bệnh nhân ghép tủy).

SALGAD được chỉ định cho trẻ em 0 - 17 tuổi:

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* niêm mạc (miệng - họng, thực quản), *Candida* phát tán, viêm màng não do *Cryptococcus*.

- Dự phòng nhiễm nấm *Candida* ở bệnh nhân bị tổn thương hệ miễn dịch.

- Điều trị duy trì để phòng tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao.

Điều trị có thể bắt đầu trước khi có kết quả nuôi cấy và các nghiên cứu cận lâm sàng khác, tuy nhiên, khi có những kết quả này, điều trị chống nhiễm trùng cần được điều chỉnh cho phù hợp.

Cần cân nhắc các hướng dẫn chính thức về cách sử dụng các thuốc kháng nấm hợp lý.

4. LIỀU DÙNG - CÁCH DÙNG:

Cách dùng:

Thuốc được dùng theo đường uống, nuốt nguyên viên với nước, thời điểm dùng thuốc không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

SALGAD hiện chỉ có dạng bào chế viên nang cứng 150 mg. Với các liều không phù hợp với hàm lượng chế phẩm, khuyến cáo chọn các dạng bào chế khác phù hợp hơn.

Liều dùng:

Liều dùng được cho dựa vào tính chất và mức độ nghiêm trọng của nhiễm nấm. Điều trị nhiễm nấm cần dùng nhiều liều nên được tiếp tục cho đến khi các chỉ số trên lâm sàng hoặc xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy nhiễm trùng nấm hoạt động đã giảm xuống.

Người lớn

Chỉ định	Liều dùng	Thời gian điều trị
Điều trị viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	Liều nạp: 400 mg trong ngày đầu, sau đó: 200 - 400 mg/ ngày	Thường ít nhất 6 - 8 tuần. Nếu nhiễm trùng đe dọa tính mạng có thể tăng liều lên 800 mg.
Điều trị nhiễm nấm <i>Coccidioides</i>	200 - 400 mg.	11 - 24 tháng hoặc dài hơn, tùy thuộc vào bệnh nhân. Có thể cân nhắc liều 800 mg/ ngày cho một số nhiễm trùng và đặc biệt là bệnh màng não.
Điều trị nhiễm nấm <i>Candida</i> niêm mạc		
Nhiễm <i>Candida</i> ở miệng - họng	Liều nạp: 200 mg - 400 mg trong ngày đầu, sau đó: 100 - 200 mg/ ngày	7 - 21 ngày (cho đến khi tình trạng nhiễm nấm ở miệng - họng được xóa bỏ). Thời gian điều trị có thể lâu hơn ở những bệnh nhân bị tổn thương chức năng miễn dịch.
Nhiễm <i>Candida</i> thực quản	Liều nạp: 200 mg - 400 mg trong ngày đầu, sau đó: 100 - 200 mg/ ngày	14 - 30 ngày (cho đến khi tình trạng nhiễm nấm ở thực quản được xóa bỏ). Thời gian điều trị có thể lâu hơn ở những bệnh nhân bị tổn thương chức năng miễn dịch.

Nhiễm <i>Candida</i> đường niệu	200 - 400 mg/ ngày	7 - 21 ngày. Thời gian điều trị có thể lâu hơn ở những bệnh nhân bị tổn thương chức năng miễn dịch.
Dự phòng tái phát nhiễm nấm <i>Candida</i> niêm mạc ở bệnh nhân nhiễm HIV (người có nguy cơ tái phát cao)		
Nhiễm <i>Candida</i> ở miệng - hầu	100 - 200 mg/ ngày hoặc 200 mg x 3 lần/ tuần	Không xác định đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch mạn tính
Nhiễm <i>Candida</i> thực quản	100 - 200 mg/ ngày hoặc 200 mg x 3 lần/ tuần	Không xác định đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch mạn tính
Nhiễm <i>Candida</i> sinh dục		
- Nhiễm <i>Candida</i> âm đạo cấp. - Nhiễm <i>Candida</i> bao quy đầu	150 mg	Liều duy nhất.
- Điều trị và dự phòng <i>Candida</i> âm đạo tái phát (4 hoặc nhiều đợt 1 năm)	150 mg mỗi 3 ngày trong 3 liều đầu (uống vào ngày 1, 4 và 7), sau đó: 150 mg x 1 lần/ tuần	Liều duy trì: 6 tháng.
Điều trị nhiễm nấm da		
- Nấm da chân, - Nấm da toàn thân, - Nấm da đùi, - Nhiễm <i>Candida</i>	150 mg x 1 lần/ tuần	2 - 4 tuần, điều trị nhiễm nấm da chân có thể kéo dài đến 6 tháng.
<i>Lang ben</i>	300 - 400 mg x 1 lần/ tuần	1 - 3 tuần.
<i>Tinea unguinum</i> (nấm móng)	150 mg x 1 lần/ tuần	Tiếp tục điều trị cho đến khi móng bị nhiễm trùng được thay thế (móng mới không bị nhiễm mọc lên). Sự phát triển lại của móng tay và móng chân tương ứng cần khoảng 3 - 6 tháng và 6 - 12 tháng. Tuy nhiên, tỷ lệ phát triển có thể thay đổi theo từng bệnh nhân và tuổi. Đôi khi móng vẫn bị biến dạng sau khi điều trị khỏi các nhiễm trùng mạn tính kéo dài.
Dự phòng		
Dự phòng nhiễm <i>Candida</i> ở bệnh nhân bị giảm bạch cầu kéo dài	200 - 400 mg	Điều trị nên bắt đầu vài ngày trước thời gian dự đoán sẽ khởi phát tình trạng mất bạch cầu và tiếp tục trong 7 ngày sau khi phục hồi tình trạng mất bạch cầu khi số lượng bạch cầu tăng lên trên 1000 tế bào/cm ³ .

Trẻ em:

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

Với các nhiễm trùng tương tự như người lớn, thời gian điều trị nên dựa trên đáp ứng lâm sàng tình trạng nhiễm nấm của trẻ. Fluconazol được chỉ định với liều duy nhất hàng ngày.

Ở trẻ em bị suy giảm chức năng thận, xem phần *liều dùng cho bệnh nhân suy thận*. Được động học của fluconazol chưa được nghiên cứu ở trẻ em có chức năng thận chưa đầy đủ.

Trẻ 28 ngày đến 11 tuổi:

Chỉ định	Liều dùng	Khuyến cáo
Nhiễm nấm <i>Candida</i> niêm mạc	Liều khởi đầu: 6 mg/ kg, sau đó: 3 mg/ kg/ ngày.	Liều khởi đầu có thể được sử dụng trong ngày đầu tiên để đạt trạng thái nồng độ ổn định trong huyết tương nhanh chóng.
Nhiễm <i>Candida</i> phát tán Viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	6 - 12 mg/ kg/ ngày	Phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh
Điều trị duy trì để dự phòng tái phát viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao.	6 mg/ kg/ ngày	Phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh
Dự phòng nhiễm <i>Candida</i> ở bệnh nhân tổn thương miễn dịch	3 - 12 mg/ kg/ ngày.	Phụ thuộc vào mức độ và thời gian giảm bạch cầu.

Trẻ vị thành niên (12 - 17 tuổi)

Tùy cân nặng và thời kỳ phát triển dậy thì để đưa ra liều dùng thích hợp nhất cho bệnh nhân. Thông tin trên lâm sàng cho thấy trẻ em có độ thanh thải fluconazol cao hơn so với người lớn. Liều 100, 200, 400 ở người lớn tương đương với liều 3, 6 và 12 mg/ kg ở trẻ em. An toàn và hiệu quả của chỉ định điều trị nhiễm *Candida* sinh dục ở trẻ em chưa được thiết lập. Dữ liệu an toàn hiện có về các chỉ định khác trên trẻ em được mô tả trong phần “các tác dụng không mong muốn”. Nếu bắt buộc điều trị nhiễm *Candida* sinh dục trên trẻ vị thành niên (12 - 17 tuổi), có thể sử dụng liều dùng tương tự như người lớn.

Trẻ sơ sinh (0 - 27 ngày tuổi)

Trẻ sơ sinh thải trừ fluconazol chậm. Có ít thông tin dược động học hỗ trợ cho chỉ định liều ở trẻ sơ sinh.

Nhóm tuổi	Liều dùng	Khuyến cáo
0 - 14 ngày tuổi	Liều mg/ kg tương tự như trẻ 28 ngày - 11 tuổi, uống mỗi 72 giờ	Không dùng quá liều tối đa 12 mg/ kg mỗi 72 giờ.
15 - 27 ngày tuổi	Liều mg/ kg tương tự như trẻ 28 ngày - 11 tuổi, uống mỗi 48 giờ	Không dùng quá liều tối đa 12 mg/ kg mỗi 48 giờ.

Người cao tuổi

Liều dùng nên được điều chỉnh dựa trên chức năng thận.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân dùng liều duy nhất. Ở những bệnh nhân (kể cả trẻ em) suy giảm chức năng thận được chỉ định dùng nhiều liều fluconazol, nên khởi đầu với liều 50 - 300 mg, dựa trên liều khuyến cáo hàng ngày trong chỉ định. Sau liều nạp khởi đầu, liều dùng (theo chỉ định) được đưa ra như sau:

Độ thanh thải creatinin (mL/ phút)	Tỷ lệ liều khuyến cáo
> 50	100%
≤ 50 (không thẩm tách máu)	50%
Thẩm tách máu	100% sau mỗi lần thẩm tách

Bệnh nhân thẩm tách máu định kỳ nên dùng 100% liều khuyến cáo sau mỗi lần thẩm tách; trong những ngày không thẩm tách, liều dùng được đưa ra dựa trên độ thanh thải creatinin cho bệnh nhân.

Bệnh nhân suy gan

Thông tin về việc dùng thuốc trên bệnh nhân suy gan còn hạn chế. Do đó, thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Bệnh nhân mẫn cảm fluconazol, hoặc các hợp chất azol, hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Chống chỉ định dùng đồng thời terfenadin ở bệnh nhân đang uống fluconazol liều lặp lại 400 mg/ ngày hoặc cao hơn dựa trên kết quả nghiên cứu tương tác thuốc liều lặp lại. Chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa bởi enzym CYP3A4 như cisaprid, astemizol, pimoziđ và quinidin ở bệnh nhân đang uống fluconazol.

Rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG THUỐC:

Nấm da đầu

Fluconazol trong nghiên cứu điều trị trên trẻ em cho thấy không có hiệu quả cao hơn so với griseofulvin và tỷ lệ chung khỏi bệnh dưới 20%. Do đó, không nên chỉ định dùng fluconazol điều trị nấm da đầu.

Nhiễm Cryptococcus

Bằng chứng hiệu quả của fluconazol trong điều trị nhiễm *Cryptococcus* tại các vị trí khác (như nhiễm *Cryptococcus* ở phổi hoặc ngoài da) còn hạn chế, do đó, không khuyến cáo sử dụng.

Mycoses đặc hữu nặng

Bằng chứng hiệu quả của fluconazol trong điều trị các dạng khác của *Mycoses* đặc hữu như *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* và *histoplasmosis* còn hạn chế. Do đó, không có liều khuyến cáo riêng cho trường hợp này.

Thận

Thận trọng khi dùng fluconazol cho bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận.

Suy tuyến thượng thận

Ketoconazol gây suy tuyến thượng thận, điều này cũng có thể xảy ra khi dùng fluconazol, mặc dù rất hiếm. Suy tuyến thượng thận liên quan phối hợp với prednison được mô tả trong phản tương tác thuốc.

Gan - mật

Thận trọng khi sử dụng thuốc cho bệnh nhân bị rối loạn chức năng gan.

Fluconazol có liên quan đến các trường hợp hiếm gặp của độc tính trên gan nặng, bao gồm tử vong, chủ yếu ở những bệnh nhân có tình trạng bệnh nghiêm trọng. Trong trường hợp độc tính trên gan liên quan fluconazol, không thấy có mối quan hệ rõ ràng với tổng liều hàng ngày, thời gian điều trị, giới tính và độ tuổi của bệnh nhân được báo cáo. Nhiễm độc gan do fluconazol thường hồi phục khi ngưng điều trị.

Thông báo cho bệnh nhân những triệu chứng gợi ý của các tác dụng nghiêm trọng trên gan (suy nhược nặng, chán ăn, buồn nôn dai dẳng, nôn và vàng da).

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 gan xảy ra trong khi dùng fluconazol, cần theo dõi tình trạng tổn thương gan nặng lên trên bệnh nhân.

Tim - mạch

Đã có báo cáo kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh ở bệnh nhân dùng fluconazol. Những báo cáo này bao gồm cả ở những bệnh nhân bệnh nặng có nhiều yếu tố nguy cơ gây nhiễu như bất thường trong cấu trúc tim, rối loạn điện giải và dùng đồng thời các thuốc khác cũng gây nguy cơ trên.

Thận trọng khi dùng fluconazol cho bệnh nhân tiềm ẩn tình trạng tiền loạn nhịp.

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

Halofantrin

Halofantrin là một thuốc gây kéo dài khoảng QT ở liều điều trị và là một cơ chất của CYP3A4. Không khuyến cáo phối hợp fluconazol và halofantrin.

Phản ứng trên da

Đã có báo cáo về một số hiếm các trường hợp viêm da tróc vảy (như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc) có nguy cơ đe dọa tính mạng khi dùng fluconazol. Các

bệnh nhân có tổn thương hệ miễn dịch (ví dụ bệnh nhân nhiễm HIV) dễ bị các phản ứng nghiêm trọng trên da với nhiều loại thuốc. Nếu xuất hiện ban da trong khi điều trị bằng fluconazol, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ và ngừng thuốc khi tổn thương có biểu hiện tiến triển.

Quá mẫn

Trong một số hiếm các trường hợp, như các azol khác, đã có báo cáo sốc phản vệ xảy ra.

Cytochrom P450

Fluconazol là một chất ức chế CYP2C9 mạnh và CYP3A4 trung bình. Điều trị fluconazol cho bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc có khoảng trị liệu hẹp được chuyển hóa qua CYP2C9 và CYP3A4 nên được theo dõi cẩn thận.

Terfenadin

Theo dõi chặt chẽ khi dùng đồng thời fluconazol liều dưới 400 mg/ ngày với terfenadin.

Thận trọng khác

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

Không dùng lại fluconazol cho bệnh nhân bị phát ban hoặc sốc phản vệ sau khi dùng thuốc.

ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.

Sử dụng cho phụ nữ mang thai và cho con bú

Phụ nữ mang thai

Thông tin từ nhiều phụ nữ mang thai được điều trị với liều Fluconazol chuẩn (< 200 mg/ ngày), uống liên tục duy nhất hoặc lặp lại trong 3 tháng đầu thai kỳ không thấy có tác dụng không mong muốn trên thai nhi.

Đã có báo cáo về dị tật bẩm sinh tại nhiều bộ phận ở trẻ có mẹ được điều trị trong ít nhất 3 hoặc nhiều tháng với fluconazol liều cao (400 - 800 mg mỗi ngày) để điều trị nấm do *Coccidioides*. Liên quan giữa dùng fluconazol và các tác dụng này còn chưa rõ.

Nghiên cứu trên động vật cho thấy tác dụng gây quái thai.

Do đó tránh dùng fluconazol trong thai kỳ trừ trường hợp bệnh nhân bị nhiễm nấm nặng hoặc đe dọa tính mạng, khi lợi ích điều trị vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Fluconazol tiết vào sữa ở nồng độ tương tự như trong huyết tương, do đó không khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ đang cho con bú.

Ảnh hưởng của thuốc đối với công việc (người vận hành máy móc, đang lái tàu xe, người làm việc trên cao và các trường hợp khác)

Fluconazol có thể gây chóng mặt hoặc co giật. Do đó, khuyến cáo bệnh nhân không nên lái xe hoặc vận hành máy móc hoặc các công việc đòi hỏi sự tinh táo cho đến khi xác định mình có bị ảnh hưởng hay không.

7. TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC LOẠI TƯƠNG TÁC KHÁC:

Chống chỉ định phối hợp:

- *Cisaprid*: Dùng đồng thời fluconazol và cisaprid có thể làm tăng nồng độ cisaprid trong huyết tương, có thể gây tác dụng không mong muốn nguy hiểm trên tim (bao gồm cả xoắn đỉnh). Chống chỉ định phối hợp hai loại thuốc này.
- *Terfenadin*: Đã có báo cáo loạn nhịp tim thứ phát sau khi kéo dài khoảng QT ở bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc kháng nấm nhóm azol với terfenadin, các nghiên cứu tương tác thuốc đã được thực hiện: Dùng liều 200 mg/ ngày fluconazol với terfenadin không thấy kéo dài khoảng QT, fluconazol liều \geq 400 mg/ ngày làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của terfenadin. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol

liều ≥ 400 mg với terfenadin. Thận trọng khi dùng fluconazol liều dưới 400 mg/ ngày với terfenadin.

- *Astemizol*: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ astemizol trong huyết tương gây ra các tai biến tim mạch nguy hiểm (như loạn nhịp tim, ngừng tim, đánh trống ngực, ngất và tử vong) khi dùng thuốc đồng thời với astemizol.
- *Pimozid*: Mặc dù chưa có các nghiên cứu *in vivo* hoặc *in vitro*, dùng đồng thời fluconazol và pimozid có thể gây ức chế chuyển hóa pimozid. Tăng nồng độ pimozid trong huyết tương có thể gây kéo dài khoảng QT và một số hiếm trường hợp gây xoắn đỉnh. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và pimozid.
- *Quinidin*: Mặc dù chưa có các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*, phối hợp fluconazol và quinidin có gây ức chế chuyển hóa quinidin. Sử dụng quinidin liên quan tác dụng gây kéo dài khoảng QT và trong một số hiếm trường hợp gây xoắn đỉnh. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và quinidin.
- *Erythromycin*: Phối hợp fluconazol và erythromycin làm tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh) và gây đột tử. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và erythromycin.
- *Amiodaron*: Phối hợp fluconazol và amiodaron gây ức chế chuyển hóa amiodaron. Amiodaron có thể gây kéo dài khoảng QT. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và amiodaron.

Không khuyến cáo dùng đồng thời:

- *Halofantrin*: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ halofantrin trong huyết tương do ức chế CYP3A4. Dùng đồng thời fluconazol và halofantrin có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh) và gây đột tử. Tránh phối hợp fluconazol và halofantrin.

Phối hợp cần thận trọng và chỉnh liều:

Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với fluconazol:

- *Hydrochlorothiazid*: Dùng đồng thời fluconazol với hydrochlorothiazid liều lặp lại có thể làm tăng nồng độ fluconazol trong huyết tương. Tương tác này không cần thiết phải thay đổi liều dùng.
- *Rifampicin*: Dùng đồng thời fluconazol và rifampicin làm giảm 25% AUC và 20% thời gian bán thải fluconazol trong huyết tương. Cần nhắc tăng liều fluconazol khi dùng đồng thời rifampicin.

Ảnh hưởng của fluconazol lên các thuốc khác

Fluconazol là một thuốc ức chế CYP2C9 mạnh và CYP3A4 trung bình. Trong các tương tác thuốc được đề cập dưới đây, có nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc được chuyển hóa qua CYP2C9 và CYP3A4 khi dùng chung với fluconazol. Do đó, cần thận trọng khi phối hợp và theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Tác dụng ức chế enzym của fluconazol kéo dài 4 - 5 ngày sau khi ngưng điều trị fluconazol do fluconazol có thời gian bán thải dài.

- *Alfentanil*: Đã có báo cáo giảm độ thanh thải và thể tích phân bố cùng như kéo dài thời gian bán thải của alfentanil sau khi dùng chung fluconazol. Cơ chế của tương tác này có thể là do fluconazol ức chế CYP3A4. Cần nhắc điều chỉnh liều alfentanil.
- *Amitriptylin, nortriptylin*: Fluconazol làm tăng tác dụng của amitriptylin và nortriptylin. 5-nortriptylin và/ hoặc S-amitriptylin có thể đo được khi bắt đầu và sau 1 tuần dùng phối hợp. Điều chỉnh liều amitriptylin/ nortriptylin nếu cần thiết.
- *Amphotericin B*: Dùng đồng thời fluconazol và amphotericin B cho chuột nhiễm bệnh bình thường và bị ức chế miễn dịch cho thấy: Một tác dụng kháng nấm nhỏ được thêm trong nhiễm nấm toàn thân do *C. albicans*, không có tương tác trong nhiễm nấm nội sọ do *Cryptococcus neoformans*, và tác dụng đối kháng của 2 thuốc trong nhiễm nấm toàn

thân do *A. fumigatus*. Ý nghĩa lâm sàng của các kết quả thu được từ những nghiên cứu này chưa rõ.

- **Thuốc chống đông:** Dùng đồng thời warfarin với fluconazol làm tăng thời gian prothrombin. Các biến cố chảy máu (bầm tím, chảy máu cam, chảy máu đường tiêu hóa, tiểu ra máu và phân đen) đã được báo cáo, kèm tăng thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng đồng thời fluconazol và warfarin. Theo dõi cẩn thận thời gian prothrombin khi dùng đồng thời fluconazol với các thuốc chống đông nhóm coumarin. Điều chỉnh liều warfarin nếu cần thiết.
Benzodiazepin (tác dụng ngắn) như midazolam, triazolam: Fluconazol làm tăng nồng độ và tác dụng trên tâm thần vận động của midazolam. Cần giám sát chặt chẽ và cân nhắc giảm liều benzodiazepin khi dùng đồng thời với fluconazol.
Fluconazol làm tăng AUC của triazolam (liều duy nhất) khoảng 50%, C_{max} 20 - 32% và tăng thời gian bán thải 25 - 50% do ức chế chuyển hóa triazolam. Cân nhắc điều chỉnh liều triazolam.
- **Carbamazepin:** Fluconazol ức chế chuyển hóa carbamazepin và làm tăng nồng độ carbamazepin trong huyết thanh (khoảng 30%) gây nguy cơ ngộ độc carbamazepin. Điều chỉnh liều carbamazepin có thể cần thiết.
- **Thuốc chẹn kênh calci:** Một số thuốc chẹn kênh calci dihydropyridin (nifedipin, isradipin, amlodipin và felodipin) được chuyển hóa bởi CYP3A4. Fluconazol có thể làm tăng nồng độ các thuốc chẹn kênh calci trong tuần hoàn. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra.
- **Celecoxib:** Dùng đồng thời fluconazol (200 mg/ ngày) với celecoxib (200 mg) làm tăng C_{max} và AUC của celecoxib lên lần lượt là 68% và 134%. Cân nhắc giảm liều celecoxib còn một nửa khi dùng chung fluconazol.
- **Cyclophosphamid:** Phối hợp cyclophosphamid và fluconazol có thể làm tăng bilirubin và creatinin huyết thanh. Phối hợp này có thể được sử dụng khi đã cân nhắc nguy cơ tăng bilirubin và creatinin huyết thanh.
- **Fentanyl:** Đã có một trường hợp tử vong có thể do tương tác fluconazol và fentanyl được báo cáo. Người ta cho rằng, bệnh nhân tử vong do ngộ độc fentanyl. Hơn nữa, trong một nghiên cứu cho thấy fluconazol làm chậm thải trừ fentanyl đáng kể. Nồng độ fentanyl cao có thể dẫn đến suy hô hấp.
- **Thuốc ức chế HMG-CoA reductase:** Nguy cơ mắc bệnh về cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi dùng đồng thời các thuốc ức chế HMG-CoA reductase được chuyển hóa qua CYP3A4, như atorvastatin và simvastatin hoặc qua CYP2C9 như fluvastatin. Nếu cần thiết phải dùng phối hợp, cần theo dõi các triệu chứng bệnh về cơ và tiêu cơ vân và theo dõi creatinin kinase. Ngưng điều trị bằng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase nếu thấy có tăng creatinin kinase đáng kể hoặc có chẩn đoán hoặc nghi ngờ bệnh nhân mắc bệnh về cơ hoặc tiêu cơ vân.
- **Thuốc ức chế miễn dịch (như ciclosporin, everolimus, sirolimus và tacrolimus):**
Sirolimus: Fluconazol làm tăng nồng độ sirolimus trong huyết tương, có thể do ức chế chuyển hóa sirolimus qua CYP3A4 và P-glycoprotein. Cân nhắc giảm liều sirolimus thích hợp khi dùng đồng thời fluconazol.
Tacrolimus: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tacrolimus dùng đường uống gấp 5 lần do ức chế chuyển hóa tacrolimus bởi CYP3A4 ở ruột. Không có thay đổi dược động học đáng kể được báo cáo đối với tacrolimus đường tiêm. Tăng nồng độ tacrolimus làm tăng độc tính trên thận. Nên giảm liều uống tacrolimus.
Ciclosporin: Dùng đồng thời fluconazol và ciclosporin có thể làm tăng nồng độ của 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.

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

- *Losartan*: Fluconazol ức chế chuyển hóa losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính của nó (E-31 74), chất chủ yếu có tác dụng đối kháng thụ thể angiotensin II xảy ra khi điều trị với losartan. Cần theo dõi liên tục huyết áp của bệnh nhân.
- *Methadon*: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ methadon trong huyết thanh. Cần nhắc điều chỉnh liều methadon.
- *Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)*: C_{max} và AUC của ibuprofen tăng lần lượt là 23% và 81% khi dùng đồng thời với fluconazol. Tương tự, C_{max} và AUC của đồng phân có hoạt tính S-(+)-ibuprofen (400 mg) tăng lần lượt 15% và 82% khi dùng đồng thời với fluconazol. Mặc dù chưa có nghiên cứu cụ thể, fluconazol có thể làm tăng thời gian trong máu của các thuốc NSAID khác được chuyển hóa bởi CYP2C9 (như naproxen, lomoxicam, meloxicam, diclofenac). Theo dõi thường xuyên các tác dụng không mong muốn và độc tính liên quan các thuốc NSAID, điều chỉnh liều của các thuốc NSAID nếu cần thiết.
- *Phenytoin*: Dùng đồng thời với fluconazol làm tăng nồng độ phenytoin trong huyết tương (128%) và tăng AUC (75%) của phenytoin dẫn đến 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.
- *Prednison*: Đã có báo cáo trường hợp một bệnh nhân ghép gan điều trị với prednison bị suy võ thượng thận cấp khi đã ngưng điều trị với fluconazol được 3 tháng. Việc ngưng fluconazol có thể đã làm tăng hoạt tính của CYP3A4 dẫn đến tăng chuyển hóa prednison. Cần thận trọng theo dõi tình trạng suy võ thượng thận ở bệnh nhân điều trị kéo dài với fluconazol và prednison sau khi ngưng điều trị với fluconazol.
- *Rifabutin*: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ rifabutin trong huyết thanh, dẫn đến tăng AUC của rifabutin lên 80%. Đã có báo cáo viêm màng bồ đào ở bệnh nhân dùng đồng thời fluconazol và rifabutin. Khi phối hợp điều trị, cần cân nhắc những triệu chứng ngộ độc rifabutin.
- *Saquinavir*: Fluconazol làm tăng AUC của saquinavir lên khoảng 50%, C_{max} khoảng 55% và giảm độ thanh thải của saquinavir khoảng 50% do ức chế chuyển hóa saquinavir ở gan bởi enzym CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein. Điều chỉnh liều saquinavir nếu cần thiết.
- *Sulfonylureas*: Dùng đồng thời 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 và glypirid 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.
- *Alkaloid dừa cạn*: Mặc dù chưa được nghiên cứu, fluconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các alkaloid dừa cạn (như vincristin và vinblastin) gây độc thần kinh, tương tác này có thể là do tác dụng ức chế CYP3A4 của fluconazol.
- *Voriconazol*: (chất ức chế CYP2C9 và CYP3A4): Dùng đồng thời voriconazol đường uống và fluconazol đường uống có thể làm tăng C_{max} và AUC của voriconazol. Giảm liều và/ hoặc số lần dùng voriconazol và fluconazol để loại bỏ tác dụng này chưa được thiết lập. Khuyến cáo theo dõi các tác dụng không mong muốn liên quan voriconazol nếu voriconazol được sử dụng ngay sau khi dùng fluconazol.

- *Vitamin A*: Dựa trên báo cáo ở một bệnh nhân dùng phối hợp điều trị với all-trans-retinoid acid (ATRA - một dẫn xuất của vitamin A) và fluconazol, tác dụng không mong muốn liên quan hệ thần kinh trung ương (CNS) đã tiến triển thành dạng giả u não và biến mất sau khi ngưng điều trị pantoprazol. Phối hợp này có thể được sử dụng nhưng nên lưu ý tần suất gặp phải tác dụng không mong muốn liên quan CNS.
- *Zidovudin*: Dùng đồng thời zidovudin, fluconazol làm thay đổi chuyển hóa và thanh thải của zidovudin. Fluconazol có thể làm tăng AUC (75%), C_{max} (85%) do giảm 45% độ thanh thải đường uống của zidovudin và kéo dài thời gian bán thải (128%) của zidovudin. Bệnh nhân dùng đồng thời hai thuốc này cần được theo dõi chặt chẽ các tác dụng không mong muốn của zidovudin. Cần nhắc giảm liều zidovudin.
- *Azithromycin*: Không có tương tác dược động học đáng kể giữa fluconazol và azithromycin.
- *Thuốc tránh thai đường uống*: Nghiên cứu dược động học không thấy có ảnh hưởng trên nồng độ hormon khi dùng fluconazol liều 50 mg. Ở liều fluconazol 200 mg/ ngày, AUC của ethinyl estradiol và levonogestrel tăng lần lượt 40% và 24%. Vì vậy, dùng fluconazol lặp lại ở những liều này dường như không có ảnh hưởng đến hiệu quả của các biện pháp tránh thai đường uống dùng phối hợp.
- *Ivacaftor*: Dùng đồng thời với ivacaftor, một chất tăng tiềm lực protein điều hòa vận chuyển màng xơ nang (CFTR potentiator), làm tăng nồng độ ivacaftor và hydroxymethyl-ivacaftor (M1). Khuyến cáo giảm liều ivacaftor xuống còn 150 mg/ ngày ở bệnh nhân dùng phối hợp với các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình như fluconazol và erythromycin.

Nghiên cứu tương tác thuốc khi uống fluconazol với thức ăn, cimetidin, các thuốc kháng acid hoặc sau khi xạ trị để ghép tủy xương không thấy có sự giảm hấp thu fluconazol có ý nghĩa lâm sàng xảy ra.

8. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:

Xảy ra ở khoảng 5 - 30% người bệnh đã dùng fluconazol 7 ngày hoặc lâu hơn. Tỷ lệ phải ngừng thuốc là 1 - 2,8%. Với phụ nữ dùng một liều duy nhất để điều trị nấm âm hộ - âm đạo thì tác dụng không mong muốn gặp trong khoảng 26 - 31%. Ngoài ra người ta cũng thấy rằng tất cả các ADR thường xảy ra ở người bệnh bị nhiễm HIV với tỷ lệ cao hơn (21%) so với người bệnh không bị nhiễm (13%), mặc dù tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng cần dùng thuốc tương tự giữa hai nhóm. Tuy nhiên, rất khó khăn trong đánh giá và xác định liên quan giữa fluconazol với ADR 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, $1/100 \leq ADR < 1/10$

Thần kinh: Đau đầu, chóng mặt.

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, đau bụng, tiêu chảy.

Gan - mật: Tăng alanin aminotransferase, aspartat aminotransferase, tăng phosphatase kiềm trong máu.

Da và mô dưới da: Phát ban.

Ít gặp, $1/1.000 \leq ADR < 1/100$

Huyết học: Thiếu máu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ kali huyết, chán ăn.

Tâm thần: Mất ngủ, buồn ngủ.

Thần kinh: Co giật, dị cảm, lẫn lộn vị giác.

Tai và mê lộ: Hoa mắt.

Tiêu hóa: Khó tiêu, đầy hơi, khô miệng.

Gan - mật: Ứ mật, vàng da, bilirubin tăng.

Da: Ngứa, mề đay, đỏ nhiều mồ hôi, phát ban do thuốc (bao gồm hồng ban nhiễm sắc cố định do thuốc).

Cơ - xương - khớp: Đau cơ.

Toàn thân: Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt.

Hiếm gặp, ADR ≤ 1/1.000

Huyết học: Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu.

Miễn dịch: Sốc phản vệ.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Tăng triglycerid huyết, tăng cholesterol huyết.

Thần kinh: Run rẩy.

Tim: Xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT.

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

Da: Viêm da tróc vảy, hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens - Johnson, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, phù mắt, rụng tóc.

Khác: Tràn dịch màng phổi, tiểu ít, hạ huyết áp.

Trẻ em:

Mô hình và tỷ lệ các tác dụng không mong muốn và những bất thường trong xét nghiệm đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em, ngoại trừ chỉ định nhiễm *Candida* sinh dục, tương tự như ở người lớn.

Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác. Cần theo dõi chặt chẽ và khuyến cáo bệnh nhân thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

9. QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ:

Đã có báo cáo quá liều fluconazol với biểu hiện ảo giác và hành vi hoang tưởng.

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 thẩm tách máu.

10. CÁC DẤU HIỆU CẦN LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO: Không dùng thuốc quá liều chỉ định.

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

11. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại:

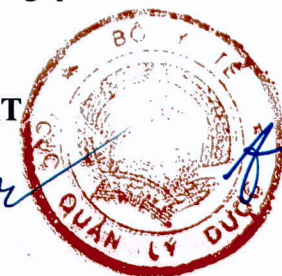
 **DAVIPHARM**

**CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ
(DAVI PHARM CO., LTD)**

Địa chỉ: Lô M7A, Đường D17, Khu CN Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0650-3567689 Fax: 0650-3567688

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



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Đỗ Minh Hùng

Trang 18/18
PHÓ GIÁM ĐỐC
ĐS. Nguyễn Xuân Phương