



**2mg/ml**

# Klevaflu

**Fluconazole 2mg/1ml**  
Solution for infusion

**100ml**

**Kleva**  
pharmaceuticals

**COMPOSITION:**  
1 ml contains:  
Fluconazole 2mg

**INDICATION, DOSAGE, PRECAUTIONS:**  
Read the package leaflet before use.  
Store below 30°C in a dry place.  
Keep out of the sight and reach of children.

**FOR HOSPITAL USE.**  
Manufacturer: KLEVA S.A.  
188 Parvathy Ave., Acharnai 1061,  
10673, Greece

**THÀNH PHẦN:** Mỗi 1 ml chứa:  
Fluconazole 2mg  
CHẤT BỔ SUNG: CHÓNG CHỈ ĐỊNH, CÀPHÊ, GIÁNH

Tham khảo hướng dẫn sử dụng kèm theo.  
SỐ QUÂN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C. Tránh ánh sáng và ẩm ướt.  
Cấp thuốc theo đơn để ngăn ngừa tác dụng bất lợi đáng kể cho bệnh nhân.  
Lưu ý: Một số bệnh nhân có thể gặp tác dụng bất lợi.  
Đối với những sản phẩm dùng trong bệnh viện, cần lưu ý các vấn đề sau:  
Số hiệu批 KLEVA S.A.  
188 Parvathy Ave., Acharnai 1061,  
10673, Greece

Batch No:  
Exp. Date:

PANTONE 485 PANTONE 562 PANTONE 287 BLACK



27281

BSA

17/17/18

**KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL**

- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**
- **Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.**
- **Bảo quản tránh xa tầm tay trẻ em.**
- **Thuốc này chỉ dùng theo sự kê đơn của thầy thuốc.**

**THÀNH PHẦN:** Mỗi chai 100mL chứa

**Hoạt chất:** Fluconazol: 200mg

**Tá dược:** Sodium chlorid, Nước pha tiêm.

**DƯỢC LỰC HỌC**

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

Fluconazol có tác dụng do làm biến đổi màng tế bào, làm tăng tính thấm màng tế bào, làm thoát các yếu tố thiết yếu (thí dụ amino acid, kali) và làm giảm nhập các phân tử tiền chất (thí dụ purin và pyrimidin tiền chất của DNA). Fluconazol tác động bằng cách ức chế cytochrome 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 và cũng là những thuốc ức chế đặc hiệu các hệ thống cytochom P450 của nấm hơn nhiều dẫn chất imidazole khác (như ketoconazol).

Thuốc cũng không có tác dụng trên sự tổng hợp cholesterol trong dịch đồng thể mô gan của động vật có vú. Fluconazol có tác dụng trên *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp.*, *Cocci dioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *epidermophyton spp.*, *Histoplasma capsulatum*, *microsporium spp* và *Trichophyton spp.*, Fluconazol không có tác dụng kháng khuẩn.

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

**DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Fluconazol được hấp thu tốt qua đường uống và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Khả dụng sinh học theo đường uống bằng hoặc hơn 90% so với đường tiêm tĩnh mạch. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 1-2 giờ, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 5-7 ngày.

Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô và dịch cơ thể. Nồng độ trong sữa mẹ, dịch khớp, nước bọt, đờm, dịch âm đạo và dịch màng bụng tương tự nồng độ trong huyết tương. Nồng độ trong dịch não tủy đạt từ 50% đến 90% nồng độ trong huyết tương ngay cả khi màng não không bị viêm. Tỷ lệ gắn với protein khoảng 12%. Thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên thể với tỷ lệ 80% hoặc cao hơn. Nửa đời thải trừ khoảng 30 giờ, và tăng ở người bệnh suy thận. Thuốc cũng được loại bằng thẩm tách.

**CHI ĐỊNHH**

**KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL** được chỉ định trong những trường hợp nhiễm khuẩn sau:

**KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL** được chỉ định ở người lớn để điều trị:

- Viêm màng não do *Cryptococcus*.
- Bệnh nấm *Coccidioides immitis*.
- Nhiễm khuẩn *Candida* xâm lấn.
- Nhiễm *Candida* niêm mạc bao gồm nhiễm *Candida* miệng-hầu, thực quản, *Candida* niệu, nhiễm *Candida* da – niêm mạc mạn tính.
- Nhiễm *Candida* gây teo ở miệng (bao gồm đau răng miệng) nếu vệ sinh răng miệng và điều trị tại chỗ không hiệu quả.

**KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL** được chỉ định ở người lớn để dự phòng:

- Tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao.

- Tái phát nhiễm *Candida* miệng-hầu, thực quản ở những bệnh nhân nhiễm HIV mà có nguy cơ tái phát cao.
- Dự phòng nhiễm *Candida* ở những bệnh nhân suy giảm bạch cầu kéo dài (như bệnh nhân có khối u ác tính về huyết học tiếp nhận hóa trị liệu hoặc bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo huyết).

***KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL*** được chỉ định ở trẻ sơ sinh đủ tháng, trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi, trẻ em và thanh thiếu niên từ 0 đến 17 tuổi:

***KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL*** được sử dụng để điều trị *Candida* niêm mạc (miệng-thực quản, thực quản), *Candida* xâm lấn, viêm màng não do *Cryptococcus* và dự phòng nhiễm *Candida* ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. ***KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL*** có thể được sử dụng như là liệu pháp duy trì để ngăn ngừa tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao.

Liệu pháp này có thể bắt đầu trước khi có kết quả cấy vi khuẩn và những xét nghiệm khác, tuy nhiên, một khi đã có kết quả, điều trị kháng khuẩn phải được điều chỉnh phù hợp.

Cần cân nhắc những hướng dẫn chính thức về việc sử dụng thuốc kháng nấm phù hợp.

#### **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

##### **Liều dùng**

Liều dùng nên dựa trên tính chất và mức độ nghiêm trọng của nhiễm nấm. Điều trị nhiễm nấm đòi hỏi phải dùng đa liều và được tiếp tục cho đến khi các thông số lâm sàng hoặc các xét nghiệm cho thấy nhiễm nấm hoạt tính đã giảm.

Thời gian điều trị không thích hợp có thể dẫn đến nhiễm nấm tái phát.

*Người lớn*

<b>Chỉ định</b>		<b>Liều dùng</b>	<b>Thời gian điều trị</b>
<b>Cryptococcosis</b>	Viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	Liều tải: 400mg vào ngày 1. Liều tiếp theo: 200mg - 400mg mỗi ngày	Thông thường ít nhất 6 - 8 tuần. Trong trường hợp nhiễm nấm đe dọa đến tính mạng, liều dùng mỗi ngày có thể tăng lên 800mg.
	Liều dùng duy trì đến liều dự phòng tái phát viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao.	200 mg mỗi ngày	Không có giới hạn ở liều mỗi ngày 200mg
<b>Bệnh nấm <i>Coccidioides immitis</i></b>		200 mg - 400 mg mỗi ngày	11 tháng đến 24 tháng hoặc kéo dài hơn dựa vào bệnh nhân. 800mg mỗi ngày có thể cân nhắc cho một vài bệnh nhiễm nấm và đặc biệt là bệnh về màng não.
<b>Nhiễm khuẩn <i>Candida</i> xâm lấn</b>		Liều tải: 800mg vào ngày 1	Nhìn chung, thời gian điều trị khuyến cáo của liệu pháp nhiễm

- Tái phát nhiễm *Candida* miệng-hầu, thực quản ở những bệnh nhân nhiễm HIV mà có nguy cơ tái phát cao.
- Dự phòng nhiễm *Candida* ở những bệnh nhân suy giảm bạch cầu kéo dài (như bệnh nhân có khối u ác tính về huyết học tiếp nhận hóa trị liệu hoặc bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo huyết).

***KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL*** được chỉ định ở trẻ sơ sinh đủ tháng, trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi, trẻ em và thanh thiếu niên từ 0 đến 17 tuổi:

***KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL*** được sử dụng để điều trị *Candida* niêm mạc (miệng-thực quản, thực quản), *Candida* xâm lấn, viêm màng não do *Cryptococcus* và dự phòng nhiễm *Candida* ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. ***KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL*** có thể được sử dụng như là liệu pháp duy trì để ngăn ngừa tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao.

Liệu pháp này có thể bắt đầu trước khi có kết quả cấy vi khuẩn và những xét nghiệm khác, tuy nhiên, một khi đã có kết quả, điều trị kháng khuẩn phải được điều chỉnh phù hợp.

Cần cân nhắc những hướng dẫn chính thức về việc sử dụng thuốc kháng nấm phù hợp.

#### **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

##### **Liều dùng**

Liều dùng nên dựa trên tính chất và mức độ nghiêm trọng của nhiễm nấm. Điều trị nhiễm nấm đòi hỏi phải dùng đa liều và được tiếp tục cho đến khi các thông số lâm sàng hoặc các xét nghiệm cho thấy nhiễm nấm hoạt tính đã giảm.

Thời gian điều trị không thích hợp có thể dẫn đến nhiễm nấm tái phát.

*Người lớn*

<b>Chỉ định</b>		<b>Liều dùng</b>	<b>Thời gian điều trị</b>
<b>Cryptococcosis</b>	Viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	Liều tải: 400mg vào ngày 1. Liều tiếp theo: 200mg – 400mg mỗi ngày	Thông thường ít nhất 6 – 8 tuần. Trong trường hợp nhiễm nấm đe dọa đến tính mạng, liều dùng mỗi ngày có thể tăng lên 800mg.
	Liều dùng duy trì đến liều dự phòng tái phát viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao.	200 mg mỗi ngày	Không có giới hạn ở liều mỗi ngày 200mg
<b>Bệnh nấm <i>Coccidioides immitis</i></b>		200 mg – 400 mg mỗi ngày	11 tháng đến 24 tháng hoặc kéo dài hơn dựa vào bệnh nhân. 800mg mỗi ngày có thể cân nhắc cho một vài bệnh nhiễm nấm và đặc biệt là bệnh về màng não.
<b>Nhiễm khuẩn <i>Candida</i> xâm lấn</b>		Liều tải: 800mg vào ngày 1	Nhìn chung, thời gian điều trị khuyến cáo của liệu pháp nhiễm

		Liều tiếp theo: 400mg mỗi ngày	<i>Candida</i> huyết là trong 2 tuần sau khi kết quả cấy máu đầu tiên âm tính và không còn những dấu hiệu và triệu chứng được cho là nhiễm <i>Candida</i> huyết.
<b>Nhiễm <i>Candida</i> niêm mạc</b>	Nhiễm <i>Candida</i> miệng-hầu	Liều tải: 200mg – 400mg ngày 1 Liều tiếp theo: 100mg – 200mg mỗi ngày	7 – 21 ngày (đến khi nhiễm <i>Candida</i> miệng-hầu họng thuyên giảm). Điều trị lâu hơn có thể sử dụng cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng.
	Nhiễm <i>Candida</i> thực quản	Liều tải: 200mg – 400mg ngày 1 Liều tiếp theo: 100mg – 200mg mỗi ngày	14 – 30 ngày (đến khi nhiễm <i>Candida</i> miệng-hầu họng thuyên giảm). Điều trị lâu hơn có thể sử dụng cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng.
	Nhiễm <i>Candida</i> niệu	200mg – 400mg mỗi ngày	7 – 21 ngày. Điều trị lâu hơn có thể sử dụng cho bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nặng.
	Nhiễm <i>Candida</i> teo miệng mạn tính	50mg mỗi ngày	14 ngày
	Nhiễm <i>Candida</i> da – niêm mạc mạn tính	50mg – 100mg mỗi ngày	Lên đến 28 ngày. Điều trị lâu hơn có thể sử dụng cho bệnh nhân bị cả nhiễm khuẩn nặng hoặc suy giảm miễn dịch nặng và nhiễm khuẩn
<b>Tái phát nhiễm <i>Candida</i> miệng-hầu, thực quản ở những bệnh nhân nhiễm HIV mà có nguy cơ tái phát cao</b>	Nhiễm <i>Candida</i> miệng – hầu họng	10mg – 200mg mỗi ngày hoặc 200mg, 3 lần mỗi tuần	Thời gian điều trị không xác định ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch mạn tính
	Nhiễm <i>Candida</i> thực quản	100mg – 200mg mỗi ngày hoặc 200mg 3 lần mỗi tuần	Thời gian điều trị không xác định ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch mạn tính

<b>Dự phòng nhiễm <i>Candida</i></b>	200mg – 400mg mỗi ngày	Điều trị nên bắt đầu vài ngày trước khi tiến hành điều trị giảm bạch cầu và tiếp tục trong 7 ngày sau khi hồi phục số lượng bạch cầu trung tính tăng lên trên 1000 tế bào mỗi mm <sup>3</sup>
--------------------------------------	------------------------	---

**Đối tượng đặc biệt**

**Người lớn tuổi**

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

**Bệnh nhân suy thận**

**KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL** chủ yếu bài tiết qua nước tiểu dưới dạng hoạt chất không đổi. Không cần thiết điều chỉnh liều đơn. Đối với bệnh nhân (gồm cả trẻ em) suy giảm chức năng thận mà đang điều trị đa liều fluconazol, nên sử dụng liều bắt đầu từ 50mg – 400mg, dựa theo liều khuyến cáo mỗi ngày cho từng chỉ định. Sau liều tái đầu tiên, liều dùng mỗi ngày (dựa vào các chỉ định) nên dựa theo bảng sau:

<b>Độ thanh thải creatinin (ml/phút)</b>	<b>% liều khuyến cáo</b>
> 50	100%
≤ 50 (không có thẩm tách máu)	50%
Thẩm tách máu	100% sau mỗi lần thẩm tách máu

Bệnh nhân thẩm tách máu nên sử dụng 100% liều dùng khuyến cáo mỗi lần thẩm tách máu, những ngày không cần thẩm tách máu, bệnh nhân nên sử dụng giảm liều dựa theo độ thanh thải creatinin.

**Bệnh nhân suy gan**

Dựa vào những dữ liệu hiện có ở bệnh nhân suy gan, fluconazol nên được chỉ định một cách thận trọng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

**Bệnh nhi**

Liều dùng tối đa mỗi ngày không được vượt quá 400mg ở bệnh nhi.

Như điều trị nhiễm khuẩn tương tự ở người lớn, thời gian điều trị nên dựa vào đáp ứng lâm sàng và loại nấm **KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL** được chỉ định liều đơn mỗi ngày.

Đối với bệnh nhi bị suy giảm chức năng thận, xem liều dùng đối “*Bệnh nhân suy thận*”. Dược lực học của fluconazol chưa được nghiên cứu trên bệnh nhi bị suy thận.

*Trẻ sơ sinh, trẻ em (từ 28 ngày đến 11 tuổi)*

<b>Chỉ định</b>	<b>Liều dùng</b>	<b>Khuyến cáo</b>
Nhiễm <i>Candida</i> niêm mạc	Liều dùng khởi đầu: 6 mg/kg Liều tiếp theo: 3 mg/kg mỗi ngày	Liều khởi đầu có thể sử dụng vào ngày đầu tiên để đạt được nồng độ ổn định nhanh hơn.
Nhiễm khuẩn <i>Candida</i> xâm lấn Viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	Liều dùng: 6 – 12 mg/kg mỗi ngày	Phụ thuộc mức độ nghiêm trọng của bệnh.
Điều trị duy trì dự phòng tái phát viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao	Liều dùng: 6 mg/kg mỗi ngày	Phụ thuộc mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Dự phòng nhiễm <i>Candida</i> ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch	Liều dùng: 3 – 12 mg/kg mỗi ngày	Phụ thuộc vào mức độ và thời gian giảm bạch cầu trung tính (Tham khảo liều dùng người lớn)
--	----------------------------------	--

Trẻ vị thành niên (từ 12 tuổi – 17 tuổi)

Dựa vào cân nặng và sự phát triển ở tuổi dậy thì, bác sĩ cần đánh giá liệu pháp nào là phù hợp nhất (liều dùng cho người lớn hoặc trẻ em). Những nghiên cứu lâm sàng chỉ ra rằng trẻ em có độ thanh thải fluconazol cao hơn người lớn. Liều dùng 100, 200 và 400mg ở người lớn tương đương với 3, 6 và 12 mg/kg ở trẻ em để đạt được mức độ biểu hiện tương đương.

Trẻ mới sinh (0 – 27 ngày tuổi)

Trẻ mới sinh dưới 1 tháng tuổi có độ thanh thải fluconazol chậm.

Một số dữ liệu được động học hỗ trợ cho liều dùng ở trẻ mới sinh dưới 1 tháng tuổi như sau:

Nhóm tuổi	Liều dùng	Khuyến cáo
Trẻ mới sinh (0 – 14 ngày tuổi)	Liều dùng mg/kg giống như trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ em nên được chỉ định mỗi 72 giờ.	Liều tối đa không vượt quá 12 mg/kg mỗi 72 giờ.
Trẻ mới sinh (15 – 27 ngày tuổi)	Liều dùng mg/kg giống như trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ em nên được chỉ định mỗi 48 giờ.	Liều tối đa không vượt quá 12 mg/kg mỗi 48 giờ.

Cách dùng

**KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL** nên được chỉ định tiêm truyền tĩnh mạch với tốc độ không quá 10ml/phút. **KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL** có chứa dung dịch natri clorid pha loãng, bệnh nhân phải hạn chế natri hoặc dịch cần cân nhắc về tốc độ khi truyền dịch.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Chống chỉ định fluconazol ở các bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với thuốc hoặc một trong các thành phần của thuốc hoặc đối với các hợp chất có liên quan đến nhóm azol.

Chống chỉ định sử dụng đồng thời terfenadin ở các bệnh nhân đang dùng fluconazol theo phác đồ đa liều 400mg hàng ngày hoặc cao hơn dựa trên kết quả nghiên cứu tương tác thuốc đa liều. Chống chỉ định dùng đồng thời các thuốc kéo dài khoảng QT và bị chuyển hóa bởi enzym CYP3A4 như cisaprid, astemizol, erythromycin, pimozid và quinidin với bệnh nhân đang dùng fluconazol.

**THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO**

Nấm da đầu

Fluconazol được nghiên cứu để điều trị nấm da đầu cho trẻ em. Kết quả cho thấy không tốt hơn so với griseofulvin và tỷ lệ thành công là dưới 20%. Vì vậy, **KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL** không nên sử dụng để điều trị nấm da đầu.

Nhiễm nấm *Cryptococcus*

Bảng chứng giới hạn về hiệu quả của fluconazol trong điều trị nhiễm nấm *Cryptococcus* ở những vị trí khác (như ở phổi và da), vì vậy, không khuyến cáo chỉ định.

Nhiễm nấm sâu tại đĩa phương

Bảng chứng giới hạn về hiệu quả của fluconazol trong để điều trị nhiễm nấm đĩa phương bao gồm *paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* và *histoplasmosis*, vì vậy, không khuyến cáo chỉ định.

Bệnh thận

**KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL** thận trọng khi chỉ định cho bệnh nhân suy thận.

Suy giảm chức năng thượng thận



Ketoconazol được biết gây suy giảm chức năng thượng thận, và điều này cũng có thể xảy ra, tuy nhiên rất hiếm thấy đối với fluconazol. Suy giảm chức năng thượng thận cũng liên quan đến điều trị đồng thời với prednisolon.

#### Bệnh gan

**KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL** thận trọng khi chỉ định cho bệnh nhân suy gan.

**KLEVAFLU SOL.INF 2mg/1mL** liên quan đến những trường hợp hiếm gặp gây suy gan nặng bao gồm tử vong, chủ yếu ở những bệnh nhân đang chịu những tình trạng sức khỏe nghiêm trọng. Trong những trường hợp ngộ độc gan do fluconazol, không ghi nhận mối quan hệ rõ ràng với tổng liều mỗi ngày, thời gian trị liệu, giới tính hoặc độ tuổi của bệnh nhân. Độc tính trên gan liên quan đến fluconazol thông thường đảo ngược được khi kết thúc điều trị.

Bệnh nhân phát hiện có những xét nghiệm gan bất thường trong suốt quá trình điều trị với fluconazol phải được theo dõi chặt chẽ về sự tiến triển tổn thương gan nghiêm trọng hơn.

Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng gợi ý về tác dụng về gan nghiêm trọng (suy nhược đáng kể, chán ăn, buồn nôn dai dẳng, nôn và vàng da). Việc điều trị fluconazol nên được ngưng ngay và bệnh nhân cần tham vấn với bác sĩ.

#### Hệ thống tim mạch

Một vài hoạt chất nhóm azol, bao gồm fluconazol, có liên quan đến kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Fluconazol gây kéo dài khoảng QT thông qua ức chế kênh kali ( $I_{Kr}$ ). Kéo dài khoảng QT gây ra bởi những thuốc khác (như amiodaron) có thể gia tăng thông qua ức chế cytochrom P450 (CYP) 3A4. Trong suốt quá trình giám sát thuốc sau khi lưu hành, rất hiếm gặp trường hợp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh ở bệnh nhân sử dụng **Klevaflu SOL.INF 2mg/1mL**. Các báo cáo này bao gồm những người mắc bệnh nghiêm trọng với nhiều yếu tố nguy cơ như bệnh tim cấu trúc, rối loạn điện giải và những điều trị đồng thời cũng có thể góp phần gây ra các triệu chứng. Bệnh nhân hạ kali máu và bệnh suy tim tiến triển có nguy cơ tăng xảy ra sự cố đe dọa đến tính mạng bởi loạn nhịp thất và xoắn đỉnh.

**Klevaflu SOL.INF 2mg/1mL** nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có khả năng tiền loạn nhịp. Chống chỉ định đồng thời với những thuốc khác đã biết kéo dài khoảng QT và những thuốc chuyển hóa qua cytochrom P450 (CYP) 3A4.

#### Halofantrin

Halofantrin được biết làm kéo dài khoảng QTc ở liều khuyến cáo điều trị và là chất nền của CYP3A4. Vì vậy, khuyến cáo không nên chỉ định đồng thời fluconazol và halofantrin.

#### Phản ứng trên da

Bệnh nhân hiếm khi gặp phản ứng trên da, như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc trong suốt quá trình điều trị với fluconazol. Bệnh nhân AIDS có thể phát triển hơn những phản ứng trên da đối với nhiều loại thuốc. Nếu chứng phát ban được xem là do fluconazol tiến triển ở bệnh nhân đang điều trị nhiễm nấm bề mặt, nên ngưng những liều điều trị tiếp theo. Nếu bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn/hệ thống phát triển chứng phát ban, nên được giám sát chặt chẽ và ngưng sử dụng fluconazol nếu phần da nhiễm trùng bị bóng rộp hoặc hồng ban đa dạng.

#### Phản ứng quá mẫn

Hiếm trường hợp sốc phản vệ được ghi nhận.

#### Cytochrom P450

Fluconazol là chất ức chế trung bình CYP2C9 và CYP3A4. Fluconazol là chất ức chế mạnh CYP2C19. Nên theo dõi bệnh nhân khi sử dụng đồng thời **Klevaflu SOL.INF 2mg/1mL** với những thuốc có khoảng trị liệu hẹp chuyển hóa qua CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4.

#### Terfenadin

Nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận khi chỉ định đồng thời liều fluconazol dưới 400mg mỗi ngày với terfenadin.

#### Tá dược

Thuốc này có chứa ...natri mỗi ml. Nên cân nhắc ở bệnh nhân đang có chế độ ăn kiểm soát natri.

#### THỜI KỲ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

Liên quan giữa dùng Fluconazol và các tác dụng trên thai nhi chưa rõ. Do đó chỉ nên dùng Fluconazol cho người mang thai khi ích lợi điều trị lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

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 CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của *Klevaftu SOL.INF 2mg/1mL* lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Bệnh nhân nên được cảnh báo về những khả năng chóng mặt và chứng co giật khi sử dụng fluconazol và khuyến cáo không nên lái xe và vận hành máy móc khi bất kỳ triệu chứng nào xuất hiện.

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất bao gồm đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, tăng men alanin aminotransferase, tăng men aspartate aminotransferase, tăng alkaline phosphatase máu và phát ban.

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

*Rối loạn máu và hệ bạch huyết*

*Ít gặp:* Bệnh thiếu máu.

*Hiếm gặp:* Mất bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính.

*Rối loạn hệ 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:* Ngủ gà, mất ngủ.

*Rối loạn hệ thần kinh*

*Thường gặp:* Đau đầu.

*Ít gặp:* Co giật, dị cảm, chóng mặt, thay đổi vị giác.

*Hiếm gặp:* Run.

*Rối loạn thính lực và tai trong*

*Ít gặp:* Chóng mặt.

*Rối loạn tim*

*Hiếm gặp:* Xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT.

*Rối loạn tiêu hóa*

*Thường gặp:* Đau bụng, nôn, tiêu chảy, buồn nôn

*Ít gặp:* Táo bón, chứng khó tiêu đầy hơi, khô miệng.

*Rối loạn hệ gan mật*

**Thường gặp:** Tăng men alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng men alkaline phosphatase.

**Ít gặp:** Ứ mật, vàng da, tăng bilirubin.

**Hiếm gặp:** Suy gan, hoại tử tế bào gan, viêm gan, phá hủy tế bào gan.

**Rối loạn da và mô dưới da**

**Thường gặp:** Phát ban.

**Ít gặp:** Ban thuốc, mày đay, ngứa, tăng tiết mồ hôi.

**Hiếm gặp:** Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, viêm da tróc mảnh, phù mạch, phù mắt, rụng tóc.

**Chưa biết:** Hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân.

**Rối loạn cơ xương và mô liên kết**

**Ít gặp:** Đau cơ.

**Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc**

**Ít gặp:** Mệt mỏi, khó ở, suy nhược và sốt.

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng phụ khi dùng thuốc.**

#### **TƯƠNG TÁC THUỐC**

• **Chống chỉ định đồng thời fluconazol với các thuốc sau:**

+ **Cisaprid:** Đã có báo cáo về các hiện tượng tim mạch bao gồm xoắn đỉnh (*Torsade de pointes*) ở những bệnh nhân dùng đồng thời cisaprid và fluconazol. Nghiên cứu có kiểm soát cho thấy nồng độ cisaprid trong huyết tương tăng lên đáng kể và kéo dài khoảng QT khi chỉ định đồng thời fluconazol 200mg mỗi lần một ngày và cisaprid 20mg x 4 lần/ngày. Chống chỉ định dùng đồng thời cisaprid cho bệnh nhân đang điều trị bằng fluconazol.

+ **Terfenadin:** Các nghiên cứu về tương tác thuốc với terfenadin đã được thực hiện do sự xuất hiện của các rối loạn nhịp tim nghiêm trọng sau khi có hiện tượng kéo dài khoảng QT ở những bệnh nhân điều trị bằng các thuốc chống nấm nhóm azol kết hợp với terfenadin. Nghiên cứu với liều dùng fluconazol 200mg mỗi ngày không phát hiện thấy kéo dài khoảng QT. Một nghiên cứu khác với liều dùng hàng ngày của fluconazol là 400mg và 800mg mỗi ngày cho thấy fluconazol với các liều 400mg mỗi ngày hoặc nhiều hơn làm tăng đáng kể nồng độ terfenadin trong huyết tương khi chỉ định đồng thời fluconazol và terfenadin. Chống chỉ định dùng phối hợp fluconazol liều 400mg hoặc cao hơn với terfenadin. Cần kiểm soát chặt chẽ khi chỉ định phối hợp fluconazol ở liều thấp hơn 400mg mỗi ngày với terfenadin.

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

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

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

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

• **Khuyến cáo không chỉ định đồng thời fluconazol với những thuốc khác dưới đây:**

+ Halofantrin: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ halofantrin trong huyết tương do ảnh hưởng ức chế CYP3A4. Sử dụng đồng thời fluconazol và halofantrin có khả năng tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh) và sau đó đột tử do tim. Nên tránh sự phối hợp này.

• Thận trọng khi chỉ định đồng thời fluconazol với những thuốc khác dưới đây:

+ Amiodaron: Chỉ định đồng thời fluconazol với amiodaron có thể làm tăng khoảng QT. Phải thận trọng khi sử dụng đồng thời fluconazol với amiodaron, đặc biệt với liều cao fluconazol (800mg).

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

\* Ảnh hưởng của các thuốc khác đối với fluconazol:

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

Những nghiên cứu tương tác thuốc chỉ ra rằng khi uống fluconazol cùng với thức ăn, cimetidin, thuốc kháng acid hoặc sau khi chiếu xạ toàn bộ cơ thể để cấy ghép tủy, không gây giảm có ý nghĩa lâm sàng về sự hấp thu của fluconazol.

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

\* Ảnh hưởng của fluconazol lên các thuốc khác:

Fluconazol là chất ức chế trung bình cytochrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 và 3A4, cũng là chất ức chế mạnh isozym CYP2C19. Ngoài những tương tác quan sát thấy và được đề cập bên dưới, có thấy nguy cơ tăng nồng độ các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4 khi chỉ định đồng thời với fluconazol. Vì vậy cần thận trọng khi dùng phối hợp các thuốc trên với fluconazol và bệnh nhân cần được kiểm soát chặt chẽ. Tác dụng ức chế enzym của fluconazol kéo dài 4-5 ngày sau khi ngừng điều trị bằng fluconazol do fluconazol có thời gian bán thải dài.

+ Alfentanil: Khi sử dụng đồng thời fluconazol (400mg) và tiêm tĩnh mạch alfentanil (20 $\mu$ g/kg) ở người tình nguyện khỏe mạnh, diện tích dưới đường cong (AUC<sub>10</sub>) alfentanil tăng gấp 2 lần, có thể do ức chế CYP3A4. Có thể cần điều chỉnh liều dùng của alfentanil.

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

+ Amphotericin B: Chỉ định đồng thời fluconazol và amphotericin B cho chuột bị nhiễm khuẩn thông thường và bị ức chế miễn dịch cho thấy các kết quả sau: hiệu quả kháng nấm tăng nhẹ đối với *C. albicans* trong nhiễm khuẩn hệ thống, không có tương tác đối với nhiễm khuẩn nội sọ gây bởi *Cryptococcus neoformans*, đối kháng giữa fluconazol và Amphotericin B trong nhiễm khuẩn hệ thống với *Aspergillus fumigates*. Ý nghĩa lâm sàng của các kết quả thu được trong các nghiên cứu này chưa được biết.

+ Các thuốc chống đông: Các dữ liệu sau khi thuốc đưa ra thị trường cho thấy, cũng như với các thuốc chống nấm nhóm azol khác, các sự cố chảy máu (tím bầm, chảy máu cam, xuất huyết tiêu hoá, đái ra máu và đi ngoài phân đen) đã được báo cáo kèm theo sự tăng thời gian prothrombin ở các bệnh nhân sử dụng fluconazol đồng thời với warfarin. Trong quá trình sử dụng đồng thời fluconazol và warfarin, thời gian prothrombin kéo dài gấp 2 lần, có thể do ức chế chuyển hóa của warfarin qua CYP2C9. Thời gian prothrombin ở các bệnh nhân đang sử dụng các thuốc chống đông kiểu coumarin hoặc indanedion cần được theo dõi cẩn thận. Có thể cần điều chỉnh liều của warfarin.

+ **Các benzodiazepin (tác dụng ngắn) như midazolam, triazolam:** Sau khi dùng đồng thời đường uống midazolam, fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ midazolam và gây ảnh hưởng trên tâm thần vận động. Hấp thu đồng thời fluconazol 200mg và midazolam 7,5mg đường uống tăng diện tích dưới đường cong (AUC) midazolam và thời gian bán thải tăng lên lần lượt là 3,7 lần và 2,2 lần. Fluconazol 200mg mỗi ngày uống cùng với triazolam 0,25 làm tăng AUC của triazolam và thời gian bán thải lần lượt là 4,4 và 2,3 lần. Tác dụng tăng cường và kéo dài của triazolam đã được quan sát thấy khi điều trị đồng thời với fluconazol. Nếu cần thiết phải điều trị đồng thời benzodiazepin ở các bệnh nhân đang điều trị bằng fluconazol, cần phải xem xét giảm liều benzodiazepin và các bệnh nhân cần được theo dõi thích hợp.

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

+ **Thuốc chẹn kênh calci:** Một số thuốc chẹn kênh calci (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil và felodipin) được chuyển hóa bởi CYP3A4. Fluconazol có thể làm tăng nồng độ các thuốc chẹn kênh calci trong huyết thanh. Khuyến cáo thường xuyên kiểm soát các tác dụng không mong muốn.

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

+ **Cyclophosphamid:** Điều trị phối hợp cyclophosphamide và fluconazol dẫn đến việc tăng nồng độ bilirubin và creatinin trong huyết thanh. Cần cân nhắc khi dùng phối hợp cyclophosphamid và fluconazol do nguy cơ gây tăng nồng độ bilirubin và creatinin trong huyết thanh.

+ **Fentanyl:** Một trường hợp tử vong có thể do tương tác giữa fentanyl và fluconazol đã được báo cáo. Hơn nữa, trong thử nghiệm trên người tình nguyện khỏe mạnh, fluconazol làm chậm thải trừ của fentanyl đáng kể. Nồng độ của fentanyl tăng cao có thể dẫn tới ức chế hô hấp. Bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ về khả năng dẫn đến nguy cơ ức chế hô hấp. Điều chỉnh liều fentanyl là cần thiết.

+ **Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase:** Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vẫn tăng khi chỉ định đồng thời fluconazol với các thuốc ức chế men khử HMG-CoA được chuyển hóa qua CYP3A4 như atorvastatin và simvastatin hoặc qua CYP2C9 như fluvastatin. Nếu cần thiết phải trị liệu phối hợp, bệnh nhân cần được kiểm tra các triệu chứng của bệnh cơ và tiêu cơ vẫn, cần phải kiểm soát nồng độ của creatin kinase. Cần ngừng dùng các thuốc ức chế men khử HMG-CoA nếu quan sát thấy nồng độ creatin kinase tăng hoặc nghi ngờ hay chẩn đoán thấy bệnh cơ/tiêu cơ vẫn.

+ **Olaparib:** Những chất ức chế trung bình của CYP3A4 như fluconazol làm tăng nồng độ olaparib trong huyết tương, việc chỉ định đồng thời không được khuyến cáo. Nếu việc phối hợp này không tránh khỏi, nên giới hạn liều dùng của olaparib là 200mg 2 lần mỗi ngày.

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

+ **Ciclosporin:** Fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ và AUC của ciclosporin. Trong suốt quá trình điều trị đồng thời với fluconazol 200mg mỗi ngày và ciclosporin (2,7 mg/kg/ngày), AUC của ciclosporin tăng gấp 1,8 lần. Sự phối hợp này có thể sử dụng bằng cách giảm liều dùng của ciclosporin dựa vào nồng độ của ciclosporin.

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

+ **Sirolimus:** Fluconazol làm tăng nồng độ sirolimus trong huyết tương, có thể là do ức chế chuyển hóa của sirolimus qua CYP3A4 và P-glycoprotein. Việc phối hợp này có thể sử dụng với điều chỉnh liều của sirolimus phụ thuộc vào xác định hiệu quả/nồng độ.

+ **Tacrolimus:** Fluconazol có thể tăng nồng độ tacrolimus trong huyết tương sau khi uống lên đến 5 lần do ức chế chuyển hóa tacrolimus qua CYP3A4 ở ruột. Không có thay đổi có ý nghĩa về dược động học được quan sát thấy khi sử dụng tacrolimus qua đường tiêm tĩnh mạch. Tăng nồng độ tacrolimus có thể liên quan đến độc tính trên thận.

+ **Losartan:** Fluconazol ức chế chuyển hóa của losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan (E-31 74) có vai trò chính tạo ra hoạt tính đối kháng thụ thể angiotensin II khi điều trị bằng losartan. Bệnh nhân cần được kiểm tra huyết áp liên tục.

+ **Methadon:** Fluconazol có thể làm tăng nồng độ của methadon trong huyết thanh. Điều chỉnh liều dùng của methadone có thể cần thiết.

+ **Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs):** Cmax của flurbiprofen tăng 23% và AUC của flurbiprofen tăng 81% khi dùng đồng thời flurbiprofen với fluconazol so với khi dùng đơn độc flurbiprofen. Tương tự, Cmax của chất đồng phân có hoạt tính dược lý [S-(+)-ibuprofen] tăng 15% và AUC của chất đồng phân có hoạt tính dược lý [S-(+)-ibuprofen] tăng 82% khi chỉ định đồng thời fluconazol với ibuprofen racemic (400mg) so với khi dùng đơn độc ibuprofen racemic.

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

+ **Phenytoin:** Fluconazol ức chế chuyển hóa qua gan của phenytoin. Khi chỉ định phối hợp lặp lại fluconazol 200mg với phenytoin 250mg tiêm truyền tĩnh mạch, làm tăng AUC<sub>24</sub> của phenytoin khoảng 75% và C<sub>min</sub> khoảng 128%. Khi điều trị phối hợp, cần kiểm soát chặt chẽ nồng độ trong huyết thanh của phenytoin để tránh độc tính của phenytoin.

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

+ **Rifabutin:** Fluconazol làm tăng nồng độ rifabutin trong huyết tương, dẫn đến tăng AUC của rifabutin lên 80%. Đã có các báo cáo về các trường hợp viêm màng mạch nhỏ ở các bệnh nhân đã dùng phối hợp fluconazol và rifabutin. Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân đang dùng rifabutin đồng thời với fluconazol.

+ **Saquinavir:** Fluconazol làm tăng diện tích dưới đường cong của saquinavir xấp xỉ 50%, tăng Cmax xấp xỉ 55% và làm giảm độ thanh thải saquinavir xấp xỉ 50% do ức chế chuyển hóa qua gan của saquinavir bởi CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein. Chưa có nghiên cứu tương tác saquinavir/ritonavir và có thể nên được chú ý hơn. Điều chỉnh liều dùng của saquinavir có thể cần thiết.

+ **Sulfonylure:** Fluconazol làm tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh của các sulfonylure dùng đường uống (ví dụ: chlorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Khuyến cáo kiểm soát glucose huyết thường xuyên và giảm liều dùng của sulfonylurea một cách thích hợp khi chỉ định đồng thời fluconazol với các sulfonylurea.

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

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

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

+ **Voriconazol:** (Các chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4): Dùng đồng thời voriconazol đường uống (400mg, 2 lần trong 1 ngày, sau đó 200mg, 2 lần trong 2,5 ngày) và fluconazol đường uống (400mg vào ngày đầu tiên, sau đó 200mg/ngày trong 4 ngày tiếp theo) cho 8 người tình nguyện nam giới khỏe mạnh cho thấy tăng nồng độ Cmax và AUC của voriconazol trung bình là 57% (90% CI: 20%, 107%) và 79% (90% CI: 40%, 128%). Chưa xác định việc giảm liều và/hoặc tần suất sử dụng voriconazol và fluconazol có thể loại trừ được ảnh hưởng này không. Khuyến cáo nên theo dõi những tác dụng không mong muốn liên quan đến voriconazol nếu sử dụng voriconazol sau khi dùng fluconazol.

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

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

+ **Thuốc tránh thai đường uống:** 2 nghiên cứu được động học với một thuốc tránh thai kết hợp được thực hiện khi dùng đa liều fluconazol. Trong nghiên cứu với liều fluconazol 50mg không thấy ảnh hưởng liên quan tới nồng độ hormone. Trong nghiên cứu với liều fluconazol 200mg mỗi ngày, diện tích dưới đường cong của ethinyl estradiol và levonorgestrel tăng tương ứng 40% và 24%. Vì vậy, dùng đa liều fluconazol với những liều trên dường như không có ảnh hưởng đến hiệu quả của các thuốc tránh thai đường uống phối hợp.

+ **Ivacaftor:** Sử dụng đồng thời với ivacaftor, gen tổng hợp protein điều hòa độ dẫn xuyên màng trong bệnh xơ nang (CFTR), tăng độ biểu hiện của ivacaftor khoảng 3 lần và hydroxymethyl-ivacaftor (M1) khoảng 1,9 lần. Khuyến cáo giảm liều dùng ivacaftor đến 150mg mỗi ngày đối với bệnh nhân sử dụng đồng thời với những thuốc ức chế trung bình CYP3A4, như fluconazol và erythromycin.

### **QUÁ LIỀU VÀ XỬ LÝ**

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.

**BẢO QUẢN:** Bảo quản dưới 30<sup>0</sup>C, tránh ánh sáng và ẩm.

**HẠN DÙNG:** 3 năm kể từ ngày sản xuất.

**TRÌNH BÀY:** Hộp 100mL/ chai

**TIÊU CHUẨN:** Nhà sản xuất.

DNNK: Công ty TNHH Dược Phẩm Nhất Anh  
122/7-9 Đặng Văn Ngữ, Quận Phú Nhuận, TPHCM

**Sản xuất bởi: KLEVA S.A**

189 Parnithos Ave., Acharnai Attiki, 13675, Hy Lạp.



TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG

*Phạm Thị Vân Hương*

