



**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Mfd. in Greece by: RAFARM S.A. Mfd. in Greece by: RAFARM S.A. Mfd. in Greece by: RAFARM S.A.

**Mycazole** **Mycazole** **Mycazole**

Fluconazole capsules 200 mg Fluconazole capsules 200 mg Fluconazole capsules 200 mg

Mfd. in Greece by: RAFARM S.A. Mfd. in Greece by: RAFARM S.A. Mfd. in Greece by: RAFARM S.A.

**Mycazole** **Mycazole** **Mycazole**

Fluconazole capsules 200 mg Fluconazole capsules 200 mg Fluconazole capsules 200 mg

Mfd. in Greece by: RAFARM S.A. Mfd. in Greece by: RAFARM S.A. Mfd. in Greece by: RAFARM S.A.

**Mycazole** **Mycazole** **Mycazole**

Fluconazole capsules 200 mg Fluconazole capsules 200 mg Fluconazole capsules 200 mg

Mfd. in Greece by: RAFARM S.A. Mfd. in Greece by: RAFARM S.A. Mfd. in Greece by: RAFARM S.A.

**Mycazole** **Mycazole** **Mycazole**

Fluconazole capsules 200 mg Fluconazole capsules 200 mg Fluconazole capsules 200 mg

Mfd. in Greece by: RAFARM S.A. Mfd. in Greece by: RAFARM S.A. Mfd. in Greece by: RAFARM S.A.

mm.yyyy  
#####  
LOT  
EXP.

NN  
BS 1



Rx-Thuốc kê đơn

## MYCAZOLE

(Viên nang cứng Fluconazol 200 mg)

### CẢNH BÁO

Thuốc này chỉ bán theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

Xin thông báo với bác sĩ biết các tác dụng không mong muốn xảy ra trong quá trình sử dụng.

Để thuốc xa tầm tay trẻ em.

Không dùng thuốc đã quá hạn sử dụng.

### THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Mỗi viên nang cứng có chứa:

Hoạt chất: Fluconazol.....200 mg

Tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột ngô, silic dioxit keo khan, natri lauryl sulfat, magnesi stearate, vỏ nang cứng cỡ "0" nắp màu xanh thân màu trắng (thành phần nắp nang: gelatin, patent blue V CI 42051 E131, quinolone yellow CI 47005 E104, titan dioxit CI 77891 E171, sắt oxit vàng CI 77492 E172; thành phần thân nang: gelatin, titan dioxit CI 77891 E171)

### DẠNG BẢO CHẾ:

Dạng bào chế: Viên nang cứng.

Mô tả dạng bào chế: Viên nang cứng cỡ "0", nắp nang màu xanh, thân nang màu trắng, chứa bột màu trắng.

### CHỈ ĐỊNH:

Fluconazol được chỉ định điều trị nhiễm nấm ở người lớn như sau:

- Viêm màng não do *Cryptococcus*.
- Nhiễm nấm sâu *Coccidioidomycosis*.
- Nhiễm *Candida* xâm lấn.
- Nhiễm *Candida* niêm mạc bao gồm: *Candida* miệng-thực quản, thực quản, *Candida* niệu và *Candida* niêm mạc da mạn tính.
- Nhiễm nấm *Candida* miệng mạn tính (viêm miệng do răng giả) nếu vệ sinh răng miệng hoặc điều trị tại chỗ không sạch.
- Nhiễm *Candida* âm đạo, cấp tính hoặc tái phát; khi các biện pháp điều trị tại chỗ không phù hợp.
- Viêm quy đầu do *Candida* khi biện pháp điều trị tại chỗ không phù hợp.
- Các bệnh nấm da bao gồm nấm bàn chân (*tinea pedis*), nấm da toàn thân (*tinea corporis*), nấm da đùi (*tinea cruris*), nhiễm nấm da đa sắc (*tinea versicolor*) và nấm da *Candida* khi được chỉ định điều trị toàn thân.
- Nấm da *unguinium* (nấm móng) khi các tác nhân khác không phù hợp

Fluconazol được chỉ định ở người lớn để dự phòng:

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

- Tái phát nhiễm *Candida* thực quản-miệng, thực quản ở các bệnh nhân nhiễm HIV, những người có nguy cơ tái phát.
- Giảm tái phát nhiễm *Candida* âm đạo (4 đợt trở lên/năm).
- Dự phòng nhiễm *Candida* ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kéo dài (như bệnh nhân ung thư máu đang hóa trị liệu hoặc bệnh nhân được ghép tế bào gốc).

Fluconazol được chỉ định ở trẻ sơ sinh đủ tháng, trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi, trẻ em và trẻ vị thành niên từ 0 đến 17 tuổi:

Fluconazol được dùng điều trị nhiễm *Candida* niêm mạc (miệng-thực quản, thực quản), *Candida* xâm lấn, viêm màng não do *Cryptococcus* và dự phòng nhiễm *Candida* ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Fluconazol có thể dùng trong điều trị duy trì để ngăn sự tái phát viêm màng não do *Cryptococcus* ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao.

Có thể chỉ định fluconazol trước khi có kết quả về nuôi cấy vi trùng hoặc các xét nghiệm khác; tuy nhiên, khi có kết quả, cần điều chỉnh sử dụng đúng thuốc.

Xem xét các hướng dẫn chính thống về việc sử dụng các thuốc kháng nấm phù hợp.

#### CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

##### Liều lượng

Liều lượng nên được dựa trên đặc điểm và mức độ nhiễm nấm. Điều trị nhiễm khuẩn yếu cầu đa liều cần tiếp tục cho tới khi các thông số lâm sàng và xét nghiệm cho thấy đã giảm nấm hoạt động. Thời gian điều trị không đủ có thể dẫn tới tái phát nấm hoạt động.

##### Người lớn

Chỉ định	Liều lượng	Thời gian điều trị	
<b>Nhiễm <i>Cryptococcus</i></b>	- Điều trị viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	Liều tải: 400 mg vào ngày 1 Liều tiếp theo: 200 mg đến 400 mg /ngày	Thường ít nhất là 6 – 8 tuần. Trong trường hợp đe dọa tính mạng, có thể tăng đến 800 mg/ngày
	- Điều trị duy trì để ngăn tái phát viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> ở các bệnh nhân nguy cơ tái phát cao.	200 mg/ngày	Không thời hạn, với liều 200 mg/ngày.
<b>Nhiễm nấm sâu <i>Coccidioidomycosis</i></b>	200 mg - 400 mg	11 tháng đến 24 tháng hoặc lâu hơn tùy bệnh nhân. Có thể xem xét liều tới 800 mg/ngày ở một số nhiễm khuẩn, đặc biệt là đối với bệnh màng não	
<b>Nhiễm <i>Candida</i> xâm lấn</b>	Liều nạp: 800 mg vào ngày 1 Liều tiếp theo: 400 mg/ngày	Nói chung, thời gian điều trị khuyến cáo đối với candida huyết là 2 tuần sau khi có kết quả nuôi cấy âm tính và giải quyết các dấu hiệu	

			và triệu chứng candida huyết.
<b>Nhiễm <i>Candida</i> niêm mạc</b>	- Nhiễm <i>Candida</i> miệng – thực quản	Liều nạp: 200 mg - 400 mg vào ngày 1 Liều tiếp theo: 100 mg - 200 mg/ngày	7 - 21 ngày (cho tới khi thuyên giảm). Có thể cần thời gian điều trị dài hơn ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng
	- Nhiễm <i>Candida</i> thực quản	Liều nạp: 200 mg - 400 mg vào ngày 1 Liều tiếp theo: 100 mg - 200 mg/ngày	14 - 30 ngày (cho tới khi thuyên giảm). Có thể cần thời gian điều trị dài hơn ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng
	- Nhiễm <i>Candida</i> niệu	200 mg - 400 mg/ngày	7 to 21 ngày (cho tới khi thuyên giảm). Có thể cần thời gian điều trị dài hơn ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng
	- Nhiễm <i>Candida</i> niêm mạc miệng mạn tính	50 mg/ngày	14 ngày
	- Nhiễm <i>Candida</i> niêm mạc da mạn tính	50 mg - 100 mg/ngày	Lên tới 28 ngày (cho tới khi thuyên giảm). Có thể cần thời gian điều trị dài hơn ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng
<b>Tái phát nhiễm <i>Candida</i> niêm mạc ở các bệnh nhân nhiễm HIV, những người có nguy cơ tái phát cao</b>	- Nhiễm <i>Candida</i> miệng – thực quản	100 mg - 200 mg/ngày hoặc 200 mg x 3 lần/tuần	Vô hạn đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch mạn tính
	- Nhiễm <i>Candida</i> thực quản	100 mg - 200 mg/ngày hoặc 200 mg 3 lần/tuần.	Vô hạn đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch mạn tính
<b>Nhiễm <i>Candida</i> niệu đạo</b>	- Nhiễm <i>Candida</i> âm đạo cấp - Viêm quy đầu do <i>Candida</i>	150 mg	Đơn liều
	- Điều trị và dự phòng tái phát <i>Candida</i> âm đạo (4 đợt hoặc nhiều hơn 1 năm).	150 mg cách nhau 3 ngày, tổng là 3 liều (ngày 1, 4, và 7) sau đó duy trì 150 mg x 1 lần/tuần	Liều duy trì: 6 tháng.

<b>Nhiễm nấm da</b>	- Nấm bàn chân ( <i>tinea pedis</i> ), nấm da toàn thân ( <i>tinea corporis</i> ), nấm da đùi ( <i>tinea cruris</i> ), - Nhiễm <i>candida</i> da	150 mg x 1 lần/tuần hoặc 50 mg x 1 lần/ngày	2 - 4 tuần, <i>tinea pedis</i> có thể cần điều trị tới 6 tuần
	- Nhiễm nấm da đa sắc ( <i>tinea versicolor</i> )	300 mg - 400 mg x 1 lần/tuần	1 - 3 tuần
		50 mg 1 lần/ngày	2 - 4 tuần
	- Nấm da <i>unguinium</i> (nấm móng)	150 mg x 1 lần/tuần	Tiếp tục điều trị cho tới khi thay móng mới (móng mới không bị nhiễm nấm). Việc mọc lại móng tay và móng chân mới thông thường cần 3 - 6 tháng tương ứng. Tuy nhiên, tốc độ mọc khác nhau tùy từng cá thể, và tuổi tác. Sau khi điều trị thành công nhiễm khuẩn mạn tính kéo dài, móng tay đôi khi vẫn bị biến dạng.
<b>Dự phòng nhiễm <i>Candida</i> ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính kéo dài</b>		200 mg - 400 mg	Nên bắt đầu điều trị từ vài ngày trước đợt khởi phát giảm bạch cầu trung tính và tiếp tục 7 ngày sau khi phục hồi, sau khi số lượng bạch cầu trung tính tăng lên trên 1000/mm <sup>3</sup>

Ở các đối tượng đặc biệt

*Người cao tuổi:*

Điều chỉnh liều dựa trên chức năng thận.

*Suy thận:*

Không cần phải điều chỉnh liều khi dùng đơn liều. Ở các bệnh nhân (bao gồm cả trẻ em) suy thận, dùng fluconazol đa liều, liều khởi đầu nên dùng là 50 - 400 mg, dựa trên liều khuyến cáo hàng ngày cho từng chỉ định. Sau liều tải này, liều hàng ngày (tùy theo chỉ định) dựa trên bảng sau:

<b>Độ thanh thải creatinin (ml/phút)</b>	<b>Tỉ lệ so với liều khuyến cáo</b>
>50	100%
≤50 (không thẩm phân)	50%
Thẩm phân thường xuyên	100% sau mỗi lần thẩm phân



Bệnh nhân thẩm phân thường xuyên dùng liều 100% so với liều khuyến cáo sau mỗi lần thẩm phân; bệnh nhân không thẩm phân giảm liều theo độ thanh thải creatinin.

Suy gan:

Có ít thông tin về bệnh nhân suy gan, do đó, cần thận trọng khi dùng fluconazol ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Trẻ em

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

Với nhiễm khuẩn tương đương ở người lớn, thời gian điều trị được dựa trên đáp ứng lâm sàng và nấm học. Fluconazol được dùng dạng đơn liều hàng ngày.

Đối với trẻ em bị suy giảm chức năng thận, tham khảo phần "Liều lượng ở người suy thận". Được động học của fluconazol chưa được nghiên cứu ở trẻ em suy thận (đối với trẻ sơ sinh đủ tháng mà chủ yếu chưa phát triển đầy đủ chức năng thận, tham khảo thông tin bên dưới).

Trẻ sơ sinh, trẻ tuổi tập đi và 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 khởi đầu: 6 mg/kg Liều tiếp theo: 3 mg/kg/ngày	Có thể dùng liều khởi đầu vào ngày đầu tiên để đạt trạng thái ổn định nhanh hơn.
- Nhiễm <i>Candida</i> xâm lấn - Viêm màng não do <i>Cryptococcus</i>	Liều lượng: 6 - 12 mg/kg/ngày	Tùy vào mức độ bệnh.
- Điều trị duy trì để ngăn tái phát viêm màng não do <i>Cryptococcus</i> ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao.	Liều lượng: 6 mg/kg/ngày	Tùy vào mức độ bệnh.
- Dự phòng nhiễm <i>Candida</i> ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch	Liều lượng: 3 - 12 mg/kg/ngày	Tùy vào sự kéo dài của giảm bạch cầu trung tính (xem liều dùng ở người lớn).

Trẻ vị thành niên (từ 12 đến 17 tuổi):

Tùy vào cân nặng và sự phát triển của tuổi dậy thì, bác sĩ cần đánh giá liều lượng nào (người lớn hoặc trẻ em) là phù hợp. Dữ liệu lâm sàng cho thấy độ thanh thải fluconazol ở trẻ em cao hơn ở người lớn. Liều 100 mg, 200 mg và 400 mg ở người lớn tương đương với liều 3, 6 và 12 mg/kg ở trẻ em để đạt được nồng độ tương đương trong cơ thể.

An toàn và hiệu quả cho chỉ định điều trị *Candida* sinh dục ở trẻ em chưa được thiết lập. Dữ liệu an toàn hiện có đối với các chỉ định khác ở trẻ sơ sinh được mô tả trong mục "Tác dụng không mong muốn". Nếu điều trị nhiễm *Candida* sinh dục là bắt buộc ở trẻ vị thành niên (12 - 17 tuổi), liều lượng giống như ở người lớn.

Trẻ sơ sinh đủ tháng:

Trẻ sơ sinh đảo thải fluconazol chậm. Có một số dữ liệu được động học về liều dùng ở trẻ sơ sinh đủ tháng:

<b>Nhóm tuổi</b>	<b>Liều dùng</b>	<b>Khuyến cáo</b>
Trẻ sơ sinh đủ tháng (0 - 14 ngày)	Cùng liều mg/kg với trẻ em, trẻ mới tập đi và trẻ em mỗi 72 giờ.	Không vượt quá liều tối đa 12 mg/kg mỗi 72 giờ.

Trẻ sơ sinh đủ tháng (15 – 27 ngày)	Cùng liều mg/kg với trẻ em, trẻ mới tập đi và trẻ em mỗi 48 giờ.	Không vượt quá liều tuổi đa 12 mg/kg mỗi 48 giờ.
-------------------------------------	--	--

**Cách dùng**

Nuốt nguyên cả viên nang, không phụ thuộc bữa ăn.

**CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

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

Chống chỉ định dùng terfenadin ở bệnh nhân dùng fluconazol đa liều 400 mg/ngày hoặc cao hơn dựa trên kết quả của một nghiên cứu tương tác thuốc khi dùng đa liều. Chống chỉ định dùng các thuốc gây kéo dài khoảng QT, bị chuyển hóa qua cytochrom P450 (CYP) 3A4 như cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin, amiodaron và erythromycin ở các bệnh nhân dùng fluconazol.

**CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:**

**Nấm da đầu (*tinea capitis*):** Fluconazol đã được nghiên cứu để điều trị nấm da đầu (*tinea capitis*) ở trẻ em. Cho thấy không tốt hơn so với griseofulvin và tỉ lệ thành công là dưới 20%. Do đó, không nên sử dụng cho nấm da đầu (*tinea capitis*).

**Nhiễm *Cryptococcus*:** Bằng chứng về hiệu quả của fluconazol trong điều trị nhiễm *Cryptococcus* ở những vị trí khác (như ở phổi và da) rất ít, hạn chế khuyến cáo kê đơn.

**Nhiễm nấm sâu:** Bằng chứng về hiệu quả của fluconazol trong điều trị các dạng nấm sâu khác như *Paracoccidioidomycosis*, *lymphocutaneous sporotrichosis* và *histoplasmosis* rất ít, hạn chế khuyến cáo kê đơn.

**Chức năng thận:** Cần thận trọng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận.

**Suy thượng thận:** Ketoconazol đã được biết là gây suy thượng thận, và mặc dù hiếm nhưng có thể gặp ở fluconazol. Suy thượng thận liên quan đến việc dùng đồng thời với prednisone được mô tả trong mục "Tương tác thuốc".

**Chức năng gan:** Cần thận trọng ở bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Fluconazol có thể liên quan đến các trường hợp độc tính trên gan hiếm gặp bao gồm tử vong, chủ yếu ở bệnh nhân có tình trạng bệnh nghiêm trọng. Trong trường hợp fluconazol liên quan đến độc tính gan, không quan sát thấy mối quan hệ rõ ràng với tổng liều sử dụng hàng ngày, thời gian điều trị, giới tính hay tuổi tác của bệnh nhân. Độc tính trên gan do fluconazol thường sẽ hồi phục sau khi ngừng thuốc.

Các bệnh nhân phát hiện bất thường trong các xét nghiệm chức năng gan phải được theo dõi chặt chẽ về sự tổn thương gan.

Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng của tác động trên gan nghiêm trọng (suy nhược cơ thể, chán ăn, buồn nôn, nôn và vàng da). Phải dừng fluconazol ngay lập tức và bệnh nhân phải được tham vấn bác sĩ.

**Hệ tim mạch:** Một số azol, bao gồm fluconazol, có liên quan đến sự kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Trong quá trình lưu hành, đã có báo cáo hiếm gặp về những trường hợp kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh (*torsades de pointes*) ở bệnh nhân dùng fluconazol. Những báo cáo này bao gồm các bệnh nhân ốm nặng và có nhiều yếu tố nguy cơ, như bệnh tim cấu trúc, rối loạn điện giải và các biện pháp điều trị đồng thời.

Cần thận trọng ở các bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết.

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



**Halofantrin:** Halofantrin đã cho thấy gây kéo dài khoảng QT ở liều điều trị khuyến cáo và là cơ chất của CYP3A4. Không dùng đồng thời fluconazol và halofantrin.

**Phản ứng trên da:** Các bệnh nhân hiếm khi gặp phản ứng bong tróc trên da, như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử thượng bì nhiễm độc, trong quá trình điều trị với fluconazol. Các bệnh nhân AIDS có xu hướng gặp phải các phản ứng trên da nặng gặp ở nhiều loại thuốc. Nếu có phát ban, được coi là do fluconazol, xuất hiện ở các bệnh nhân điều trị nấm bề mặt, cần ngừng thuốc. Nếu bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn/toàn thân xuất hiện phát ban, cần theo dõi chặt và ngừng fluconazol khi xuất hiện bọng nước hoặc hồng ban đa dạng.

**Quá mẫn cảm:** Một số trường hợp hiếm gặp bị sốc phản vệ đã được báo cáo.

**Cytochrom P450:** Fluconazol là chất ức chế CYP2C9 mạnh và ức chế CYP3A4 trung bình. Fluconazol cũng là chất ức chế CYP2C19. Các bệnh nhân điều trị bằng fluconazol đang được điều trị đồng thời với các thuốc khác có khoảng điều trị nhỏ bị chuyển hóa bởi CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4 cần được theo dõi thận trọng.

**Terfenadin:** Cần theo dõi thận trọng khi dùng đồng thời fluconazol liều 400 mg/ngày với terfenadin.

**Tá dược:** Sản phẩm có chứa lactose. Không dùng ở bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

## TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

*Chống chỉ định dùng đồng thời với các thuốc sau:*

**Cisaprid:** Đã có những báo cáo về biến cố về tim mạch bao gồm xoắn đỉnh ở các bệnh nhân dùng đồng thời fluconazol và cisaprid. Một nghiên cứu có kiểm soát đã phát hiện rằng dùng đồng thời fluconazol 200 mg 1 lần/ngày và cisaprid 20 mg 4 lần/ngày gây tăng đáng kể nồng độ cisaprid trong huyết tương và kéo dài khoảng QTc. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và cisaprid.

**Terfenadin:** Do sự xuất hiện của các rối loạn nhịp tim nghiêm trọng do kéo dài khoảng QTc ở các bệnh nhân dùng các thuốc kháng nấm nhóm azol phối hợp với terfenadin, các nghiên cứu về tương tác đã được tiến hành. Một nghiên cứu liều hàng ngày 200 mg fluconazol đã không chứng minh được sự kéo dài khoảng QTc. Một nghiên cứu khác ở liều 400 mg và 800 mg/ngày đã chứng minh rằng fluconazol liều 400 mg/ngày gây tăng đáng kể nồng độ terfenadin trong huyết tương khi dùng đồng thời. Không dùng đồng thời fluconazol ở liều từ 400 mg/ngày với terfenadin. Dùng đồng thời fluconazol ở liều thấp hơn 400 mg/ngày với terfenadin nên được theo dõi cẩn thận.

**Astemizol:** Dùng đồng thời fluconazol và astemizol có thể gây giảm độ thanh thải của astemizol. Dẫn tới tăng nồng độ astemizol trong huyết tương, có thể gây kéo dài khoảng QT và xuất hiện (hiếm gặp) xoắn đỉnh. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và astemizol.

**Pimozid:** Mặc dù chưa được nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo*, dùng đồng thời fluconazol với pimozid có thể dẫn tới ức chế chuyển hóa pimozid. Tăng nồng độ pimozid trong huyết thanh có thể dẫn tới kéo dài khoảng QT và xuất hiện xoắn đỉnh (hiếm gặp). Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và pimozid.

**Quinidin:** Mặc dù chưa được nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo*, dùng đồng thời fluconazol với quinidin có thể dẫn tới ức chế chuyển hóa quinidin. Tăng nồng độ pimozid trong huyết thanh có thể dẫn tới kéo dài khoảng QT và xuất hiện xoắn đỉnh (hiếm gặp). Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và quinidin.

**Erythromycin:** Dùng đồng thời fluconazol và erythromycin có khả năng gây tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh) và đột tử. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và erythromycin.

**Amiodaron:** Dùng đồng thời fluconazol và amiodaron có thể dẫn tới ức chế sự chuyển hóa amiodaron. Amiodaron có liên quan đến sự kéo dài khoảng QT. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và amiodaron.



Không khuyến cáo dùng đồng thời với các thuốc sau:

**Halofantrin:** Fluconazol có thể gây tăng nồng độ halofantrin trong huyết tương do tác động ức chế trên CYP3A4. Dùng đồng thời fluconazol và halofantrin có khả năng gây tăng nguy cơ độc tính trên tim (kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh), và đột tử. Nên tránh sự phối hợp này.

Thận trọng và cần điều chỉnh liều khi dùng đồng thời với các thuốc sau:

Tác động của các thuốc khác lên fluconazol

**Rifampicin:** Dùng đồng thời fluconazol và rifampicin dẫn tới giảm 25% AUC và thời gian bán thải ngắn hơn 20% của fluconazol. Ở các bệnh nhân dùng đồng thời rifampicin, nên xem xét tăng liều fluconazol.

Các nghiên cứu tương tác thuốc đã cho thấy khi uống fluconazol vào bữa ăn, với cimetidin, các kháng acid (antacids) hoặc sau khi chiếu xạ toàn thân để cấy ghép tủy xương, sự hấp thu fluconazol không có sự giảm đáng kể trên lâm sàng.

**Hydrochlorothiazid:** Trong một tương tác dược động học, dùng hydrochlorothiazid đa liều ở người tình nguyện khỏe mạnh đang dùng fluconazol gây tăng nồng độ fluconazol trong huyết tương 40%. Không cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc lợi tiểu.

Tác động của fluconazol lên các thuốc khác

Fluconazol là chất ức chế mạnh cytochrom P450 (CYP) isoenzym 2C9 và là chất ức chế trung bình CYP3A4. Fluconazol cũng là chất ức chế isozym CYP2C19. Ngoài những tương tác quan sát thấy/được ghi lại bên dưới, có nguy cơ tăng nồng độ trong huyết thanh của các chất bị chuyển hóa bởi CYP2C9, CYP3A4 và CYP2C19 đồng thời với fluconazol. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng những dạng phối hợp này và bệnh nhân cần phải được theo dõi chặt chẽ. Enzym ức chế tác dụng của fluconazol vẫn tồn tại 4 – 5 ngày sau khi dùng fluconazol do thời gian bán thải dài của fluconazol.

**Alfentanil:** Dùng đồng thời fluconazol (400 mg) và alfentanil đường tĩnh mạch (20 mcg/kg) ở người tình nguyện khỏe mạnh, AUC<sub>10</sub> của alfentanil tăng 2 lần, có thể là thông qua sự ức chế CYP3A4. Có thể cần phải điều chỉnh liều alfentanil.

**Amitriptylin, nortriptylin:** Fluconazol gây tăng tác dụng của amitriptylin và nortriptylin. 5-nortriptylin và/hoặc S-amitriptylin có thể được đo khi bắt đầu điều trị phối hợp và sau 1 tuần. Điều chỉnh liều amitriptylin/nortriptylin nếu cần.

**Amphotericin B:** Dùng đồng thời fluconazol và amphotericin B ở chuột bình thường và suy giảm miễn dịch bị nhiễm nấm cho kết quả như sau: tác dụng kháng nấm tăng nhẹ trong nhiễm *C. albicans* toàn thân, không có sự tương tác trong nhiễm *Cryptococcus neoformans* nội sọ, và sự đối kháng của hai loại thuốc khi nhiễm *Aspergillus fumigatus* toàn thân. Ý nghĩa lâm sàng của những kết quả thu được trong các nghiên cứu này chưa được biết.

**Các thuốc chống đông:** Trong khi thuốc lưu hành trên thị trường, cũng như các kháng nấm nhóm azol khác, chảy máu (bầm tím, xuất huyết từ cung, tiểu hóa, tiểu máu và đại tiện máu đen) đã được báo cáo, có liên quan đến tăng thời gian prothrombin ở các bệnh nhân dùng fluconazol với warfarin. Trong quá trình điều trị đồng thời fluconazol và warfarin, thời gian prothrombin kéo dài tới 2 lần, có thể là do sự ức chế chuyển hóa warfarin thông qua CYP2C9. Ở các bệnh nhân dùng các thuốc chống đông kiểu coumarin hoặc indanedion đồng thời với fluconazol, cần theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin. Có thể cần phải điều chỉnh liều thuốc chống đông máu.

**Benzodiazepin (tác dụng ngắn) như midazolam, triazolam:** Sau khi dùng đường uống midazolam, fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ midazolam và tác động trên tâm thần. Dùng đồng thời fluconazol 200 mg và midazolam 7,5 mg đường uống gây tăng AUC và thời gian bán thải của midazolam tương ứng là 3,7 lần và 2,2 lần. Dùng đồng thời fluconazol 200 mg/ngày và triazolam 0,25 mg đường uống gây tăng AUC và thời gian bán thải của triazolam tương ứng 4,4 lần và 2,3 lần. Đã quan sát được sự tăng cường tác dụng và kéo dài thời gian bán thải của triazolam khi dùng

đồng thời với fluconazol. Nếu cần thiết phải dùng các benzodiazepin ở các bệnh nhân đang được điều trị bằng fluconazol, xem xét giảm liều benzodiazepine và theo dõi bệnh nhân thích hợp.

**Carbamazepin:** Fluconazol ức chế sự chuyển hóa của carbamazepin và đã quan sát thấy nồng độ carbamazepin trong huyết thanh tăng 30%. Có nguy cơ xuất hiện độc tính của carbamazepin. Có thể cần phải điều chỉnh liều carbamazepin dựa trên nồng độ đo được/tác dụng.

**Các thuốc chẹn kênh calci:** Các chất đối kháng kênh calci nhất định (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil và felodipin) bị chuyển hóa bởi CYP3A4. Fluconazol có khả năng làm tăng nồng độ toàn thân của các chất đối kháng kênh calci. Khuyến cáo theo dõi thường xuyên về tác dụng không mong muốn.

**Celecoxib:** Trong quá trình điều trị phối hợp fluconazol (200 mg/ngày) và celecoxib (200 mg),  $C_{max}$  và AUC của celecoxib tăng tương ứng là 68% và 134%. Có thể cần giảm nửa liều celecoxib khi dùng đồng thời với fluconazol.

**Cyclophosphamid:** Dùng đồng thời cyclophosphamid với fluconazol dẫn tới tăng bilirubin và creatinin trong huyết thanh. Có thể dùng đồng thời 2 thuốc này khi xem xét nguy cơ của tăng bilirubin và creatinin huyết thanh.

**Fentanyl:** Đã có báo cáo về 1 trường hợp tử vong do độc tính fentanyl có thể là do tương tác giữa fentanyl và fluconazol. Ngoài ra, đã thấy trên người tình nguyện khỏe mạnh rằng fluconazol làm chậm đáng kể sự thải trừ fentanyl. Nồng độ fentanyl tăng có thể dẫn tới ức chế hô hấp. Bệnh nhân cần được theo dõi thận trọng về nguy cơ ức chế hô hấp. Có thể cần phải điều chỉnh liều fentanyl.

**Các chất ức chế HMG-CoA reductase:** Nguy cơ bệnh cơ và globin cơ niệu kịch phát tăng khi dùng đồng thời fluconazol với các chất ức chế HMG-CoA reductase chuyển hóa bởi CYP3A4 như atorvastatin và simvastatin, hoặc thông qua CYP2C9, như fluvastatin. Nếu cần thiết phải dùng đồng thời, bệnh nhân cần được theo dõi triệu chứng bệnh cơ và globin cơ niệu kịch phát và creatin kinase. Ngừng các chất ức chế HMG-CoA reductase nếu creatin kinase tăng đáng kể hoặc bệnh cơ/globin cơ niệu kịch phát được phát hiện hoặc chẩn đoán.

**Các chất ức chế miễn dịch (ciclosporin, everolimus, sirolimus và tacrolimus)**

**Ciclosporin:** Fluconazol gây tăng đáng kể nồng độ và AUC của ciclosporin. Khi dùng phối hợp với fluconazol 200 mg/ngày và ciclosporin (2,7 mg/kg/ngày), AUC của ciclosporin tăng 1,8 lần. Có thể dùng đồng thời nhưng giảm liều ciclosporin dựa trên nồng độ ciclosporin.

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

**Sirolimus:** Fluconazol gây tăng nồng độ sirolimus trong huyết thanh có thể là do ức chế sự chuyển hóa của sirolimus thông qua CYP3A4 và P-glycoprotein. Có thể dùng đồng thời nhưng cần giảm liều sirolimus dựa trên tác dụng/nồng độ đo được.

**Tacrolimus:** Fluconazol có thể gây tăng nồng độ trong huyết thanh của tacrolimus dùng đường uống tới 5 lần do ức chế sự chuyển hóa tacrolimus thông qua CYP3A4 ở ruột. Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể về dược động học khi dùng tacrolimus đường tĩnh mạch. Nồng độ tacrolimus tăng có liên quan đến độc tính trên cầu thận. Cần giảm liều tacrolimus dựa trên nồng độ đo được.

**Losartan:** Fluconazol ức chế sự chuyển hóa losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính (E-31 74) chịu trách nhiệm làm chất đối kháng thụ thể angiotensin II xảy ra trong quá trình điều trị với losartan. Bệnh nhân cần được kiểm tra huyết áp liên tục.

**Methadon:** Fluconazol có thể gây tăng nồng độ methadon. Có thể cần phải điều chỉnh liều methadon.

**Các thuốc chống viêm không steroid:**  $C_{max}$  và AUC của flurbiprofen tăng tương ứng 23% và 81% khi dùng đồng thời với fluconazol so với chỉ dùng flurbiprofen. Tương tự,  $C_{max}$  và AUC của dạng đồng phân có hoạt tính [S-(+)-ibuprofen] tăng tương ứng 15% và 82% khi dùng đồng thời



Mặc dù không được nghiên cứu cụ thể, fluconazol có khả năng gây tăng nồng độ toàn thân của các NSAID bị chuyển hóa bởi CYP2C9 (naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Khuyến cáo theo dõi phản ứng ngoại ý và độc tính thường xuyên. Có thể cần phải điều chỉnh liều các NSAID.

**Phenytoin:** Fluconazol ức chế sự chuyển hóa qua gan của phenytoin. Dùng đồng thời lặp lại fluconazol 200 mg và phenytoin 250 mg đường tĩnh mạch, gây ra tăng AUC<sub>24</sub> 75% và C<sub>min</sub> 128% của phenytoin. Khi dùng đồng thời, cần theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết thanh để tránh độc tính.

**Prednison:** Đã có trường hợp báo cáo ở bệnh nhân ghép gan điều trị bằng prednison xuất hiện suy vô thượng thận khi dùng đợt điều trị 3 tháng với fluconazol. Việc dùng điều trị bằng fluconazol có thể gây tăng hoạt động của CYP3A4 dẫn tới tăng chuyển hóa prednison. Bệnh nhân điều trị bằng fluconazol dài hạn và prednison cần được theo dõi chặt chẽ về suy vô thượng thận khi dùng fluconazol.

**Rifabutin:** Fluconazol gây tăng nồng độ rifabutin trong huyết thanh, dẫn tới tăng AUC của rifabutin tới 80%. Đã có các báo cáo về viêm màng bồ đào (uveitis) ở các bệnh nhân dùng đồng thời fluconazol và rifabutin. Khi dùng đồng thời, cần để ý triệu chứng của độc tính của rifabutin.

**Saquinavir:** Fluconazol gây tăng AUC và C<sub>max</sub> của saquinavir tương ứng khoảng 50% và 55%, do ức chế sự chuyển hóa saquinavir qua gan bởi CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein. Tương tác thuốc với saquinavir/ritonavir chưa được nghiên cứu và có thể đáng kể hơn. Có thể cần phải điều chỉnh liều saquinavir.

**Các sulfonyleurea:** Fluconazol đã cho thấy kéo dài thời gian bán thải trong huyết thanh của các sulfonyleurea đường uống dùng đồng thời (như chlorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid) ở người tình nguyện khỏe mạnh. Khuyến cáo thường xuyên kiểm tra đường huyết và giám liều thích hợp khi dùng đồng thời với fluconazol.

**Theophyllin:** Trong một nghiên cứu tương tác thuốc có kiểm soát giả được, dùng fluconazol 200 mg trong 14 ngày dẫn tới giảm độ thanh thải trong huyết tương của theophyllin 18%. Các bệnh nhân dùng theophyllin liều cao hoặc người có nguy cơ cao bị nhiễm độc theophyllin cần được theo dõi về triệu chứng ngộ độc theophyllin khi dùng đồng thời với fluconazol. Cần thay đổi biện pháp điều trị khi xuất hiện độc tính.

**Vinca alkaloid:** Mặc dù chưa được nghiên cứu, fluconazol có thể gây tăng nồng độ trong huyết tương của các vinca alkaloid (như vincristin và vinblastin) và dẫn tới độc tính với cầu thận, có thể là do sự ức chế CYP3A4.

**Vitamin A:** Dựa trên một trường hợp báo cáo ở 1 bệnh nhân dùng đồng thời fluconazol với all-trans-retinoid acid (một dạng acid của vitamin A), đã xuất hiện các tác dụng không mong muốn liên quan đến hệ thần kinh trung ương (CNS) dưới dạng giả u não (pseudotumour cerebri), sẽ biến mất sau khi ngừng fluconazol. Có thể dùng đồng thời được nhưng phải lưu ý đến các tác dụng không mong muốn liên quan đến hệ thần kinh trung ương.

**Voriconazol:** (chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4): Dùng đồng thời voriconazol đường uống (400 mg Q12h trong 1 ngày, sau đó 200 mg Q12h trong 2,5 ngày) và fluconazol đường uống (400 mg vào ngày 1, sau đó 200 mg Q24h trong 4 ngày) ở 8 người tình nguyện nam giới khỏe mạnh dẫn tới tăng C<sub>max</sub> và AUC của voriconazol trung bình tương ứng 57% (90%CI: 20%, 107%) và 79% (90%CI: 40%, 128%). Giảm liều và/hoặc tần số dùng voriconazol và fluconazol có thể thải trừ tác động này chưa được thiết lập. Khuyến cáo theo dõi các phản ứng ngoại ý liên quan đến voriconazol nếu như dùng voriconazol tuần tự sau fluconazol.

**Zidovudin:** Fluconazol gây tăng C<sub>max</sub> và AUC của zidovudin tương ứng 84% và 74%, do giảm độ thanh thải zidovudin đường uống khoảng 45%. Thời gian bán thải của zidovudin cũng kéo dài khoảng 128% sau khi dùng đồng thời với fluconazol. Bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc này

cần được theo dõi các phản ứng ngoại ý liên quan đến zidovudin. Xem xét giảm liều zidovudin.

**Azithromycin:** Trong một nghiên cứu chéo 3 chiều, nhân mở, ngẫu nhiên ở 18 người tình nguyện khỏe mạnh được đánh giá tác dụng của azithromycin liều đơn 1200 mg đường uống về được động học của fluconazol liều đơn 800 mg đường uống cũng như tác dụng của fluconazol lên được động học của azithromycin. Không có tương tác được động học đáng kể giữa fluconazol và azithromycin.

**Các thuốc tránh thai đường uống:** Hai nghiên cứu được động học với thuốc tránh thai đường uống phối hợp đã được tiến hành với fluconazol đa liều. Không có tác động tương tự lên nồng độ hormon ở nghiên cứu fluconazol 50 mg trong khi với liều 200 mg/ngày, AUC của ethinyl estradiol và levonorgestrel tăng 40% và 24% tương ứng. Do vậy, có vẻ như fluconazol đa liều không có tác động với hiệu quả của thuốc tránh thai đường uống phối hợp.

**Ivacaftor:** Dùng đồng thời với ivacaftor, một chất tăng cường điều hòa độ dẫn xuyên màng trong bệnh xơ nang (CFTR), gây tăng nồng độ ivacaftor lên 3 lần và hydroxymethyl-ivacaftor (M1) 1,9 lần. Khuyến cáo giảm liều ivacaftor 150 mg x 1 lần/ngày ở bệnh nhân dùng các chất ức chế CYP3A4 trung bình như fluconazol và erythromycin.

## **PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN**

### Phụ nữ có thai:

Đã có những báo cáo về nhiều bất thường bẩm sinh (bao gồm tật đầu ngắn, loạn sản tai, thóp trước khổng lồ, chân vòng kiềng và dính liền khớp cánh tay) ở trẻ có mẹ được điều trị trong ít nhất 3 tháng với liều cao (400 – 800 mg/ngày) trong điều trị nhiễm *Coccidioidomycosis*. Mọi quan hệ giữa fluconazol và các biến cố này chưa rõ ràng.

Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy độc tính trên sinh sản.

Dữ liệu từ vài trăm phụ nữ mang thai điều trị bằng liều chuẩn (< 200 mg/ngày), dùng đơn liều hoặc liều lặp lại trong ba tháng đầu, không thấy tăng nguy cơ tác dụng không mong muốn trên trẻ.

Fluconazol ở liều chuẩn và thời gian điều trị ngắn không dùng ở phụ nữ có thai trừ khi thật sự cần thiết.

Fluconazol liều cao và/hoặc thời gian điều trị dài không dùng ở phụ nữ có thai trừ khi nhiễm khuẩn được coi là đe dọa tính mạng.

### Nuôi con bú:

Fluconazol qua được hàng rào sữa mẹ và đạt nồng độ thấp hơn trong huyết tương. Có thể tiếp tục cho con bú sau khi dùng liều đơn fluconazol 200 mg trở xuống. Không khuyến cáo cho con bú sau khi dùng liều lặp lại hoặc liều cao fluconazol.

### Sinh sản:

Fluconazol không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột đực và cái.

## **ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Không có nghiên cứu về tác động của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Bệnh nhân cần được khuyến cáo về khả năng hoa mắt và động kinh khi dùng thuốc và khuyến không nên lái xe hay vận hành máy móc nếu có các dấu hiệu này.

## **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

Phản ứng ngoại ý hay gặp nhất (> 1/10) là đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng phosphatase kiềm trong máu và ban đỏ.

Sự đánh giá các phản ứng ngoại ý dựa trên dữ liệu tần số như sau:



Rất hay gặp ( $\geq 1/10$ ), hay gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ), không rõ (không thể ước tính từ những dữ liệu có sẵn).

Hệ cơ quan	Hay gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Thiếu máu	Giảm bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu trung tính
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản vệ
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa		Giảm thèm ăn	Tăng cholesterol máu, tăng triglyceride máu, giảm kali máu
Rối loạn tâm thần		Buồn ngủ, mất ngủ	
Rối loạn hệ thần kinh trung ương	Đau đầu	Động kinh, mất cảm giác, chóng mặt, rối loạn vị giác	Run
Rối loạn tai và tai trong		Chóng mặt	
Rối loạn tim			Xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT
Rối loạn tiêu hóa	Đau bụng, nôn, tiêu chảy, buồn nôn	Táo bón, khó tiêu, đầy hơi, khô miệng	
Rối loạn gan mật	Tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng phosphatase kiềm trong máu	ứ mật, vàng da, tăng bilirubin	Suy gan, hoại tử tế bào gan, viêm gan, tổn thương tế bào gan.
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban	Hồng ban nhiễm sắc (bao gồm cả hồng ban nhiễm sắc cố định), nổi mề đay, ngứa, tăng mô hời	Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP), viêm da tróc vảy, phù mạch, phù mắt, rụng tóc.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Bệnh cơ	
Các rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm thuốc		Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt	

Trẻ em

Mô hình và tỉ lệ các phản ứng bất lợi và các thông số xét nghiệm bất thường được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nhi, ngoại trừ chỉ định nhiễm *Candida* sinh dục, là tương đương với quan sát thấy ở người lớn.

**QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:**

Đã có những báo cáo về quá liều fluconazol và ảo giác và hoang tưởng đã được báo cáo đồng thời.

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

Fluconazol được thải phần lớn vào nước tiểu; biện pháp tăng bài niệu có thể làm tăng tốc độ thải trừ. 3 tiếng thăm phân máu làm giảm nồng độ trong huyết tương 50%.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:**

Cơ chế tác dụng:

Fluconazol là thuốc chống nấm thuộc nhóm thuốc tổng hợp triazol. Thuốc hoạt động chủ yếu nhờ sự ức chế sự dimethyl hóa 14 alphanosterol qua trung gian cytochrom P450, một bước thiết yếu trong sinh tổng hợp ergosterol ở nấm. Sự tích lũy các 14 alpha-methyl sterol có liên quan với sự mất ergosterol ở màng tế bào nấm và có thể là nguyên nhân của tác dụng chống nấm của fluconazol. Fluconazol đã cho thấy chọn lọc hơn đối với enzym cytochrom P450 ở nấm hơn hệ enzym cytochrome P450 ở một loạt các động vật có vú.

Fluconazol 50 mg/ngày trong vòng 28 ngày đã cho thấy không ảnh hưởng đến nồng độ testosterone trong huyết thanh ở nam giới hay nồng độ steroid ở nữ giới ở độ tuổi sinh đẻ. Fluconazol 200 mg – 400 mg/ngày không có tác động đáng kể trên lâm sàng đối với nồng độ các steroid nội sinh và đáp ứng kích thích ACTH ở người tình nguyện nam khỏe mạnh. Các nghiên cứu tương tác với antipyrin cho thấy liều đơn hoặc đa fluconazol 50 mg không ảnh hưởng tới sự chuyển hóa của antipyrin.

Tính nhạy cảm in vitro:

*In vitro*, fluconazol thể hiện tác dụng chống nấm trên hầu hết các loài *Candida* hay gặp (bao gồm *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. glabrata* thể hiện sự nhạy cảm trong khi *C. krusei* đã kháng fluconazol.

Fluconazol cũng thể hiện tác dụng *in vitro* chống lại *Cryptococcus neoformans* và *Cryptococcus gattii* cũng như các nấm mốc tại chỗ như *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* và *Paracoccidioides brasiliensis*.

Mối liên hệ được đồng học/được lực học:

Trong các nghiên cứu ở động vật, có mối quan hệ giữa MIC và hiệu quả đối với các loài nấm men *Candida spp.* Trong các nghiên cứu lâm sàng, có mối quan hệ gần như 1 : 1 tuyến tính giữa AUC và liều fluconazol. Cũng có một mối liên hệ trực tiếp mặc dù không hoàn hảo giữa AUC và liều dùng với một đáp ứng lâm sàng thành công trong nhiễm candida miệng và ít phát triển candida

huyết đối với điều trị. Phương pháp tương tự có ít khả năng nhiễm khuẩn bởi các chủng có MIC cao hơn.

**Cơ chế kháng thuốc:**

*Candida* đã phát triển một số cơ chế kháng các tác nhân chống nấm nhóm azol. Các chủng nấm đã có 1 hoặc hơn những cơ chế kháng này đã thể hiện nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) cao đối với fluconazol, bất lợi về hiệu quả *in vivo* và trên lâm sàng.

Đã có những báo cáo về nhiễm các loài *Candida* ngoài *C. albicans*, vốn đã không nhạy cảm với fluconazol (ví dụ *Candida krusei*). Các trường hợp này thường cần phải dùng phương pháp điều trị kháng nấm khác.

**Giá trị ngưỡng (theo EUCAST):**

Dựa trên phân tích dữ liệu dược động học/độc lực học (PK/PD), tính nhạy cảm *in vitro* và đáp ứng lâm sàng EUCAST-AFST (Ủy ban châu Âu về kiểm tra tính nhạy cảm với kháng sinh-tiêu ban kiểm tra tính nhạy cảm với kháng nấm) đã xác định giá trị ngưỡng đối với fluconazol đối với các loài *Candida* (tài liệu của EUCAST cho fluconazol, năm 2007, phiên bản 2). Chúng được chia thành các giá trị ngưỡng không theo loài; được xác định chủ yếu dựa trên dữ liệu PK/PD và không phụ thuộc với phân bố MIC của từng loài riêng biệt, giá trị ngưỡng theo từng loài không thường liên quan với nhiễm khuẩn ở người. Những giá trị ngưỡng này được đưa ra trong bảng dưới đây:

Tác nhân kháng nấm	Giá trị ngưỡng theo từng loài (S</R>)					Giá trị ngưỡng không theo loài <sup>A</sup> S</R>
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Fluconazol	2/4	IE	--	2/4	2/4	2/4

S: Nhạy cảm

R: Kháng

A: Giá trị ngưỡng không theo loài được xác định chủ yếu dựa trên dữ liệu PK/PD và độc lập với phân bố MIC của từng loài. Không dùng ở các cơ quan không có giá trị ngưỡng cụ thể.

--: Không khuyến cáo kiểm tra tính kháng thuốc đo các loài này có mục tiêu điều trị thấp với thuốc.

IE: Không có đủ bằng chứng về loài này có nằm trong mục tiêu điều trị của thuốc không.

**ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:**

Dược động học của fluconazol tương đương khi dùng đường tĩnh mạch hoặc đường uống.

**Hấp thu:**

Sau khi uống, fluconazol hấp thu tốt, và nồng độ trong huyết tương (và sinh khả dụng toàn thân) là trên 90% của nồng độ đạt được sau khi dùng đường tĩnh mạch. Sự hấp thu đường uống không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ đỉnh trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 0,5 – 1,5 sau khi uống. Nồng độ trong huyết thanh tỉ lệ với liều dùng. Trạng thái ổn định ở nồng độ 90% đạt được ở ngày 4 – 5 với chế độ liều 1 lần/ngày.

Dùng liều nạp (vào ngày 1) gấp đôi liều hàng ngày cho nồng độ huyết thanh đạt xấp xỉ 90% trạng thái ổn định ở ngày 2.

**Phân bố:**

Thể tích phân bố biểu kiến xấp xỉ bằng tổng lượng nước trong cơ thể. Tỉ lệ gắn với protein huyết thanh thấp (11 – 12%).

Fluconazol xâm nhập tốt vào tất cả các dịch cơ thể được nghiên cứu. Nồng độ fluconazol trong nước bọt và đàm tương đương với nồng độ trong huyết thanh. Ở các bệnh nhân viêm màng não do nấm, nồng độ fluconazol trong dịch não tủy (CSF) là khoảng 80% so với nồng độ trong huyết thanh.

Nồng độ cao trong da của fluconazol, trên nồng độ trong huyết thanh, đạt được trong lớp sừng, biểu bì-hạ bì và mô mỡ ngoại tiết. Fluconazol tích lũy trong lớp sừng. Ở liều 50 mg × 1 lần/ngày, nồng độ fluconazol sau 12 ngày là 73 mcg/g và 7 ngày sau ngừng điều trị, nồng độ vẫn là 5,8 mcg/g. Ở liều 150 mg × 1 lần/tuần, nồng độ fluconazol ở lớp sừng vào ngày 7 là 23,4 mcg/g và 7 ngày sau liều thứ 2 vẫn là 7,1 mcg/g.

#### Chuyển hóa:

Fluconazol chỉ bị chuyển hóa ở mức độ nhẹ. Trong liều được gắn phòng xạ, chỉ 11% được thải trừ dạng chuyển hóa trong nước tiểu. Fluconazol là chất ức chế chọn lọc của isozym CYP2C9 và CYP3A4. Fluconazol cũng là chất ức chế isozym CYP2C19.

#### Thải trừ:

Thời gian bán thải trong huyết tương đối với fluconazol là khoảng 30 giờ. Con đường thải trừ chính là qua thận, với khoảng 80% liều được xuất hiện trong nước tiểu dưới dạng không đổi. Sự thanh thải fluconazol tỉ lệ với độ thanh thải creatinin. Không có bằng chứng về các chất chuyển hóa trong máu.

Thời gian bán thải trong huyết tương dài là tiền đề cho việc dùng đơn liều trong nhiễm candida âm đạo, 1 lần/ngày và 1 lần/tuần tùy theo chỉ định.

#### Được đồng học ở người suy thận:

Ở các bệnh nhân suy thận nặng, (GRF < 20 ml/phút), thời gian bán thải tăng lên từ 30 – 98 giờ. Kết quả là cần phải giảm liều. Fluconazol được loại bởi thẩm tách máu và ở mức độ thấp hơn bằng thẩm tách phúc mạc. Sau 3 giờ thẩm tách máu, khoảng 50% liều fluconazol được loại ra khỏi máu.

#### Được đồng học ở trẻ em:

Dữ liệu được đồng học được đánh giá ở 113 bệnh nhân nhi trong 5 nghiên cứu: 2 nghiên cứu đơn liều, 2 nghiên cứu đa liều và 1 nghiên cứu ở trẻ sơ sinh sinh non. Dữ liệu từ 1 nghiên cứu không thể diễn giải được do sự thay đổi trong cách thức xây dựng trong suốt nghiên cứu. Có thêm dữ liệu từ một nghiên cứu tiếp cận mở rộng (compassionate use study).

Sau khi dùng 2 – 8 mg/kg fluconazol ở trẻ em từ 9 tháng – 15 tuổi, AUC là 38 mcg•h/ml mỗi 1 mg/kg liều. Sự thanh thải fluconazol trong huyết tương trung bình là 15 – 18 giờ và thể tích phân bố là khoảng 880 ml/kg sau đa liều. Thời gian bán thải cao hơn, khoảng 24 giờ, sau khi dùng đơn liều. Điều này là tương đương với thời gian bán thải fluconazol sau liều đơn 3 mg/kg đường tĩnh mạch ở trẻ em 11 ngày – 11 tháng. Thể tích phân bố ở nhóm tuổi này là khoảng 950 ml/kg.

Kinh nghiệm dùng fluconazol ở trẻ sơ sinh còn hạn chế trong các nghiên cứu được đồng học ở trẻ sơ sinh sinh non. Tuổi trung bình của liều đầu tiên là khoảng 24 giờ (từ 9 – 36 giờ) và khối lượng trung bình trẻ là 0,9 kg (từ 0,75 – 1,10 kg) ở 12 trẻ sơ sinh sinh non với thời mang thai trung bình khoảng 28 tuần. 7 bệnh nhân hoàn thành được nghiên cứu; tối đa 5 lần truyền tĩnh mạch liều 6 mg/kg fluconazol trong mỗi 72 giờ. Thời gian bán thải trung bình là 73 giờ (từ 44 – 185 giờ) ở ngày 1 và giảm xuống theo thời gian xuống trung bình 53 giờ (30 – 131) vào ngày 7 và 47 giờ (27 – 68) vào ngày 13. Diện tích dưới đường cong là 271 mcg•h/ml (173 – 385) vào ngày 1 và tăng lên đến trung bình 490 mcg•h/ml (292 – 734) vào ngày 7 và giảm xuống 360 mcg•h/ml (167 – 566) vào ngày 13. Thể tích phân bố là 1183 ml/kg (1070 – 1470) vào ngày 1 và tăng lên theo thời gian tới 1184 ml/kg (510 – 2130) vào ngày 7 và 1328 (1040 – 1680) vào ngày 13.

#### Được đồng học ở người cao tuổi:

Một nghiên cứu dược động học được tiến hành ở 22 người từ 65 tuổi trở lên dùng liều đơn 50 mg fluconazol theo đường uống. 10 trong số các bệnh nhân này có dùng đồng thời thuốc lợi tiểu.  $C_{max}$  là 1,54 mcg/ml ở 1,3 giờ sau khi uống thuốc. AUC trung bình là  $76,4 \pm 20,3$  mcg•h/ml, và thời gian bán thải cuối trung bình là 46,2 giờ. Những giá trị của các thông số dược động học này cao hơn các giá trị tương tự ở người tình nguyện nam giới trẻ tuổi. Dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu không làm thay đổi đáng kể AUC hoặc  $C_{max}$ . Ngoài ra, độ thanh thải creatinin (74 ml/phút), tỉ lệ thuốc tìm thấy trong nước tiểu dạng không đổi (0 – 24 giờ, 22%) và độ thanh thải fluconazol qua thận ước tính (0,124 ml/phút/kg) ở người cao tuổi nhìn chung thấp hơn ở người tình nguyện trẻ tuổi. Vì vậy, sự thay đổi của fluconazol ở người cao tuổi có vẻ như liên quan đến sự giảm chức năng thận ở nhóm người này.

**QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:**

Hộp chứa 1 vỉ x 7 viên.

**ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN:**

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

**HẠN DÙNG:**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

**TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG**

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

**TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:** Sản xuất tại Hy Lạp bởi:

RAFARM S.A.

Thesi Pousi-Xatzi Agiou Louka, Paiania Attiki, 19002, 37, Greece.