

R_x - Thuốc dùng theo đơn

Hướng dẫn sử dụng thuốc

Fungocap 200 mg capsules, hard

Fluconazol

- *Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.*
- *Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*
- *Để thuốc xa tầm tay trẻ em.*
- *Không dùng thuốc quá hạn in trên bao bì.*

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất: Fluconazol 200 mg
Thành phần tá dược: Starch pregelatinised, Silica colloidal anhydrous, Lactose monohydrat, Magie stearat.

MÔ TẢ

Dạng bào chế: Viên nang cứng.
Hình thức: Viên nang gelatin cứng, màu vàng nhạt.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng nấm tác dụng toàn thân, dẫn chất triazol

Mã ATC: J02AC01

Fluconazol là thuốc đầu tiên của nhóm thuốc tổng hợp triazol chống nấm mới. Fluconazol có tác dụng chống nấm do làm biến đổi màng tế bào, làm tăng tính thấm màng tế bào, làm thoát các yếu tố thiết yếu (thí dụ amino acid, khoáng chất) và làm giảm nhập các phân tử tiền chất (thí dụ purin và pyrimidin tiền chất của DNA). Fluconazol tác động bằng cách ức chế cytochrom P₄₅₀ 14 - alpha-demethylase, ngăn chặn tổng hợp ergosterol là sterol chủ yếu ở màng tế bào nấm. Fluconazol và các triazol chống nấm khác (như itraconazol) có ái lực mạnh với enzym P₄₅₀ của nấm và chỉ có ái lực yếu với enzym P₄₅₀ của động vật có vú (tuy nhiên cũng đủ để gây ra nhiều tương tác thuốc) và cũng là những thuốc ức chế đặc hiệu các hệ thống cytochrom P450 của nấm hơn nhiều dẫn chất imidazol khác (như ketoconazol).

Thuốc cũng không có tác dụng trên sự tổng hợp cholesterol trong dịch đồng thể mô gan của động vật có vú. Fluconazol có tác dụng trên *Blastomycosis 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 ketoconazol và cũng kháng chéo với fluconazol.

Phân bố PK/PD

Trong các nghiên cứu trên động vật, có một mối tương quan giữa các giá trị MIC và hiệu quả chống lại các bệnh nấm dựa trên thí nghiệm do *Candida* spp. Trong các nghiên cứu lâm sàng, có mối quan hệ tuyến tính gần như 1:1 giữa AUC và liều fluconazol. Ngoài ra còn có một mối quan hệ trực tiếp mặc dù không hoàn hảo giữa AUC hoặc liều và một đáp ứng lâm sàng thành công của bệnh nấm miệng và ở mức độ thấp hơn đối với bệnh candida trong điều trị. Tương tự cách điều trị ít có khả năng nhiễm trùng do các chủng có MIC fluconazole cao hơn.

Cơ chế đề kháng

Candida spp đã phát triển một số cơ chế kháng thuốc chống nấm azole. Các chủng nấm đã phát triển một hoặc nhiều cơ chế kháng thuốc này được biết là biểu hiện nồng độ ức chế tối thiểu cao (MIC) đối với fluconazol, ảnh hưởng xấu đến hiệu quả trên in vivo và trên lâm sàng.

Đã có báo cáo về tình trạng bội nhiễm với các chủng *Candida* không phải là *C. albicans*, mà thường là không nhạy cảm với fluconazol (ví dụ: *Candida krusei*). Những trường hợp như vậy thường cần điều trị thay thế bằng thuốc chống nấm khác.

ĐƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Fluconazol được hấp thu tốt qua đường uống và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Sinh khả dụng theo đường uống lớn hơn hoặc bằng 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.

Phân bố

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 liên kết với protein huyết tương thấp khoảng 12%.

Chuyển hóa

Fluconazol chỉ được chuyển hóa ở mức độ nhỏ. Trong một liều phóng xạ, chỉ có 11% được bài tiết dưới dạng thay đổi qua nước tiểu. Fluconazol là một chất ức chế vừa phải của các isozyme CYP2C9 và CYP3A4. Fluconazol cũng là một chất ức chế mạnh của isozyme CYP2C19.

Thải trừ

Thuốc thải trừ qua nước tiểu ở dạng nguyên thể với tỉ lệ 80% hoặc cao hơn. Thời gian bán thải khoảng 30 giờ, và tăng ở người bệnh suy thận. Thuốc cũng được loại bỏ bằng thẩm tách.

Được động học đối với bệnh nhân bị suy thận:

Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng, thời gian bán thải (GFR < 20 ml / phút) tăng từ 30 đến 98 giờ. Do đó, giảm liều là cần thiết. Fluconazol được loại bỏ bằng thẩm tách máu và ở mức độ thấp hơn bằng thẩm tách màng bụng. Sau ba giờ chạy thận nhân tạo, khoảng 50% fluconazol được loại bỏ khỏi máu.

Được động học đối với phụ nữ trong thời kỳ cho con bú:

Một nghiên cứu đã thực hiện với một phụ nữ cho con bú, đánh giá nồng độ fluconazol trong huyết tương và sữa mẹ trong 48 giờ sau một liều fluconazol 150 mg duy nhất. Fluconazol được phát hiện trong sữa mẹ với nồng độ trung bình khoảng 98% so với trong huyết tương mẹ. Nồng độ sữa mẹ cao nhất trung bình là 2,61 mg/l sau 24 giờ.

Nhiễm nấm Coccidioidomycosis: 200 mg đến 400 mg fluconazol mỗi ngày một lần. Thời gian điều trị 11 tháng đến 24 tháng hoặc lâu hơn tùy thuộc vào bệnh nhân; 800 mg fluconazol mỗi ngày có thể được xem xét cho một số bệnh nhiễm trùng và đặc biệt đối với bệnh màng não.

Nhiễm nấm candida hệ thống (Nấm candida xâm lấn)

Liều nạp: 800 mg fluconazol vào ngày 1
Liều tiếp theo: 400 mg fluconazol mỗi ngày một lần
Thời gian điều trị được đề nghị cho bệnh thiếu máu là trong 2 tuần sau khi kết quả cấy máu âm tính đầu tiên và giải quyết các dấu hiệu và triệu chứng do bệnh thiếu máu.

Nhiễm nấm candida niêm mạc

- **Nhiễm *Candida* miệng - hầu**
Liều nạp: 200 mg đến 400 mg fluconazol vào ngày 1
Liều tiếp theo: 100 mg đến 200 mg fluconazol mỗi ngày một lần
Thời gian điều trị 7 đến 30 ngày (cho đến khi bệnh nấm candida hầu họng đã thuyên giảm). Thời gian dài hơn có thể được sử dụng ở những bệnh nhân có chức năng miễn dịch bị tổn thương nghiêm trọng.
- **Nhiễm *Candida* thực quản**
Liều nạp: 200 mg đến 400 mg fluconazol vào ngày 1
Liều tiếp theo: 100 mg đến 200 mg fluconazol mỗi ngày một lần
Thời gian điều trị 14 đến 30 ngày (cho đến khi bệnh nấm candida thực quản thuyên giảm). Thời gian dài hơn có thể được sử dụng ở những bệnh nhân có chức năng miễn dịch bị tổn thương nghiêm trọng.
- **Candiduria:** 200 mg đến 400 mg fluconazol mỗi ngày một lần. Thời gian điều trị 7 đến 21 ngày. Thời gian dài hơn có thể được sử dụng ở những bệnh nhân có chức năng miễn dịch bị tổn thương nghiêm trọng.
- **Nấm candida gây teo ở miệng mạn tính:** 50 mg fluconazol mỗi ngày một lần. Thời gian điều trị 14 ngày
- **Nấm candida niêm mạc da mạn tính:** 50 mg đến 100 mg fluconazol mỗi ngày một lần. Thời gian điều trị lên đến 28 ngày. Thời gian dài hơn tùy thuộc vào cả mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng hoặc sự thỏa hiệp và nhiễm trùng miễn dịch tiềm ẩn.

Phòng ngừa tái phát nấm candida ở bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ tái phát cao

- **Nhiễm *Candida* miệng - hầu:** 100 mg đến 200 mg fluconazol mỗi ngày một lần hoặc 200 mg 3 lần mỗi tuần trong một thời gian không xác định cho bệnh nhân ức chế miễn dịch mạn tính.
- **Nhiễm *Candida* thực quản:** 100 mg đến 200 mg fluconazol mỗi ngày một lần hoặc 200 mg 3 lần mỗi tuần, trong một thời gian không xác định cho bệnh nhân ức chế miễn dịch mạn tính.

Nấm candida sinh dục

- **Nhiễm *Candida* âm đạo cấp:** 150 mg fluconazol liều duy nhất
- **Viêm quy đầu do *Candida*:** 150 mg fluconazol liều duy nhất
- **Điều trị và điều trị dự phòng nấm candida âm đạo tái phát (4 đợt trở lên/ năm):** 150 mg fluconazol mỗi ngày thứ ba trong tổng số 3 liều (ngày 1, 4 và 7), sau đó là 150 mg fluconazol mỗi liều duy trì hàng tuần. Thời gian điều trị 6 tháng.

Nhiễm nấm da

- **Nấm bản chân, nấm da toàn thân, nấm da đùi, nhiễm *candida*:** 150 mg fluconazol mỗi tuần một lần hoặc 50 mg fluconazol mỗi ngày một lần. Thời gian điều trị 2 đến 4 tuần, bệnh *nấm da môi* có thể cần điều trị đến 6 tuần.
- **Lang ben:** 300 mg đến 400 mg fluconazol mỗi tuần một lần trong 1 đến 3 tuần hoặc 50 mg fluconazol mỗi ngày một lần trong 2 đến 4 tuần.
- **Nấm móng:** 150 mg fluconazol mỗi tuần một lần. Điều trị nên được tiếp tục cho đến khi móng bị nhiễm trùng được thay thế (móng mọc trong không bị nhiễm trùng). Việc mọc lại móng tay và móng chân thường cần tương ứng 3 đến 6 tháng và 6 đến 12 tháng. Tuy nhiên, tốc độ tăng trưởng có thể khác nhau ở từng cá nhân và theo độ tuổi. Sau khi điều trị thành công các bệnh nhiễm trùng mạn tính lâu dài, móng tay thỉnh thoảng vẫn bị biến dạng.

Dự phòng nhiễm trùng nấm ở bệnh nhân giảm bạch cầu kéo dài

Liều dùng: 200 mg đến 400 mg fluconazol mỗi ngày một lần. Điều trị nên bắt đầu vài ngày trước khi bắt đầu giảm bạch cầu dự đoán và tiếp tục trong 7 ngày sau khi phục hồi từ giảm bạch cầu sau khi số lượng bạch cầu trung tính tăng trên 1000 tế bào trên mỗi mm³.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận:

Fluconazol được đào thải chủ yếu qua đường nước tiểu ở dạng không biến đổi. Không cần điều chỉnh liều ở phác đồ điều trị liều duy nhất điều trị bệnh nấm âm hộ - âm đạo. Ở các bệnh nhân có chức năng thận suy giảm có kèm cả trẻ em mà cần phải sử dụng phác đồ dùng da liều fluconazol, nên dùng liều ban đầu từ 50 đến 400mg, dựa theo khuyến cáo hàng ngày cho chỉ định. Sau liều ban đầu này, liều hàng ngày (theo chỉ định) nên được dựa theo bảng sau:

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

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

Phản ứng cho da liễu: Bệnh nhân hiếm khi phát triển các phản ứng da, trong vẩy, như hội chứng Stevens-Johnson và hội tử biểu bì độc, trong khi điều trị với fluconazol. Bệnh nhân AIDS dễ bị phát triển các phản ứng da nghiêm trọng với nhiều sản phẩm thuốc. Nếu phát ban, được xem là do fluconazol, phát triển ở bệnh nhân được điều trị nhiễm nấm bề mặt, nên ngưng điều trị thêm với thuốc này. Nếu bệnh nhân bị nhiễm nấm xâm lấn / hệ thống phát triển phát ban, họ nên được theo dõi chặt chẽ và fluconazole ngưng nếu tổn thương bullous hoặc hồng ban đa dạng phát triển.

Cytochrome P450: Fluconazol là chất ức chế CYP2C9 mạnh và chất ức chế CYP3A4 vừa phải. Fluconazol cũng là một chất ức chế CYP2C19. Các bệnh nhân được điều trị bằng Fungocap được điều trị đồng thời với các sản phẩm thuốc có các số hiệu trị hẹp được chuyển hóa qua CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4, cần được theo dõi.

Terfenadin: Việc dùng đồng thời fluconazol ở liều thấp hơn 400 mg mỗi ngày với terfenadin cần được theo dõi cẩn thận.

Qua mẫn: Trong một số ít trường hợp, sốc phản vệ đã được báo cáo.

Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp của không dung nạp galactose, thiếu lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC ĐỐI VỚI PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ

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

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

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

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng của Fluconazol đối với khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc.

Bệnh nhân nên được cảnh báo về khả năng chóng mặt hoặc co giật trong khi dùng fluconazol và nên được khuyến khích không nên lái xe hoặc vận hành máy nếu có bất kỳ triệu chứng nào xảy ra.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol với các thuốc sau đây:
Cisaprid: Đã có báo cáo về các biến cố tim bao gồm xoắn đỉnh ở bệnh nhân dùng đồng thời fluconazol và cisaprid. Dùng đồng thời fluconazol (200 mg mỗi ngày một lần) và cisaprid (20 mg bốn lần một ngày) làm tăng đáng kể nồng độ cisaprid trong huyết tương.

Điều trị đồng thời với fluconazole và cisapride là chống chỉ định.

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 co hiện tượng kéo dài khoảng QT ở những bệnh nhân điều trị bằng 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 400 mg và 800 mg mỗi ngày cho thấy fluconazol với các liều 400 mg mỗi ngày hoặc nhiều hơn làm tăng đáng kể nồng độ terfenadin trong huyết tương khi chỉ định đồng thời fluconazol và terfenadin. Cần kiểm soát chặt chẽ khi chỉ định phối hợp fluconazol ở liều thấp hơn 400 mg mỗi ngày với terfenadin.

Astemizol: Chỉ định đồng thời fluconazol với astemizol có thể làm giảm nồng 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* hoặc *in vivo*, chỉ định sử dụng đồng thời fluconazol với pimozid có thể dẫn đến ức chế chuyển hóa pimozid. Nồng độ pimozid trong huyết tương tăng có thể dẫn đến kéo dài khoảng QT và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh. Chống chỉ định dùng đồng thời fluconazol và pimozid.

Quinidin: Mặc dù không có nghiên cứu *in vitro* hoặc *in vivo*, sử dụng đồng thời fluconazol với quinidin có thể dẫn đến ức chế chuyển hóa quinidin. Sử dụng quinidin có thể làm kéo dài khoảng QT và đôi lúc xuất hiện hiện tượng xoắn đỉnh xoan đỉnh. Dùng đồng thời fluconazol và quinidin là chống chỉ định.

Erythromycin: Chỉ định dùng 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 đó gây đột tử do tim. Dùng đồng thời fluconazol và erythromycin bị chống chỉ định.

Không nên sử dụng đồng thời fluconazol với thuốc khác sau đây:
Halofantrin: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ halofantrin trong huyết tương do tác dụng ức chế CYP3A4. Sử dụng đồng thời fluconazol và halofantrin có khả năng làm tăng nguy cơ độc tính với tim (kéo dài khoảng QT, gây hiện tượng xoắn đỉnh) và do đó đột tử do tim. Sự kết hợp này nên tránh.

Sử dụng đồng thời nên được sử dụng một cách thận trọng:
Amiodaron: Sử dụng đồng thời fluconazol với amiodaron có thể làm tăng kéo dài QT. Cần thận trọng nếu sử dụng đồng thời fluconazol và amiodaron, đáng chú ý là dùng fluconazol liều cao (800 mg).

Chỉ định dùng đồng thời fluconazol các thuốc khác sau đây cần thận trọng và điều chỉnh lại liều:

Tác dụng của các thuốc khác lên fluconazol
Rifampicin: Chỉ định đồng thời fluconazol và rifampicin dẫn đến giảm 25% AUC và thời gian bán thải rút ngắn 20% của fluconazol. Ở những bệnh nhân dùng rifampicin đồng thời, cần xem xét tăng liều fluconazol.

Các nghiên cứu tương tác đã chỉ ra rằng khi fluconazol uống kết hợp với thuốc an, cimetidine, thuốc kháng axit hoặc sau khi chiếu xạ toàn bộ cơ thể để ghép tủy xương, không xảy ra sự suy giảm đáng kể về mặt hấp thu fluconazol.

Hydrochlorothiazid: Trong một nghiên cứu tương tác được động học, sử dụng đồng thời hydrochlorothiazid da liều cho những người tình nguyện khỏe mạnh dùng fluconazol làm tăng nồng độ fluconazol trong huyết tương lên 40%. Ảnh hưởng này không cần thiết phải thay đổi chế độ liều fluconazol ở những đối tượng dùng thuốc lợi tiểu đồng thời với fluconazol.

Tác dụng của fluconazol đối với các thuốc khác
Fluconazol là một chất ức chế vừa phải isoenzyme 2C9 và 3A4 của cytochrom P450 (CYP). Fluconazol cũng là một chất ức chế mạnh của isoenzyme CYP2C19. Ngoài các tương tác quan sát thấy và được đề cập bên dưới, có nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương của

tính trên thận. Nên giảm liều dùng tacrolimus bằng đường uống tùy theo nồng độ tacrolimus.

Losartan: Fluconazol ức chế chuyển hóa losartan thành chất chuyển hóa có hoạt tính của losartan (E-31 74), E-31 74 là chất có vai trò chính tạo ra hoạt tính đối kháng thụ thể angiotensin II khi điều trị với losartan. Bệnh nhân nên được theo dõi huyết áp liên tục.

Methodon: Fluconazol có thể tăng cường nồng độ trong huyết thanh của methodon. Điều chỉnh liều của methodone có thể cần thiết.

Thuốc chống viêm không steroid (NSAID): C_{max} và AUC của flurbiprofen tăng lần lượt 23% và 81%, khi dùng chung với fluconazol so với chỉ dùng flurbiprofen. Tương tự, C_{max} và AUC của các đồng phân có hoạt tính dược lý [S - (+) - ibuprofen] đã tăng lần lượt 15% và 82%, khi fluconazol được sử dụng cùng với racemic ibuprofen (400 mg) so với chỉ dùng racemic ibuprofen.

Mặc dù không được nghiên cứu đặc hiệu, fluconazol có khả năng làm tăng nồng độ của các NSAID được chuyển hóa bởi CYP2C9 (ví dụ naproxen, lornoxicam, meloxicam, diclofenac). Nên theo dõi thường xuyên các tác dụng bất lợi và độc tính liên quan đến NSAID. Điều chỉnh liều NSAID có thể cần thiết.

Phenytoin: Fluconazol ức chế chuyển hóa ở gan của phenytoin. Sử dụng đồng thời 200 mg fluconazol và 250 mg phenytoin tiềm tàng, gây ra sự gia tăng của phenytoin AUC24 thêm 75% và C_{min} 128%. Khi dùng đồng thời, cần theo dõi nồng độ phenytoin trong huyết thanh để tránh độc tính của phenytoin.

Prednisolone: Đã có một báo cáo trường hợp bệnh nhân ghép gan được điều trị bằng thuốc prednisolone bị suy võ thượng thận cấp tính khi ngưng điều trị ba tháng với fluconazol. Việc ngưng sử dụng fluconazol có thể làm tăng hoạt tính CYP3A4 dẫn đến tăng chuyển hóa của prednisolone. Bệnh nhân đang điều trị lâu dài với fluconazol và prednisolone nên được theo dõi cẩn thận về tình trạng suy võ thượng thận khi ngưng sử dụng fluconazol.

Rifabutin: Fluconazol làm tăng nồng độ rifabutin trong huyết thanh, dẫn đến tăng AUC của rifabutin lên đến 80%. Đã có báo cáo về viêm màng mạch non ở những bệnh nhân dùng phối hợp fluconazol và rifabutin. Trong liệu pháp phối hợp, các triệu chứng ngộ độc rifabutin nên được theo dõi chặt chẽ.

Saquinavir: Fluconazol làm tăng AUC và C_{max} của saquinavir tương ứng với khoảng 50% và 55%, do ức chế chuyển hóa ở gan của saquinavir bởi CYP3A4 và ức chế P-glycoprotein. Tương tác với saquinavir/ritonavir vẫn chưa được nghiên cứu và có thể được đánh đầu nhiều hơn. Điều chỉnh liều của saquinavir có thể cần thiết.

Sulfonyleurea: Fluconazol làm tăng thời gian bán thải trong huyết thanh của sulfonyleurea dùng đồng thời đường uống (ví dụ, chlorpropamid, glibenclamid, glipizid, tolbutamid) ở những người tình nguyện khỏe mạnh. Cần thường xuyên theo dõi đường huyết và giảm liều sulfonyleurea thích hợp trong khi dùng chung.

Theophyllin: Trong một nghiên cứu tương tác có kiểm soát bằng giả dược, sử dụng fluconazol 200 mg trong 14 ngày dẫn đến giảm 18% tốc độ thanh thải trung bình của theophyllin trong huyết tương. Bệnh nhân đang dùng theophyllin liều cao hoặc người có nguy cơ cao ngộ độc theophyllin cần được theo dõi khi có dấu hiệu ngộ độc theophyllin trong khi dùng fluconazol. Cần điều chỉnh phác đồ điều trị một cách thích hợp nếu xuất hiện các dấu hiệu nhiễm độc.

Tofacitinib: Mức phơi nhiễm tofacitinib tăng lên khi dùng đồng thời tofacitinib với các thuốc gây ra tác dụng ức chế vừa phải CYP3A4 và ức chế mạnh CYP2C19 (ví dụ fluconazol). Do đó, nên giảm liều tofacitinib xuống 5 mg mỗi ngày một lần khi kết hợp với các thuốc này.

Alkaloid dừa cạn: Mặc dù chưa nghiên cứu, fluconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các alkaloid dừa cạn (ví dụ vincristin và vinblastin) và dẫn đến độc tính thần kinh, có thể do tác dụng ức chế CYP3A4 của fluconazol.

Vitamin A: Dựa trên báo cáo trường hợp ở một bệnh nhân đang điều trị kết hợp giữa các đồng phân trans của axit retinoid (một dạng axit của vitamin A) và fluconazol, các tác dụng không mong muốn liên quan tới thần kinh trung ương (CNS) đó là phát triển hình thành u não giả, hiện tượng này biến mất sau khi ngưng thuốc điều trị fluconazol. Sự kết hợp này có thể được sử dụng nhưng tác dụng không mong muốn liên quan đến CNS nên được cân nhắc.

Voriconazol: (Các chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4): Dùng đồng thời voriconazol đường uống (400 mg 2 lần trong 1 ngày, sau đó 200 mg 2 lần trong 2,5 ngày) và fluconazol đường uống (400 mg vào ngày 1, sau đó là 200 mg/ ngày trong 4 ngày tiếp theo cho 8 tình nguyện viên nam khỏe mạnh dẫn đến sự gia tăng C_{max} và AUC của voriconazol trung bình là 57% (90% CI: 20%, 107%) và 79% (90% CI: 40%, 128%), tương ứng. Giảm liều và / hoặc tần suất của voriconazol và fluconazol không làm giảm hoặc mất ảnh hưởng này. Nên theo dõi các tác dụng ngoại ý liên quan đến voriconazol nếu voriconazol được sử dụng tuần tự sau fluconazol.

Zidovudin: Fluconazol làm tăng C_{max} và AUC của zidovudin lần lượt là 84% và 74%, do giảm 45% độ thanh thải zidovudin đường uống. Thời gian bán hủy của zidovudin cũng tăng khoảng 128% sau khi điều trị kết hợp với fluconazol. Bệnh nhân sử dụng liệu pháp kết hợp này nên được theo dõi tác dụng không mong muốn liên quan đến zidovudin. Giảm liều zidovudin có thể được cân nhắc.

Azithromycin: Một nghiên cứu mù, ngẫu nhiên, chéo ba chiều trên 18 tình nguyện viên khỏe mạnh đã đánh giá hiệu quả của một liều azithromycin uống 1200 mg duy nhất trên được động học của một liều fluconazol 800mg duy nhất, đồng thời đánh giá ảnh hưởng của fluconazole trên được động học của azithromycin. Không có tương tác được động học đáng kể giữa fluconazol và azithromycin.

Thuốc tránh thai đường uống: Hai nghiên cứu được động học với một thuốc tránh thai đường uống kết hợp đã được thực hiện khi dùng fluconazol da liều. Không có tác dụng liên quan đến mức độ hormone trong nghiên cứu fluconazol 50 mg, trong khi ở mức 200 mg mỗi ngày, AUC của ethinyl estradiol và levonorgestrel lần lượt tăng 40% và 24%. Vì vậy, dùng fluconazol da liều đường uống như không có ảnh hưởng đáng kể hiệu quả của các thuốc tránh thai đường uống kết hợp.

TƯƠNG KÝ

Không được pha trộn fluconazol với các thuốc khác để truyền tĩnh mạch.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất (≥ 1 / 100 đến < 1/10) là đau đầu, đau bụng, tiêu chảy, buồn nôn, nôn, alanine aminotransferase tăng, aspartate aminotransferase tăng,

trẻ sơ sinh uống tinh từ sữa mẹ (giải sử mức tiêu thụ sữa trung bình là 150 ml / kg / ngày) dựa trên nồng độ sữa trung bình cao nhất là 0,39 mg / kg / ngày, xấp xỉ 40% liều dùng cho trẻ sơ sinh được khuyến nghị (< 2 tuần tuổi) hoặc 13% liều khuyến cáo cho trẻ sơ sinh đối với bệnh nấm candida niêm mạc.

Dược động học đối với trẻ em:

Dữ liệu dược động học được đánh giá cho 113 bệnh nhân nhi từ 5 nghiên cứu; 2 nghiên cứu đơn liều, 2 nghiên cứu nhiều liều và một nghiên cứu ở trẻ sơ sinh non tháng. Dữ liệu từ một nghiên cứu không thể giải thích được do những thay đổi trong lộ trình xây dựng thông qua nghiên cứu.

Sau khi dùng 2-8 mg / kg fluconazol cho trẻ em trong độ tuổi từ 9 tháng đến 15 tuổi, AUC khoảng 38 µg.h/ml được tìm thấy trên mỗi đơn vị liều 1 mg / kg. Thời gian bán thải trong huyết tương fluconazol trung bình dao động trong khoảng từ 15 đến 18 giờ và thể tích phân phối là khoảng 880 ml / kg sau nhiều liều. Thời gian bán thải trong huyết tương fluconazol cao hơn khoảng 24 giờ đã được tìm thấy sau một liều duy nhất. Điều này tương đương với thời gian bán thải trong huyết tương của fluconazol sau khi dùng 3 mg / kg đường tinh mạch cho trẻ 11 ngày đến 11 tháng tuổi. Thể tích phân bố ở nhóm tuổi này là khoảng 950 ml / kg.

Kinh nghiệm với fluconazol ở trẻ sơ sinh chỉ giới hạn ở các nghiên cứu dược động học ở trẻ sơ sinh sinh non tháng. Tuổi trung bình ở liều đầu tiên là 24 giờ (khoảng 9-36 giờ) và cân nặng lúc sinh trung bình là 0,9 kg (khoảng 0,75-1,10 kg) đối với 12 trẻ sơ sinh non tháng có thể trong bình khoảng 28 tuần. Bảy bệnh nhân đã hoàn thành giao thức; tối đa năm lần tiêm truyền tinh mạch 6 mg / kg fluconazol được tiêm mỗi 72 giờ. Thời gian bán thải trung bình là 74 (khoảng 44-185) giờ vào ngày 1 đã giảm, với thời gian trung bình là 53 (khoảng 30-131) giờ vào ngày 7 và 47 (khoảng 27-68) giờ vào ngày 13. Diện tích dưới đường cong (µg.h / ml) là 271 (khoảng 173-385) vào ngày 1 và tăng với giá trị trung bình là 490 (khoảng 292-734) vào ngày 7 và giảm với trung bình 360 (khoảng 167- 566) vào ngày 13. Thể tích phân bố (ml / kg) là 1183 (khoảng 1070-1470) vào ngày 1 và tăng dần, theo thời gian, trung bình là 1184 (khoảng 510-2130) vào ngày 7 và 1328 (khoảng 1040-1680) vào ngày 13.

Dược động học đối với người cao tuổi:

Tiến hành nghiên cứu dược động học trên 22 người, từ 65 tuổi trở lên uống một liều duy nhất fluconazol 50 mg. Mười trong số những bệnh nhân này được dùng thêm thuốc lợi tiểu. C_{max} là 1,54µg / ml và đạt được sau khi uống 1,3 giờ. Giá trị trung bình của AUC là 76,4 ± 20,3 µg.h/ml và thời gian bán thải trung bình là 46,2 giờ. Các giá trị này về tổng số dược động học là cao hơn các giá trị của thông số đó trên các tình nguyện viên nam khỏe mạnh. Dùng đồng thời thuốc lợi tiểu không làm thay đổi đáng kể AUC hoặc C_{max} . Ngoài ra, độ thanh thải creatinin (74 ml / phút), phần trăm của thuốc chưa chuyển hóa trong nước tiểu (0-24 giờ, 22%) và độ thanh thải của fluconazol qua thận (0,124 ml / phút / kg) ở người cao tuổi thường thấp hơn những người tình nguyện trẻ tuổi. Do đó, sự thay đổi của fluconazol ở người cao tuổi có thể do suy giảm chức năng thận của nhóm này.

CHỈ ĐỊNH

Có thể tiến hành điều trị trước khi có kết quả nuôi cấy và kết quả của các xét nghiệm khác; tuy nhiên, một khi đã có các kết quả xét nghiệm này, cần điều chỉnh phác đồ điều trị kháng nấm theo đó.

1. Nhiễm *Cryptococcus*, bao gồm viêm màng não do *Cryptococcus* và nhiễm *Cryptococcus* ở các vị trí khác (ví dụ phổi, da). Có thể điều trị cho cả bệnh nhân có chức năng miễn dịch bình thường hoặc các bệnh nhân bị hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), các bệnh nhân ghép tạng hay các bệnh nhân suy giảm miễn dịch do các nguyên nhân khác. Có thể sử dụng fluconazol như một phác đồ điều trị duy trì để ngăn ngừa tái phát bệnh nhiễm *Cryptococcus* ở các bệnh nhân AIDS.

2. Nhiễm *Candida* hệ thống, bao gồm nhiễm *Candida* huyết, nhiễm *Candida* lan tỏa và các dạng nhiễm *Candida* xâm lấn khác bao gồm nhiễm *Candida* ở phúc mạc, màng trong tim, mắt, phổi và ở đường tiết niệu. Có thể tiến hành điều trị cho các bệnh nhân mắc bệnh ác tính, trong các khoa điều trị tích cực, đang được điều trị bằng các thuốc gây độc tế bào hoặc các thuốc ức chế miễn dịch, hoặc là có các yếu tố khác để lây nhiễm *Candida*.

3. Nhiễm *Candida* niêm mạc bao gồm nhiễm *Candida* miệng – hầu, thực quản, và các dạng nhiễm *Candida* ở đường phế quản phổi không xâm lấn, *Candida* niệu, nhiễm *Candida* ở da - niêm mạc và nhiễm *Candida* gây teo ở niêm mạc tinh (kèm đau răng). Có thể điều trị cho cả bệnh nhân có chức năng miễn dịch bình thường hoặc bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Có thể sử dụng để ngăn ngừa tái phát bệnh nhiễm *Candida* miệng – hầu ở những bệnh nhân AIDS.

4. Nhiễm *Candida* sinh dục, nhiễm *Candida* âm đạo cấp hoặc mãn tính; và dự phòng để giảm tỉ lệ tái phát ở các bệnh nhân bị nhiễm *Candida* âm đạo tái phát (tái phát nhiều hơn 3 lần/ năm). Viêm quy đầu do *Candida*.

5. Phòng ngừa nhiễm nấm ở các bệnh nhân mắc bệnh ác tính, các bệnh nhân này dễ bị nhiễm nấm do điều trị bằng hóa chất gây độc tế bào hay chiếu xạ.

6. Nhiễm nấm da bao gồm nhiễm nấm chân, nấm thân, nấm bẹn, lang ben, nấm móng và nhiễm *Candida* ở da.

7. Nhiễm nấm sâu có tính dịch tễ địa phương ở các bệnh nhân có miễn dịch bình thường như nhiễm *Coccidioides*, nhiễm *Paracoccidioides*, nhiễm *Sporotrichum* và *Histoplasma*.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc được dùng theo đường uống.

Liều dùng và thời gian điều trị tùy thuộc vào dạng và mức độ bệnh, loại nấm gây bệnh, chức năng thận và đáp ứng của người bệnh với thuốc. Phần lớn các trường hợp nhiễm nấm *Candida* âm đạo đáp ứng với phác đồ điều trị liều duy nhất. Đối với các trường hợp nhiễm nấm mà cần phác đồ điều trị dài liều, phải tiếp tục điều trị cho đến khi biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm chứng tỏ bệnh đã khỏi hẳn; điều trị không đủ thời gian có thể làm tái phát nhiễm nấm hoạt động. Điều trị duy trì thường cần thiết để phòng ngừa bệnh tái phát ở người bệnh AIDS và viêm màng não do *Cryptococcus*, hoặc bệnh nấm *Candida* miệng - hầu tái phát.

Sử dụng ở người lớn:

Nhiễm Cryptococcus:

- Điều trị viêm màng não do *cryptococcus*:

Liều nạp: 400 mg vào ngày 1.

Liều tiếp theo: 200 mg đến 400 mg fluconazol mỗi ngày một lần. Thời gian điều trị: Thông thường ít nhất 6 đến 8 tuần. Trong nhiễm trùng đe dọa tính mạng, liều hàng ngày có thể tăng lên đến 800 mg fluconazol.

- Điều trị duy trì để ngăn ngừa tái phát viêm màng não do *cryptococcus* ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao: 200 mg fluconazol mỗi ngày một lần, thời gian điều trị vô thời hạn với liều hàng ngày 200 mg fluconazol.

Bệnh nhân tham tham màu nen nhận 100% liều khuyến cáo sau mỗi lần thắm tằm máu; vào những ngày không lọc máu, bệnh nhân nên được giảm liều theo độ thanh thải creatinin.

Sử dụng cho bệnh nhân suy gan:

Dữ liệu hạn chế có sẵn ở bệnh nhân suy gan, do đó nên thận trọng khi dùng fluconazol cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Sử dụng cho trẻ em:

Không nên vượt quá liều tối đa 400 mg mỗi ngày cho trẻ em. Cũng như các bệnh nhân trung ương từ ở người lớn, thời gian điều trị dựa trên đáp ứng lâm sàng và bệnh nhân. Fluconazol được dùng một liều một ngày.

Đối với bệnh nhân nhi bị suy giảm chức năng thận, hãy xem liều dùng trong bệnh suy giảm chức năng thận. Dược động học của fluconazol chưa được nghiên cứu ở trẻ em bị suy giảm (đối với trẻ sơ sinh mới sinh, thường biểu hiện chủ yếu là chua trứng thành ở thận, vôi lòng xương bên dưới).

Trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ em (từ 28 ngày đến 11 tuổi):

Nhiễm nấm candida niêm mạc:

Liều ban đầu: 6 mg / kg

Liều tiếp theo: 3 mg / kg mỗi ngày

Liều ban đầu có thể được sử dụng vào ngày đầu tiên để đạt được mức độ trạng thái ổn định nhanh hơn

Nhiễm nấm candida hệ thống (Nấm candida xâm lấn):

Liều lượng: 6 đến 12 mg / kg mỗi ngày

Liều dùng phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh

Viêm màng não do Cryptococcus

Liều lượng: 6 đến 12 mg / kg mỗi ngày

Liều dùng phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh

Điều trị duy trì để ngăn ngừa tái phát viêm màng não do cryptococcus ở trẻ em có nguy cơ tái phát cao

Liều lượng: 6 mg / kg mỗi ngày

Dự phòng Candida ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch

Liều lượng: 3 đến 12 mg / kg mỗi ngày

Liều dùng phụ thuộc vào mức độ và thời gian suy giảm bạch cầu

Thành tích viên (từ 12 đến 17 tuổi):

Tùy thuộc vào trọng lượng và sự phát triển của tuổi dậy thì, người kê đơn sẽ cần phải đánh giá liều lượng (người lớn hay trẻ em) là phù hợp nhất. Dữ liệu lâm sàng chỉ ra rằng trẻ em có độ thanh thải fluconazol cao hơn so với quan sát đối với người lớn. Một liều 100, 200 và 400 mg ở người lớn tương ứng với liều 3, 6 và 12 mg / kg ở trẻ em để có được một phơi nhiễm toàn thân tương đương. An toàn và hiệu quả cho chỉ định nhiễm nấm sinh dục ở trẻ em chưa được thiết lập. Nếu điều trị nấm candida ở bộ phận sinh dục là bắt buộc ở thanh thiếu niên (từ 12 đến 17 tuổi), thì liều dùng nên giống như của người lớn.

Trẻ sơ sinh mới sinh (0 đến 27 ngày):

Trẻ sơ sinh bắt đầu fluconazol từ 0. Có một vài dữ liệu dược động học để hỗ trợ liều lượng ở trẻ sơ sinh đủ tháng

Trẻ sơ sinh mới sinh (0 đến 14 ngày): Liều mg / kg tương tự như đối với trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ em nên được dùng mỗi 72 giờ. Không nên vượt quá liều tối đa 12 mg / kg cứ sau 72 giờ.

Trẻ sơ sinh mới sinh (từ 15 đến 27 ngày): Liều dùng mg / kg tương tự như đối với trẻ sơ sinh, trẻ mới biết đi và trẻ em nên được dùng mỗi 48 giờ. Không nên vượt quá liều tối đa 12 mg / kg cứ sau 48 giờ.

Không dùng liều gấp đôi để bù cho một liều đã quên. Nếu bạn quên uống một liều tiếp theo, không dùng liều đã bỏ lỡ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

Dùng đồng thời terfenadine chống chỉ định ở những bệnh nhân dùng fluconazol ở liều nhiều hơn 400 mg mỗi ngày hoặc cao hơn dựa trên kết quả của một nghiên cứu tương tác nhiều liều. Dùng đồng thời các sản phẩm thuốc khác để kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa qua cytochrome P450 (CYP) 3A4 như cisaprid, astemizol, pimozid, quinidin và erythromycin chống chỉ định ở bệnh nhân dùng fluconazol.

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO

Viêm màng não: Fluconazol đã được nghiên cứu để điều trị viêm màng não ở trẻ em. Nó đã được chứng minh là không vượt trội so với griseofulvin và tỷ lệ thành công chung là dưới 20%. Do đó, không nên dùng Fungocap cho viêm màng não.

Nhiễm nấm *Cryptococcus*: Bằng chứng về hiệu quả của fluconazol trong điều trị nhiễm *cryptococcus* ở các vị trí khác (ví dụ như *cryptococcus* ở phổi và da) bị hạn chế, điều này ngăn ngừa các khuyến cáo dùng thuốc.

Nhiễm Mycoses nội tạng tái phát: Các bằng chứng về hiệu quả của fluconazol trong điều trị các dạng khác của mycoses như paracoccidioidomycosis, sporotrichosis lymphocutaneous và histoplasmosis bị giới hạn, ngăn ngừa cụ thể các khuyến cáo liều lượng.

Hệ thống thận: Fungocap nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân rối loạn chức năng thận.

Hệ thống gan mật: Fungocap nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân rối loạn chức năng gan.

Fungocap sử dụng với các trường hợp hiếm gặp của ngộ độc gan nghiêm trọng bao gồm cả tử vong, chủ yếu ở những bệnh nhân có điều kiện y tế cơ bản nghiêm trọng. Trong trường hợp nhiễm độc gan do fluconazol, không có mối quan hệ rõ ràng với tổng liều hàng ngày, thời gian điều trị, giới tính hoặc tuổi của bệnh nhân được theo dõi. Nhiễm độc gan Fluconazol thường có thể hồi phục khi ngưng điều trị.

Bệnh nhân có các xét nghiệm bất thường chức năng gan trong khi điều trị bằng fluconazol phải được theo dõi chặt chẽ tình trạng tổn thương gan nâng lên trên bệnh nhân. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng gặp về hệ thống gan nghiêm trọng (suy nhược nghiêm trọng, biếng ăn, buồn nôn dai dẳng, nôn mửa và vàng da). Điều trị fluconazol nên được ngưng ngay lập tức và bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ.

Hệ tim mạch: Một số azol, bao gồm fluconazol, đã được kết hợp với kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Trong quá trình giám sát sau tiếp thị, đã có rất ít trường hợp QT kéo dài và xoắn ở những bệnh nhân dùng Fungocap. Những báo cáo này bao gồm những bệnh nhân bị bệnh nặng với nhiều yếu tố nguy cơ gây nhiễu, chẳng hạn như bệnh tim cấu trúc, bất thường về rối loạn điện giải và điều trị đồng thời có thể đã được đồng góp.

Fungocap nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân có những điều kiện có khả năng proarrhythmic. Dùng đồng thời các sản phẩm thuốc khác được biết là kéo dài khoảng QT và được chuyển hóa qua cytochrome P450 (CYP) 3A4 được chống chỉ định.

Halofantrin: Halofantrin đã được chứng minh là kéo dài khoảng QTc ở liều điều trị khuyến cáo và là một chất nền của CYP3A4. Do đó, việc sử dụng đồng thời fluconazol và halofantrin không được khuyến khích

các thuốc khác được chuyển hóa bởi CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4 khi dùng đồng thời với fluconazol. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng các kết hợp này và bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận. Tác dụng ức chế enzyme của fluconazol kéo dài 4-5 ngày sau khi ngừng điều trị bằng fluconazol do fluconazol có thời gian bán thải dài.

Alfentanil: Trong khi điều trị đồng thời với fluconazole (400 mg) và alfentanil tiêm tĩnh mạch (20 µg / kg) ở những người tình nguyện khỏe mạnh, alfentanil AUC tăng gấp 2 lần, có thể do ức chế CYP3A4. Có thể cần điều chỉnh liều dùng của alfentanil.
Amisriptylin, nortriptylin: Fluconazol làm tăng tác dụng của amisriptylin và nortriptylin. 5-nortriptylin và / hoặc 5-amisriptylin có thể được đo khi bắt đầu điều trị kết hợp và sau một tuần. Nên điều chỉnh liều amisriptylin / nortriptylin, nếu cần thiết.
Amphotericin B: Sử dụng đồng thời fluconazol và amphotericin B ở những con chuột bị nhiễm khuẩn thông thường và bị ức chế miễn dịch cho thấy kết quả sau đây: hiệu quả kháng nấm tăng nhẹ đối với *C. albicans* trong nhiễm khuẩn hệ thống, không có tương tác nhiễm khuẩn nội bào với *Cryptococcus neoformans*, trong nhiễm khuẩn hệ thống với *Aspergillus fumigatus*. Ý nghĩa lâm sàng của các kết quả thu được trong các nghiên cứu này vẫn chưa được biết.

Các thuốc chống đông: Trong một nghiên cứu về tương tác, cũng như các thuốc chống nấm azol khác, các biến cố chảy máu (bầm tím, chảy máu cam, chảy máu đường tiêu hóa, tiểu máu và đi ngoài ra phân đen) đã được báo cáo kèm theo sự tăng thời gian prothrombin ở bệnh nhân dùng fluconazol kết hợp với warfarin. Trong khi điều trị đồng thời với fluconazol và warfarin, thời gian prothrombin đã kéo dài tới 2 lần, có lẽ là do sự ức chế chuyển hóa warfarin thông qua CYP2C9. Ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu loại coumarin hoặc inedanedon đồng thời với fluconazol, thời gian prothrombin nên được theo dõi cẩn thận. Điều chỉnh liều của thuốc chống đông máu có thể là cần thiết.
Các thuốc benzodiazepin (tác dụng ngắn), ví dụ midazolam, triazolam : Sau khi uống đồng thời midazolam, fluconazol dẫn đến sự gia tăng đáng kể nồng độ midazolam và gây ảnh hưởng trên tâm thần. Uống đồng thời fluconazol 200 mg và midazolam 7,5 mg bằng đường uống tăng AUC và thời gian bán thải của midazolam tương ứng 3,7 lần và 2,2 lần. Fluconazol 200 mg mỗi ngày được dùng đồng thời với triazolam 0,25 mg bằng đường uống tăng AUC và thời gian bán thải của triazolam tương ứng 4,4 lần và 2,3 lần. Ảnh hưởng kéo dài và tác dụng của triazolam đã được quan sát thấy khi điều trị đồng thời với fluconazol. Nếu điều trị bằng đồng thời benzodiazepin là cần thiết ở những bệnh nhân đang điều trị bằng fluconazol, nên cân nhắc giảm liều benzodiazepin và bệnh nhân cần được theo dõi thích hợp.

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

Thuốc chẹn kênh Canxi: Một số thuốc chẹn kênh canxi (nifedipin, isradipin, amlodipin, verapamil và felodipin) được chuyển hóa bởi CYP3A4. Fluconazol có khả năng làm tăng nồng độ của các thuốc chẹn kênh canxi trong huyết thanh. Kiểm soát thường xuyên cho các tác dụng có hại được khuyến cáo.

Celecoxib: Trong khi điều trị đồng thời với fluconazol (200 mg mỗi ngày) và celecoxib (200 mg), C_{max} và AUC của celecoxib tăng tương ứng 68% và 134%. Một nửa liều celecoxib có thể cần thiết khi kết hợp với fluconazol.

Cyclophosphamid: Điều trị kết hợp với cyclophosphamid và fluconazol dẫn đến sự gia tăng của bilirubin huyết thanh và creatinin huyết thanh. Cần cân nhắc khi dùng kết hợp cyclophosphamid và fluconazol do nguy cơ tăng nồng độ bilirubin và creatinin huyết thanh.

Fentanyl: Một trường hợp tử vong có thể do tương tác giữa fentanyl với fluconazol đã được báo cáo. Cơ quan chức năng cho biết bệnh nhân tử vong do trúng độc fentanyl. Hơn nữa, trong thí nghiệm giao thoa ngẫu nhiên trên những người tình nguyện khỏe mạnh, fluconazol đã làm chậm thải trừ của fentanyl đáng kể. Nồng độ fentanyl tăng cao có thể dẫn đến sự hô hấp. Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ về nguy cơ suy hô hấp. Điều chỉnh liều của fentanyl có thể cần thiết.

Các thuốc ức chế HMG CoA reductase: Nguy cơ bệnh cơ và tiêu cơ vân tăng lên khi fluconazol được dùng cùng với các thuốc ức chế HMG-CoA reductase được chuyển hóa qua CYP3A4, như atorvastatin và simvastatin, hoặc thông qua CYP2C9 như fluvastatin. Nếu điều trị đồng thời là cần thiết, bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng của bệnh cơ và tiêu cơ vân và creatine kinase nên được theo dõi. Nên ngừng sử dụng các thuốc ức chế HMG-CoA reductase nếu quan sát thấy sự gia tăng rõ rệt nồng độ creatine kinase hoặc bệnh cơ / tiêu cơ vân được chẩn đoán hoặc nghi ngờ.

Ibrutinib: Các chất ức chế vừa phải của CYP3A4 như fluconazol làm tăng nồng độ ibrutinib trong huyết tương và có thể làm tăng nguy cơ độc tính. Nếu không thể tránh được sự kết hợp, giảm liều ibrutinib xuống 280 mg mỗi ngày một lần (hai viên) trong suốt thời gian sử dụng thuốc ức chế và theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Ivacaftor: Kết hợp với ivacaftor, chất điều hòa dẫn truyền màng xo nang (CFTR), tăng phơi nhiễm ivacaftor 3 lần và hydroxymethyl-ivacaftor (M1) gấp 1,9 lần. Nên giảm liều ivacaftor xuống 150 mg mỗi ngày một lần đối với bệnh nhân dùng thuốc ức chế CYP3A vừa phải đồng thời, như fluconazol và erythromycin.

Olaparib: Các chất ức chế vừa phải của CYP3A4 như fluconazol làm tăng nồng độ olaparib trong huyết tương; sử dụng đồng thời không được khuyến khích. Nếu sự kết hợp không thể tránh được, hãy giới hạn liều olaparib đến 200 mg hai lần mỗi ngày.

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

Ciclosporin: Fluconazol làm tăng đáng kể nồng độ và AUC của ciclosporin. Trong khi điều trị đồng thời với fluconazol 200 mg mỗi ngày và ciclosporin (2,7 mg / kg / ngày), đã tăng gấp 1,8 lần AUC ciclosporin. Sự kết hợp này có thể được sử dụng bằng cách giảm liều ciclosporin tùy thuộc vào nồng độ ciclosporin.

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

Sirolimus: Fluconazol làm tăng nồng độ sirolimus trong huyết tương có thể do ức chế chuyển hóa sirolimus thông qua CYP3A4 và P-glycoprotein. Có thể dùng phối hợp này khi điều chỉnh liều sirolimus tùy thuộc vào hiệu quả / nồng độ của sirolimus.

Tacrolimus: Fluconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết thanh của tacrolimus dùng đường uống lên đến 5 lần do ức chế chuyển hóa tacrolimus qua CYP3A4 trong ruột. Không có thay đổi đáng kể về dược động học đã được quan sát khi tacrolimus được tiêm tĩnh mạch. Nồng độ tacrolimus tăng có liên quan đến độc

phosphatase kiềm trong máu tăng và bất thường. Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát và báo cáo trong quá trình điều trị với fluconazol với các tần suất như sau: Rất hay gặp (≥ 1 / 10); thường gặp (1/100 đến <1/10); ít gặp (1 / 1.000 đến <1/100); hiếm gặp (≥ 1 / 10.000 đến < 1 / 1.000); rất hiếm gặp (< 1 / 10.000), không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

- Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết

Ít gặp: Thiếu máu

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

- Rối loạn hệ thống miễn dịch

Hiếm gặp: Sốc phản vệ

- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Ít gặp: Giảm sự thèm ăn

Hiếm gặp: Tăng cholesterol máu, tăng triglyceride máu, hạ kali máu

- Rối loạn tâm thần

Ít gặp: Mất ngủ, ngủ gà

- Rối loạn hệ thần kinh

Thường gặp: Đau đầu

Ít gặp: Đồng kinh, 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 mạch

Hiếm gặp: hiện tượng xoắn đỉnh, kéo dài khoảng QT

- Rối loạn tiêu hóa

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

Ít gặp: Khó tiêu táo bón, đầy hơi, khô miệng

- Rối loạn gan mật

Thường gặp: Enzym thủy phân nhóm amino của analin (Alanine aminotransferase) tăng, enzyme thủy phân nhóm amino của aspartat (aspartate aminotransferase) tăng, phosphatase kiềm trong máu tăng.

Ít gặp: ứ mật, vàng da, bilirubin tăng

Hiếm gặp: Suy gan, hoại tử tế bào gan, viêm gan, tổn thương tế bào gan

- Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: Phát ban

Ít gặp: Dị ứng thuốc thể ban đỏ, ngứa, mề đay, tăng tiết mồ hôi

Hiếm gặp: Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính, viêm da tróc vảy, 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 (Hội chứng DRESS)

- Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Ít gặp: Đau cơ

- Rối loạn chung và tình trạng tại nơi dùng thuốc

Ít gặp: Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt

Trẻ em

Mô hình và tỷ lệ tác dụng không mong muốn và bất thường trong phòng thí nghiệm được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em, ngoại trừ chỉ định nhiễm nấm candida ở bộ phận sinh dục, có thể so sánh với những gì gặp ở người lớn.

QUẢ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Nếu chẩn đoán lâm sàng có biểu hiện quả 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 quả 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, trở bình thường và mọi thứ ổn định. Trường hợp quả liều trầm trọng nên tiến hành thẩm tách máu.

HẠN DÙNG

48 tháng kể từ ngày sản xuất.

Không sử dụng Funogocap sau ngày hết hạn được ghi trên bao bì.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

Không sử dụng Funogocap nếu bạn nhận thấy bất kỳ thay đổi xuất hiện trong loại thuốc này.

Thuốc không nên được xử lý qua nước thải hoặc chất thải hộ gia đình. Hỏi dược sĩ làm thế nào để xử lý các loại thuốc không cần thiết nữa. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

TIÊU CHUẨN SẢN PHẨM

Nhà sản xuất

NHÀ SẢN XUẤT

Balkanpharma-Razgrad AD

68 Aprilsko Vastanie Blvd.

7200 Razgrad, Bulgaria

Tel (359 84) 660 999

Fax (359 84) 634 272

E-mail: bphraz@antibiotic.bg