

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO NGƯỜI BỆNH

Rx

GIFULDIN® 500

Thuốc bán theo đơn

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Đề xa tâm trạng em

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

Không dùng thuốc quá quá thời hạn sử dụng ghi trên nhãn

Thành phần: Công thức cho 1 viên:

Tá dược có thể có:
Tá dược vđ.....500 mg
(Tinh bột mì, Lactose monohydrat, Povidon K30, Natri starch glycolat, Talc, Magnesi stearat).

Mô tả sản phẩm: Viên nén tròn, màu trắng, hai mặt trơn, đường kính 13 mm.

Quy cách đóng gói: Hộp 02 vỉ x 10 viên.
Thuốc dùng cho bệnh gì:
Griseofulvin điều trị các bệnh nhiễm nấm ngoài da, tóc và móng không đáp ứng với điều trị tại chỗ, bao gồm nấm da toàn thân, nấm da chân, nấm da đầu, nấm râu, nấm da đầu và nấm móng do các loài *Trichophyton*, *Microsporum* hoặc *Epidermophyton* hay nấm gây ra.
Nên dùng thuốc này như thế nào và liều lượng:

Cách dùng:
Thuốc được uống 1 lần hoặc chia 2 lần/ngày, nên uống cùng hoặc sau bữa ăn. Thời gian điều trị tùy thuộc độ dày của lớp sừng (keratin), vị trí nhiễm bệnh và đáp ứng của từng người bệnh. Cần điều trị liên tục ít nhất 2 đến 8 tuần với nhiễm nấm da và tóc, tới 6 tháng đối với nhiễm nấm móng tay và 12 tháng hoặc hơn với nhiễm nấm móng chân.
Liều dùng:
Người lớn: 1 viên - 2 viên/ngày. Trẻ em (từ 2 tuổi trở lên có cân nặng ≥ 25 kg): Uống 1 viên/ngày.

Khi nào không nên dùng thuốc này:
Người mẫn cảm với các thành phần của thuốc. Người bệnh bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, bệnh gan nặng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hoặc suy tế bào gan. Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Không được dùng griseofulvin với mục đích dự phòng.
Tác dụng không mong muốn (ADR):
Giống như tất cả các loại thuốc, thuốc này có thể gây ra tác dụng phụ, nhưng nhiều người không có hoặc ít phản ứng phụ.

Hệ thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại biên, rối loạn thần kinh ngoại vi, rối loạn thị giác, ngủ li bì, rối loạn tâm thần, suy giảm đối với việc thực hiện các công việc thường xuyên, mệt mỏi, chóng mặt và ngủ gà. Trong những trường hợp hiếm hoi khi người dùng thuốc bị buồn ngủ trong khi dùng griseofulvin, họ không nên lái xe hoặc vận hành máy móc. Bệnh nhân cần được cảnh báo về tác động của rượu tăng lên do griseofulvin.
Triệu hồi: Biếng ăn, buồn nôn, tiêu chảy, ợ nóng, đầy hơi, khát nước, tưa miệng, xuất huyết tiêu hóa.

Tác dụng phụ: bao gồm giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính; thường biến mất cho dù tiếp tục điều trị.

Các phản ứng liên quan đến da bao gồm phát ban, mày đay lạnh và ấm, nhay cảm với ánh sáng, ban đỏ và phát ban dạng sởi và có mụn nước.

Nếu bạn gặp bất kỳ tác dụng phụ nào kể cả những tác dụng phụ chưa liệt kê phải thông báo ngay cho bác sỹ để kịp thời xử trí. (Bản có thể tham khảo mục Tác dụng không mong muốn ở phần Hướng dẫn sử dụng thuốc cho cán bộ y tế trong cùng loa này).

Nên tránh dùng những thuốc hoặc chất phải ghi khi đang sử dụng thuốc này:
Trước khi dùng thuốc này, bạn nên thông báo với bác sỹ tất cả các loại thuốc khác mà bạn đã hoặc đang dùng, bao gồm cả thuốc kê đơn và không kê đơn, thuốc từ dược liệu hoặc thực phẩm chức năng, đặc biệt là:

Rượu: Uống đồng thời với thuốc có thể làm cho tim đập nhanh, đỏ bừng và mờ mắt.

Phenobarbital: Có thể làm giảm nồng độ griseofulvin trong máu.

Các thuốc chuyển hóa enzyme: Làm giảm nồng độ của griseofulvin trong máu.

Thuốc chống đông nhóm coumarin: Tác dụng của warfarin bị giảm; bác sỹ sẽ điều chỉnh liều thuốc chống đông khi điều trị đồng thời và sau khi ngưng griseofulvin.

Thuốc tránh thai dạng uống: Dùng đồng thời với griseofulvin có thể làm tăng chuyển hóa estrogen trong các thuốc này dẫn đến mất kinh, tăng chảy máu giữa vòng kinh và giảm hiệu quả thuốc tránh thai.

Các thuốc khác: Dùng đồng thời griseofulvin và theophyllin làm tăng thanh thải theophyllin và rút ngắn nửa đời theophyllin. Tuy nhiên, tăng độ thanh thải này không rõ ràng ở tất cả người bệnh dùng thuốc đồng thời.

Bắt đầu điều trị griseofulvin ở người đang dùng aspirin sẽ gây giảm nồng độ salicylat trong huyết tương. Griseofulvin và cyclosporin dùng đồng thời có thể làm giảm nồng độ cyclosporin trong máu. Griseofulvin có thể ngăn cản đáp ứng của bromocriptin.

Cần làm gì khi một lần quên không dùng thuốc:

Uống liều bị quên ngay khi nhớ ra. Nếu liều đó gần với lần dùng thuốc tiếp theo, bỏ qua liều bị quên và tiếp tục uống thuốc theo đúng thời gian qui định. Không dùng 2 liều cùng lúc.

Cần báo quản thuốc này như thế nào:

Đề thuốc ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

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

Cho đến nay chưa thấy có bao cao và quá liều do griseofulvin.

Cần phải làm gì khi dùng thuốc quá liều khuyến cáo:

Gọi cho bác sỹ của bạn hoặc đến ngay cơ sở y tế gần nhất.

Những điều cần thận trọng khi dùng thuốc này:

Các tình trạng cần thận trọng:
Trước khi dùng thuốc này, bạn hãy cho bác sỹ biết nếu bạn có bất kỳ tình trạng nào dưới đây: Phụ nữ dự định có thai, đang có thai hoặc cho con bú. Nam giới dự định làm cha trong vòng 6 tháng điều trị.

Bạn có các vấn đề về gan, thận và máu.

Vi griseofulvin đôi khi gây phản ứng mẫn cảm với ánh sáng, nên trong thời gian dùng thuốc, người bệnh cần tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng.

Đang dùng penicilin.

Vi thuốc này có chứa lactose các bệnh nhân mắc các rối loạn dị truyền hiếm gặp và dùng nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Phụ nữ mang thai:
Không dùng griseofulvin cho người mang thai hoặc phụ nữ không nên có thai trong vòng 1 tháng sau khi ngưng điều trị.

Phụ nữ cho con bú:

Không có thông tin về việc griseofulvin có vào sữa mẹ hay không. Vì thế sự an toàn của trẻ bú mẹ chưa được thiết lập. Không nên dùng griseofulvin trong thời kỳ cho con bú.

Tác động của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:
Vi thuốc có thể gây nhức đầu, mệt mỏi, ngủ gà, chóng mặt, làm sút kém tính linh hoạt nên có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Khi nào cần thận trọng khi dùng thuốc này:

Đang sử dụng loại thuốc khác, bao gồm cả thuốc kê đơn và không kê đơn, thuốc từ dược liệu hoặc thực phẩm chức năng.

Dùng thuốc hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Phụ nữ dự định có thai, đang có thai hoặc cho con bú.

Nam giới dự định làm cha trong vòng 6 tháng điều trị.

Bạn có các vấn đề về gan, thận và máu.

Bạn bị lupus.

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

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

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC CHO CÁN BỘ Y TẾ

Các đặc tính dược lực học, được động học:

Các đặc tính dược lực học:

Griseofulvin là kháng sinh kim nãm thu được từ việc nuôi cấy chủng *Penicillium griseofulvum* hoặc bằng các phương pháp khác. Tác dụng kim nãm của griseofulvin trước hết là do phá vỡ cấu trúc sợi gián phân tế bào, nên làm ngưng phía giữa của phân bào, ức chế sự phát chia của tế bào nãm. Một cơ chế tác dụng khác cũng được đề cập đến là griseofulvin tạo ra DNA kìm hãm khuếch trương có khả năng sao chép. Griseofulvin động vào các tế bào liên thân keratin tạo ra một trường bất lợi cho nãm xâm nhập. Da, tóc và móng bị nhiễm bệnh sẽ được thay thế bằng các mô lành không bị nhiễm nãm.

Griseofulvin có tác dụng đối với các nhiễm nãm ngoài da khó chữa và lan rộng. Griseofulvin ức chế phát triển các nãm da *Trichophyton* (đặc biệt là *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. megninii*, *T. gallinae* và *T. schoenleinii*), *Microsporum* (*như M. audouinii*, *M. canis*, *M. gypseum*) và *Epidermophyton floccosum*. Griseofulvin (không có tác dụng trên vi khuẩn, các nãm *Candida*, *Actinomyces*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Geotrichum*, *Histoplasma*, *Nocardia*, *Saccharomyces*, *Sporotrichum* hoặc *Malassezia furfur*).

Các đặc tính dược động học:

Griseofulvin sau khi uống, hấp thu thay đổi từ 25% đến 70%. Hấp thu tăng lên đáng kể nếu uống cùng hoặc sau khi ăn thực ăn có lượng chất béo cao. Nồng độ đỉnh trong máu

đạt được trong vòng 4 giờ và duy trì khoảng 10 đến 20 giờ. Khi uống một liều duy nhất 500 mg dạng viên thế ở người lớn lúc đói, nồng độ đỉnh trung bình trong huyết thanh là 0,5 - 2 microgam/ml sau 4 giờ.

Sau khi hấp thu griseofulvin tập trung ở da, tóc, móng, gan, mô mỡ và cơ xương. Griseofulvin tích lũy vào các tế bào liên thân keratin và có ái lực cao với các mô nhiễm bệnh. Thuốc cũng liên kết chặt chẽ với lớp keratin mới làm lớp keratin này chống lại sự xâm nhập của nãm và các tế bào mới hình thành. Có thể phát hiện thấy thuốc ở nồng độ cao lớp sừng ngay sau khi uống. Nồng độ 1 microgam/g đã tìm thấy ở da trong vòng 4 giờ sau khi uống một liều nhất 500 mg uống với tình thể và sau 8 giờ là 3 microgam/g. Nếu dùng liều 500 mg và cứ cách 12 giờ uống một lần thì da có thể đạt được nồng độ 6 - 12 microgam/g trong 30 giờ; khi dùng liều này kéo dài liên tục trong vài tuần thì nồng độ duy trì được là 12 - 25 microgam/g da và nồng độ đồng thời trong huyết thanh sẽ là 1 - 2 microgam/ml. Khi ngưng thuốc, nồng độ griseofulvin ở trong da giảm nhanh hơn so với trong huyết tương. Trong vòng 2 ngày sau khi ngưng thuốc, sẽ không còn tìm thấy ở da và trong vòng 4 ngày sẽ không còn trong huyết tương.

Khoang 84% griseofulvin liên kết với protein huyết tương. Griseofulvin có nửa đời thải trừ 9 - 24 giờ. Griseofulvin chuyển hóa chủ yếu ở gan; thuốc bị oxy hóa chủ yếu bởi enzyme P₄₅₀ và liên hợp với acid glucuronic chủ yếu ở gan. Chất chuyển hóa chính 6 - demethylgriseofulvin không có tác dụng trên vi sinh vật.

Chỉ định:
Chỉ định:
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định:

Griseofulvin điều trị các bệnh nhiễm nãm ngoài da, tóc và móng không đáp ứng với điều trị tại chỗ, bao gồm nấm da toàn thân, nấm da chân, nấm da đầu, nấm râu, nấm da đầu và nấm móng do các loài *Trichophyton*, *Microsporum* hoặc *Epidermophyton* hay nấm gây ra.
Cách dùng:
Thuốc được uống 1 lần hoặc chia 2 lần/ngày, nên uống cùng hoặc sau bữa ăn.

Thời gian điều trị tùy thuộc độ dày của lớp sừng (keratin), vị trí nhiễm bệnh và đáp ứng của từng người bệnh. Cần điều trị liên tục ít nhất 2 đến 8 tuần với nhiễm nấm da và tóc, tới 6 tháng đối với nhiễm nấm móng tay và 12 tháng hoặc hơn với nhiễm nấm móng chân.
Liều dùng:
Người lớn: 1 viên - 2 viên/ngày. Trẻ em (từ 2 tuổi trở lên có cân nặng ≥ 25 kg): Uống 1 viên/ngày.

Chống chỉ định:

Người mẫn cảm với các thành phần của thuốc. Người bệnh bị rối loạn chuyển hóa porphyrin, bệnh gan nặng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE) hoặc suy tế bào gan. Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Không được dùng griseofulvin với mục đích dự phòng.

Thận trọng khi dùng thuốc:

Griseofulvin có khả năng gây độc nặng. Trị liệu với griseofulvin trong thời gian kéo dài, cần theo dõi định kỳ chức năng gan, thận và máu.

Ngưng dùng thuốc khi có hiện tượng giảm bạch cầu hạt. Một số hiếm trường hợp có thể xảy ra các tác dụng phụ nguy hiểm; thường do dùng liều cao và/hoặc điều trị kéo dài.

Vi griseofulvin đôi khi gây phản ứng mẫn cảm với ánh sáng, nên trong thời gian dùng thuốc, người bệnh cần thận trọng nãm. Phản ứng mẫn cảm với ánh sáng có thể làm nặng thêm bệnh lupus ban đỏ.

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân mắc các rối loạn chuyển hóa dị truyền hiếm gặp và dùng nạp galactose, chứng thiếu hụt lactase Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên sử dụng thuốc này.

Các khuyến cáo dùng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ mang thai:

Không dùng griseofulvin cho người mang thai hoặc phụ nữ không nên có thai trong vòng một tháng sau khi ngưng điều trị. Griseofulvin gây quái thai ở động vật và mô hôi. Hợp bào cao cho thấy thuốc này gây ra những bất thường ở thai nhi người. Vi griseofulvin có khả năng gây ra lệch bội (phân bào bất thường của các nhiễm sắc thể sau phân chia tế bào) ở tế bào động vật có vú, phôi nhiễm với hợp chất trong nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*, phụ nữ không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai hoặc sẽ mang thai trong vòng một tháng sau khi ngưng điều trị.

Thời kỳ cho con bú:

Không có thông tin về việc griseofulvin có vào sữa mẹ hay không. Vì thế sự an toàn của trẻ bú mẹ chưa được thiết lập. Không nên dùng griseofulvin trong thời kỳ cho con bú.

Tác động của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:
Vi thuốc có thể gây nhức đầu, mệt mỏi, ngủ gà, chóng mặt, làm sút kém tính linh hoạt nên có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

Rượu: Uống đồng thời với thuốc có thể làm cho tim đập nhanh, đỏ bừng và mờ mắt.

Phenobarbital: Có thể làm giảm nồng độ griseofulvin trong máu do làm giảm hấp thu griseofulvin và gây cảm ứng enzyme cytochrom P₄₅₀ ở microsom gan, do đó tốt nhất là không dùng đồng thời 2 thuốc này. Nếu trường hợp phải dùng đồng thời, thì nên chia liều griseofulvin thành 3 lần/ngày. Nên kiêng tra nồng độ griseofulvin trong máu và nếu cần phải tăng liều.

Thuốc chống đông nhóm coumarin: Tác dụng của warfarin bị giảm; có thể cần điều chỉnh liều thuốc chống đông khi điều trị đồng thời và sau khi ngưng griseofulvin. Thuốc tránh thai dạng uống: Dùng đồng thời với griseofulvin có thể làm tăng chuyển hóa estrogen trong các thuốc này dẫn đến mất kinh, tăng chảy máu giữa vòng kinh và giảm hiệu quả thuốc tránh thai.

Các thuốc khác: Dùng đồng thời griseofulvin và theophyllin làm tăng thanh thải theophyllin và rút ngắn nửa đời theophyllin. Tuy nhiên, tăng độ thanh thải này không rõ ràng ở tất cả người bệnh dùng thuốc đồng thời.

Bắt đầu điều trị griseofulvin ở người đang dùng aspirin sẽ gây giảm nồng độ salicylat trong huyết tương.

Griseofulvin và cyclosporin dùng đồng thời có thể làm giảm nồng độ cyclosporin trong máu. Griseofulvin có thể ngăn cản đáp ứng của bromocriptin.

Tác dụng không mong muốn:

Tác dụng không mong muốn thường ở mức nhẹ và thoáng qua.

Trong và sau tác dụng phụ nhẹ, tỷ lệ này có thể lên đến 15%, nhưc đầu đời khi rất nghiêm trọng và thường biến mất khi tiếp tục điều trị.

Hệ thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại biên, rối loạn thần kinh ngoại vi, rối loạn thị giác, mệt mỏi, chóng mặt và ngủ gà. Trong những trường hợp hiếm hoi khi các cá nhân bị buồn ngủ trong khi dùng griseofulvin, họ không nên lái xe hoặc vận hành máy móc. Tác động của rượu tăng lên do griseofulvin cần phải được cảnh báo cho bệnh nhân.

Triệu hồi: Biếng ăn, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, ợ nóng, đầy hơi, khát nước, tưa miệng, xuất huyết tiêu hóa.

Tác động ngoại ý liên quan đến da bao gồm phát ban, mày đay lạnh và ấm, nhay cảm với ánh sáng, ban đỏ và phát ban dạng sởi và có mụn nước.

Ở những bệnh nhân dùng griseofulvin các trường hợp protein niệu, thận hư, độc với gan và rối loạn kính nguyệt hiếm khi được báo cáo.

Đã có báo cáo về các trường hợp hoại tử da nhiễm độc ở trẻ em.

Tác dụng chống estrogen đã được nhận thấy ở trẻ em.

Tỷ lệ các phản ứng nghiêm trọng do sử dụng griseofulvin rất thấp.

Các hội chứng bệnh huyết thanh và phụ mạch nghiêm trọng ít khi xảy ra trong lúc điều trị với griseofulvin.

Hiếm gặp các báo cáo về tình trạng nặng thêm của bệnh lupus ban đỏ hệ thống, sự xuất hiện của hội chứng ngưng lupus, hoặc làm trầm trọng thêm lupus hiện có ở các bệnh nhân đang dùng griseofulvin.

Sự gia tăng vữa phải nhưng không đều của protoporphyrin trong phân đã được ghi nhận khi dùng thuốc trong một thời gian dài.

Mặc dù nguồn gốc của griseofulvin là *Penicillium*, sự nhạy cảm chéo của bệnh nhân đối với penicilin vẫn chưa được nhận thấy.

Hàm da ở *Candida* có thể làm phức tạp liệu pháp griseofulvin.

Hướng dẫn cách xử trí ADR:

Phản ứng chung và độc:

Nhưng đầu rối loạn hệ tuần hoàn trung ương và rối loạn tiêu hóa có thể khá nặng phải ngưng dùng thuốc.

Phơi nắng (ngay cả trong một thời gian ngắn) có thể gây phát ban, ngứa, làm đỏ hoặc biến màu da hoặc bóng nắng nặng. Người bệnh cần phải tránh ánh sáng mặt trời chiếu trực tiếp, mặc quần áo bảo vệ, kể cả đội mũ và đeo kính râm, bôi kem chống nắng.

Phản ứng mẫn cảm:

Các phản ứng này phần lớn dưới dạng ban đỏ da, nhưng ít khi nặng và ít gặp. Phải chú ý bất cứ biến chứng nào đe dọa tính mạng như phản ứng quá mẫn cảm (phù mạch, bệnh huyết thanh, phản vệ) hoặc phản ứng độc nặng ở gan. Người bệnh có phản ứng quá mẫn nặng hoặc liên tục trong nặng ở gan, thận, tạo máu phải nhập viện và nếu cần, phải theo dõi ở một cơ sở chăm sóc tích cực kèm giám sát cẩn thận hô hấp và tim mạch.

Ngưng sử dụng thuốc và thông báo cho bác sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu.

Rửa dạ dày kèm bảo vệ đường hô hấp có thể có ích. Không có bằng chứng ủng hộ dùng than hoạt, thuốc tẩy hoặc loại trừ thuốc bằng phương pháp ngoài cơ thể.

Điều trị triệu chứng và hỗ trợ.



AGIMEXPHARM

GMP-WHO

Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm

27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP Long Xuyên, An Giang

Số đăng ký: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm

Đường Vũ Trọng Phụng, Khóm Thành An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang

ĐT: 0296.3857300 Fax: 0296.3857301

Ngày xem xét sửa đổi, cập nhật lại nội dung hướng dẫn sử dụng thuốc: 22/02/2018

W35001202

PATIENT INFORMATION LEAFLET

Rx

GIFULDIN® 500

Prescription drug

Keep out of reach of children

Inform your doctor or pharmacist about adverse reactions encountered while using the drug

Do not use this medicine after the expiration date printed on the label

Composition: Each tablet contains:

Griseofulvin	500 mg
Excipients q.s.	1 tablet
(Wheat starch, Lactose monohydrate, Povidone K30, Sodium starch glycolate, Talc, Magnesium stearate).	

Description of product: White, round (13 mm in diameter) tablets, plain on both sides.

Packaging: Cardboard box containing 2 blisters of 10 tablets.

What is this medicine used for:

Gifuldin is indicated for the treatment of dermatophyte infections of the skin, hair, or nails which do not respond to topical treatment includinginea corporis, linea pedis, linea cruris, linea barbae, linea capitis, linea unguium caused by susceptible strains of *Trichophyton sp.*, *Microsporium sp.*, or *Epidermophyton sp.*

How to take this medicine and how much to take?

Administration: Griseofulvin should be taken 1 or 2 times a day, with or after meals. The duration of treatment depends on the thickness of keratin layer at the site of infection and the response of each patient. Therapy should be continued until the infecting organism is completely eradicated as indicated by appropriate clinical or laboratory examination. Treatment periods are at least 2 to 8 weeks for infections of the hair and skin, up to 6 months for infections of the fingernails, and 12 months or more for infections of the toenails.

Dosage: Adults: The usual dose of griseofulvin has been 0.5 g (1 tablet) to 1 g (2 tablets) daily in single dose or divided doses. Children (over 2 years of age and over 25 kg in weight): Usual dose is 1 tablet per day.

When should you not take this medicine?

Hypersensitivity to griseofulvin or any of excipients of the drug. Patients with porphyria, severe liver disease, systemic lupus erythematosus (SLE) or hepatocellular insufficiency.

Pregnant women and breastfeeding mothers.

Griseofulvin tablets should not be used prophylactically.

Undesirable effects (ADR):

Like all medicines, Griseofulvin may cause side effects, although not everybody gets them. **Nervous system:** Peripheral neuritis, peripheral nerve disorders, visual disturbance, lethargy, mental disorders, impairment of performance of routine activities, fatigue, dizziness and drowsiness. In rare cases individual patient experiences drowsiness while taking griseofulvin, they should not drive or operate machinery. Griseofulvin may increase the effects of alcohol, patients should be alerted to this interaction.

Gastrointestinal: Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, heartburn, flatulence, thirst, oral thrush, gastrointestinal bleeding.

Hematological: Effects include leucopenia and neutropenia; usually disappearing during continued treatment.

Adverse effects on the kidneys include albuminuria without evidence of renal failure.

Skin reactions include hives, cold and warm urticaria, photosensitivity, measles-like

erythema and blisters.

If you experience any side effects including those not listed above, please tell your doctor immediately. (You may refer to "Undesirable effects" section in "Medication guide for healthcare professionals").

What other medicine or food should be avoided whilst taking this medicine?

Before taking this medicine, tell your doctor all the other medicines you are taking, including prescription and non-prescription drugs, herbal medicines or functional foods, especially the following:

Alcohol: Concomitant use of griseofulvin with alcohol may cause fast heartbeat, flushing, increased sweating.

Phenobarbital: Phenobarbital may decrease blood concentrations of griseofulvin

Drugs that induce metabolizing enzymes: Blood concentration of griseofulvin is decreased. Coumarin anticoagulants: The efficacy of warfarin is reduced; if coadministration of griseofulvin and oral anticoagulant is required, the doctor will adjust the dose of anticoagulant during and after Griseofulvin therapy.

Oral contraceptives: Griseofulvin may enhance the metabolism of estrogen component of oral contraceptives, resulting in amenorrhea, increase in intermenstrual bleeding and decreased efficacy of birth control pills.

Interactions of other drugs with griseofulvin: Concurrent use of griseofulvin and theophylline increases theophylline clearance and shortens half life of theophylline. However, this increase in clearance is not apparent in all patients who take these drugs concurrently. Initiating the treatment with griseofulvin in patients receiving aspirin may result in decreased salicylate serum concentrations.

Concomitant use of griseofulvin and cyclosporine may reduce serum cyclosporine levels.

Griseofulvin can block the response to bromocriptine.

What should you do if you miss a dose?

Take the missed dose as soon as you remember. However, if it is almost time for the next dose, skip the missed dose and continue your regular dosing schedule. Do not take a double dose to make up for a missed one.

How should you keep this medicine?

Keep it below 30°C, protect from light and humidity.

Signs & Symptoms of over dosage:

There have been no reports of griseofulvin overdose.

What to do when you have taken more than the recommended dosage?

Call your doctor or go to the nearest healthcare center.

Care that should be taken when taking this medicine:

Conditions where caution should be taken:

Before taking this medicine, tell your doctor if you have any of the followings:

You plan to become pregnant, are pregnant or breastfeeding.

You are planning to father children within 6 months of treatment with these tablets.

You have liver, kidney and blood problems.

Since a photosensitivity reaction is occasionally associated with griseofulvin therapy, you should avoid exposure to direct sunlight.

You are using penicillin.

This drug contains lactose. If you have rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption you should not take this drug.

Recommendation for pregnant women and breastfeeding mothers:

Griseofulvin should not be used during pregnancy. Women should avoid getting pregnant for at least a month after the treatment has finished.

Breastfeeding:

It is not known whether griseofulvin is excreted into human milk. Therefore, the safety of breastfed infants has not been established. Griseofulvin should not be used during breastfeeding.

Effects on driving and operating machinery:

Griseofulvin can cause headache, fatigue, drowsiness, and impaired coordination, which influence the ability to drive and use machines. If affected, you should not perform activities that require alertness.

When should you consult your doctor?

You are taking other drugs, including prescription and non-prescription drugs, herbal medicines or functional foods.

You are allergic to griseofulvin or to any of the other ingredients of this drug.

If you plan to become pregnant, are pregnant or breastfeeding.

You are planning to father children within 6 months of treatment with these tablets.

You have liver, kidney and blood problems.

You have lupus erythematosus.

For more information, please consult your doctor or pharmacist.

Shelf life: 36 months from the date of manufacture.

MEDICATION GUIDE FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS

Pharmacological properties:

Pharmacodynamic properties: Griseofulvin is a fungistatic antibiotic obtained from culture of *Penicillium griseofulvum* or by other methods. The fungistatic action of griseofulvin is primarily due to disruption of mitotic spindle structure of the fungal cell, which causes an arrest of metaphase of cell division, inhibiting the division of fungal cells. It has also been proposed that griseofulvin causes the production of defective DNA, which is then unable to replicate. Griseofulvin is deposited in the keratin precursor cells and has a greater affinity for diseased tissue. The drug is tightly bound to the new keratin which becomes highly resistant to fungal invasions. Infected skin, hair and nails will be replaced by noninfected tissues. Griseofulvin is effective against skin infections that are widespread and difficult to treat. Griseofulvin inhibits the development of

dermatophytes caused by *Trichophyton* species (especially *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. megninii*, *T. gallinae* and *T. schoenleinii*), *Microsporium* (*M. audouinii*, *M. canis*, *M. gypseum*) and *Epidermophyton floccosum*. Griseofulvin has no activity against bacteria, *Candida*, *Actinomyces*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Geotrichum*, *Histoplasma*, *Nocardia*, *Saccharomyces*, *Sporothrix* or *Malassezia furfur*.

Pharmacokinetic properties:

After oral administration, absorption of griseofulvin varies from 25% to 70%. The absorption increases significantly if griseofulvin is taken with or after high-fat meals. Peak plasma levels are achieved within 4 hours and are maintained for some 10 to 20 hours.

After administering a single 500 mg dose of griseofulvin microsize to fasting adults, average peak plasma concentration ranges between 0.3 to 2 mcg/mL at about 4 hours.

Following oral absorption, griseofulvin is concentrated in the skin, hair, nails, liver, adipose tissue and skeletal muscle. Griseofulvin is tightly bound to keratin precursor cells and has a high affinity for diseased tissue. Griseofulvin is slightly into newly formed keratin, which becomes highly resistant to fungal invasion. The drug can be detected in the outer layers of the stratum corneum soon after ingestion. Following oral administration of a single dose of 500 mg griseofulvin microsize, griseofulvin levels found in the skin within 4 hours and 8 hours were 1 mcg/g and 3 mcg/g, respectively. If a 500 mg griseofulvin dose was taken at 12-hourly intervals, a range of 6 - 12 mcg/g was found in the skin within 30 hours. If this dose was repeated and continued for several weeks, the steady level ranged between 12 - 25 mcg/g and concurrent level in the serum was 1 - 2 mcg/ml. When the drug is discontinued, griseofulvin concentrations in the skin decline more rapidly than those in plasma. 2 days and 4 days after griseofulvin discontinuation, griseofulvin will no longer be found in the skin and in plasma, respectively.

About 84% of griseofulvin is bound to plasma proteins.

Griseofulvin has an elimination half life of 9 to 24 hours. Griseofulvin undergoes hepatic metabolism, mainly through oxidative demethylation by P₄₅₀ enzyme and conjugation with glucuronic acid. Major metabolite 6-demethyl griseofulvin has no effect on microorganisms.

Indications, dosage, administration and contraindications:

Indications:

Griseofulvin is indicated for the treatment of dermatophyte infections of the skin, hair, or nails which do not respond to topical treatment including linea corporis, linea pedis, linea cruris, linea barbae, linea capitis, linea unguium caused by susceptible strains of *Trichophyton sp.*, *Microsporium sp.*, or *Epidermophyton sp.*

Administration:

Griseofulvin should be given with or after meals.

The duration of treatment depends on the thickness of keratin layer at the site of infection and the response of each patient. Therapy should be continued until the infecting organism is completely eradicated as indicated by appropriate clinical or laboratory examination.

Treatment periods are at least 2 to 8 weeks for infections of the hair and skin, up to 6 months

for infections of the fingernails, and 12 months or more for infections of the toenails.

Dosage:

Adults: The usual dose of griseofulvin has been 0.5 g (1 tablet) to 1 g (2 tablets) daily in single dose or divided doses.

Children (over 2 years of age and over 25 kg in weight): Usual dose is 1 tablet per day.

Contraindications:

Hypersensitivity to griseofulvin or any of excipients of the drug.

Patients with porphyria, severe liver disease, systemic lupus erythematosus (SLE) or hepatocellular insufficiency.

Pregnant women and breastfeeding mothers.

Griseofulvin tablets should not be used prophylactically.

Conditions where caution should be taken:

Griseofulvin may cause severe toxicity. When the treatment with griseofulvin is prolonged hepatic, renal and hematopoietic function should be periodically monitored.

If agranulocytosis is observed, discontinue griseofulvin therapy. In rare cases, serious side effects may occur, usually due to high doses and/or prolonged treatment.

Since a photosensitivity reaction is occasionally associated with griseofulvin therapy, patients should be warned to avoid exposure to sunlight. Photosensitivity reaction may aggravate lupus erythematosus.

Since Griseofulvin is derived from species of penicillin, the possibility of cross sensitivity with penicillin exists.

This medicine contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Recommendation for pregnant women and breastfeeding mothers:

Pregnancy:

Griseofulvin is contraindicated in pregnancy. Women should not become pregnant within 1 month after stopping the treatment. Griseofulvin has been shown to be teratogenic in pregnant animals and there are case reports of human fetal abnormalities associated with griseofulvin. Since *in vitro* and *in vivo* studies have demonstrated that griseofulvin can induce aneuploidy (abnormal chromosome segregation at meiosis) in mammal animals exposed to griseofulvin, Griseofulvin should not be used during pregnancy. In addition, women should avoid getting pregnant for at least a month after the treatment has finished.

Breastfeeding:

It is not known whether griseofulvin is excreted into human milk. Therefore, the safety of breastfed infants has not been established. Griseofulvin should not be used during breastfeeding.

Effects on driving and operating machinery:

Griseofulvin can cause headaches, fatigue, drowsiness, dizziness, and impaired coordination, which influence the ability to drive and use machines. If affected, patients should not perform activities that require alertness.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:

Alcohol: Concomitant use of griseofulvin with alcohol may cause fast heartbeat, flushing, increased sweating.

Phenobarbital: Phenobarbital may decrease blood concentrations of griseofulvin by reducing the absorption of griseofulvin and inducing hepatic microsomal cytochrome P₄₅₀, so it is best not to take these two drugs simultaneously. If concomitant use is required, the total daily dose may be divided in three doses. Monitor serum levels of griseofulvin and the dose is increased if it is required.

Drugs that induce metabolizing enzymes: Blood concentration of griseofulvin is decreased. Coumarin anticoagulants: The efficacy of warfarin is reduced; patients receiving these drugs concomitantly may require dosage adjustment of the anticoagulant during and after Griseofulvin therapy.

Oral contraceptives: Griseofulvin may enhance the metabolism of estrogen component of oral contraceptives, resulting in amenorrhea, increase in intermenstrual bleeding and reducing the effectiveness of contraception.

Interactions of other drugs with griseofulvin: Concurrent use of griseofulvin and theophylline increases theophylline clearance and shortens half life of theophylline. However, this increase in clearance is not apparent in all patients who take these drugs concurrently. Initiating the treatment with griseofulvin in patients receiving aspirin may result in decreased salicylate serum concentrations.

Concomitant use of griseofulvin and cyclosporine may reduce serum cyclosporine levels. Griseofulvin can block the response to bromocriptine.

Undesirable effects:

Undesirable effects are usually mild and transient.

Among mild side effects, which may be up to 15%, headache sometimes becoming severe, is the most common effect and usually disappear during continued treatment.

Nervous system: Peripheral neuritis, peripheral nerve disorders, visual disturbance, lethargy, mental disorders, impairment of performance of routine activities, fatigue, dizziness and drowsiness. In rare cases individual patient experiences drowsiness while taking griseofulvin, they should not drive or operate machinery. Griseofulvin may increase the effects of alcohol, patients should be alerted to this interaction.

Gastrointestinal: Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, heartburn, flatulence, thirst, oral thrush, gastrointestinal bleeding.

Hematological effects include leucopenia and neutropenia; usually disappearing during continued treatment. Blood tests should be performed at the end of a week during the first month of therapy or longer. Administration of the drug should be stopped if granulocytopenia occurs.

Adverse effects on the kidneys include albuminuria without evidence of renal failure.

Skin reactions include hives, cold and warm urticaria, photosensitivity, measles-like

erythema and blisters.

In patients receiving griseofulvin, proteinuria, renal impairment, hepatotoxicity and menstrual irregularities have been reported rarely.

There have been reports of toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme. Estrogen-like effects in children have been observed.

Frequency of serious reactions caused by griseofulvin is very low.

Serum sickness-like reactions and angioedema rarely occur during treatment with griseofulvin.

Exacerbated systemic lupus erythematosus, lupus-like syndromes or exacerbation of existing lupus erythematosus have been reported in patients receiving griseofulvin.

Moderate though inconsistent increases of fecal protoporphyrin were observed in patients receiving griseofulvin for a long term.

Although griseofulvin is derived from species of *Penicillium*, cross-sensitivity is possible; however, patients with known sensitivity to penicillin have been treated without adverse effects.

Diaper rash caused by *Candida* may complicate griseofulvin therapy.

Guidelines for ADR management:

General and toxic reactions: Headache, central nervous system disorders and gastrointestinal disorders may become severe, then griseofulvin must be discontinued.

Exposure to sunlight, even for brief periods of time, may cause a skin rash, itching, redness or other discoloration of the skin, or severe sunburn. Patients should avoid direct sunlight, wear protective clothing, including hats and sunglasses, and apply a sun block product.

Hypersensitivity reactions:

These reactions are mostly in the form of skin rashes but are seldom severe and rarely seen. Attention should be paid to any life-threatening hypersensitivity reactions (angioedema, serum sickness, anaphylaxis) or severe hepatotoxicity. Patients with severe hypersensitivity reactions or hepatic, renal, hematopoietic injury must be hospitalized and, if required, must be monitored in an intensive care unit accompanied by careful monitoring of the patient's respiratory and cardiovascular status.

Stop using the drug and inform the doctor about adverse effects encountered during the treatment with griseofulvin.

Overdose and management:

There is no specific antidote.

Gastric lavage associated with respiratory protection may be helpful. There is no evidence to support the use of activated charcoal, laxatives or drug removal by extracorporeal method.

Treatment should be symptomatic and supportive.



GMP-WHO

Agimexpharm Pharmaceutical Joint Stock Company
27 Nguyen Thai Hoc Street, My Binh Ward, Long Xuyen City, An Giang Province, Vietnam
Manufactured by: Branch of Agimexpharm Pharmaceutical JSC. - Agimexpharm Pharmaceutical Factory
Yu Trong Hung Street, Thanh An Hamlet, My Thoi Ward, Long Xuyen City, An Giang Province, Vietnam
Telephone: (+84) 2963 657300 Fax: (+84) 2963 657300

Date of revision, update of the text: 22/02/2018

W35001202