

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x



VINFEND INJ

Voriconazol 200 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức của thuốc:

Mỗi lọ thuốc tiêm đông khô chứa:

Thành phần dược chất: Voriconazol 200 mg

Thành phần tá dược:

Hydroxypropyl Betadex, Dung dịch acid hydroclorid 0,1 N vừa đủ 1 lọ

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Thuốc tiêm đông khô

Mô tả dạng bào chế:

Bột đông khô màu trắng đến trắng ngà, đóng trong lọ thủy tinh đầy kín bằng nút cao su và có nắp nhôm bên ngoài

pH: 4,0-7,0

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ thuốc tiêm đông khô

4. Chỉ định:

Vinfend Inj là thuốc kháng nấm phổ rộng nhóm triazol, và được chỉ định ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên trong các trường hợp sau:

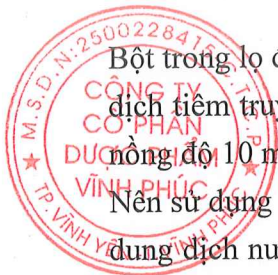
- Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.
- Điều trị nhiễm nấm *Candida* huyết ở những bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính.
- Điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn nghiêm trọng đã kháng lại fluconazol (bao gồm *C. krusei*).
- Điều trị nhiễm nấm nghiêm trọng gây ra bởi *Scedosporium* spp. và *Fusarium* spp.
- Vinfend Inj nên được ưu tiên sử dụng cho những bệnh nhân nhiễm nấm với tình trạng tiến triển, có thể đe dọa tính mạng.
- Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân ghép tế bào gốc có nguy cơ cao.

5. Liều dùng - cách dùng:

Cách dùng:

- Vinfend Inj yêu cầu hoàn nguyên và pha loãng trước khi dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch. Không dùng để tiêm bolus
- Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Hoàn nguyên thuốc:



Bột trong lọ được hoàn nguyên với 19 ml dung dịch nước để pha thuốc tiêm hoặc 19 ml dung dịch tiêm truyền natri clorid 9 mg/ml (0,9%) để thu được 20 ml dung dịch có thể trích ra có nồng độ 10 mg/ml voriconazol.

Nên sử dụng xi lanh 20 ml tiêu chuẩn (không tự động) để đảm bảo lượng chính xác (19,0 ml) dung dịch nước để pha thuốc tiêm hoặc dung dịch tiêm truyền natri clorid (9 mg/ml [0,9%]) được phân phối vào lọ bột. Vinfend Inj chỉ được sử dụng đơn liều và nên bỏ đi khi không sử dụng đến. Chỉ sử dụng các dung dịch trong suốt không có các hạt tiểu phân.

Để sử dụng, thể tích yêu cầu của dung dịch đã hoàn nguyên được thêm một dung dịch tiêm truyền thích hợp đã được khuyến nghị vào (chi tiết trong bảng bên dưới) để thu được dung dịch voriconazol cuối cùng có nồng độ 0,5 - 5 mg/ml.

Dung dịch hoàn nguyên có thể được pha loãng với:

- Dung dịch tiêm truyền NaCl 0,9%
- Dung dịch tiêm truyền Ringer Lactat
- Dung dịch tiêm truyền Glucose 5%

Khả năng tương thích của voriconazol với các chất pha loãng khác với mô tả ở trên hoặc trong mục **Tương kỵ** là không xác định.

Thể tích yêu cầu pha loãng của Vinfend Inj sau hoàn nguyên (nồng độ 10 mg/ml)

Cân nặng (kg)	Thể tích yêu cầu pha loãng của Vinfend Inj sau hoàn nguyên (nồng độ 10 mg/ml) khi dùng :				
	Liều 3 mg/kg (số lọ)	Liều 4 mg/kg (số lọ)	Liều 6 mg/kg (số lọ)	Liều 8 mg/kg (số lọ)	Liều 9 mg/kg (số lọ)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-



Sản phẩm sau khi hoàn nguyên được pha loãng phải sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay, điều kiện bảo quản và hạn dùng được mô tả ở phần “Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc”.

Liều dùng:

Các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magie máu và hạ calci máu nên được theo dõi và điều trị nếu cần trước khi bắt đầu và trong khi điều trị bằng Vinfend Inj.

Khuyến nghị dùng Vinfend Inj ở tốc độ tối đa 3 mg/kg/giờ trong 1 đến 3 giờ

Người lớn

- Liều pháp phải được bắt đầu với chế độ liều nạp được chỉ định của voriconazol đường tĩnh mạch hoặc đường uống để đạt được nồng độ trong huyết tương vào ngày 1 gần với trạng thái ổn định. Trên cơ sở sinh khả dụng đường uống cao (96%), việc chuyển đổi giữa đường tĩnh mạch và đường uống là phù hợp khi có chỉ định lâm sàng.

- Thông tin chi tiết về các liều lượng khuyến nghị được cung cấp trong bảng sau:

	Đường tĩnh mạch	Đường uống	
		Bệnh nhân ≥ 15 tuổi và có cân nặng ≥ 40 kg	Bệnh nhân ≥ 15 tuổi và có cân nặng < 40 kg
Chế độ liều nạp (24 giờ đầu tiên)	6 mg/kg mỗi 12 giờ	400 mg mỗi 12 giờ	200 mg mỗi 12 giờ
Liều duy trì (sau 24 giờ đầu tiên)	4 mg/kg x 2 lần/ngày	200 mg x 2 lần/ngày	100 mg x 2 lần/ngày

Thời gian điều trị:

- Thời gian điều trị nên càng ngắn càng tốt tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và bệnh lý của bệnh nhân. Sử dụng lâu dài voriconazol hơn 180 ngày (6 tháng) cần đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích - nguy cơ.

Điều chỉnh liều (Người lớn)

- Nếu bệnh nhân không thể dung nạp khi điều trị bằng đường tĩnh mạch ở mức liều 4 mg/kg x 2 lần/ngày, nên giảm liều xuống 3 mg/kg x 2 lần/ngày.

- Nếu đáp ứng của bệnh nhân với điều trị không đầy đủ, có thể tăng liều duy trì lên 300 mg x 2 lần/ngày bằng đường uống. Đối với bệnh nhân dưới 40 kg, liều uống có thể tăng lên 150 mg x 2 lần/ngày.

- Nếu bệnh nhân không thể dung nạp được điều trị ở liều cao hơn, giảm liều uống 50 mg theo từng bước xuống liều duy trì 200 mg x 2 lần/ngày (hoặc 100 mg x 2 lần/ngày cho bệnh nhân dưới 40 kg).

Trường hợp dùng dự phòng, tham khảo khuyến cáo bên dưới:

Trẻ em (2 đến <12 tuổi) và thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thể thấp (12 - 14 tuổi và < 50 kg)

- Voriconazol dùng cho thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thể thấp nên được dùng như trẻ em, do thanh thiếu niên có thể chuyển hóa voriconazol tương tự như trẻ em hơn là so với người lớn.

- Chế độ dùng thuốc được đề nghị như sau:



	Đường tĩnh mạch	Đường uống
Chế độ liều nạp (24 giờ đầu tiên)	9 mg/kg mỗi 12 giờ	Không khuyến cáo dùng
Liều duy trì (sau 24 giờ đầu tiên)	8 mg/kg x 2 lần/ngày	9 mg/kg x 2 lần/ngày (liều tối đa 350 mg x 2 lần/ngày)

Ghi chú: Dựa trên phân tích dược động học quần thể ở 112 trẻ em bị suy giảm miễn dịch từ 2 đến < 12 tuổi và 26 thanh thiếu niên bị suy giảm miễn dịch từ 12 đến < 17 tuổi.

- Nên bắt đầu điều trị bằng đường tĩnh mạch, điều trị đường uống chỉ nên được xem xét sau khi có sự cải thiện lâm sàng đáng kể. Cần lưu ý liều tiêm truyền tĩnh mạch 8 mg/kg cho mức tiếp xúc với voriconazol cao hơn khoảng 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

Thanh thiếu niên (12 - 14 tuổi và ≥ 50 kg; 15 - 17 tuổi bất kể trọng lượng nào)

Voriconazol nên được chỉ định liều như bệnh nhân người lớn.

Điều chỉnh liều (Trẻ em [2 đến <12 tuổi] và thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thể thấp [12 - 14 tuổi và < 50 kg])

- Nếu đáp ứng của bệnh nhân với điều trị không đầy đủ, có thể tăng liều tiêm truyền tĩnh mạch 1 mg/kg theo từng bước. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp điều trị, giảm liều tiêm truyền tĩnh mạch 1 mg/kg theo từng bước.

- Việc sử dụng cho trẻ em từ 2 đến < 12 tuổi bị suy gan hoặc suy thận chưa được nghiên cứu.

Dự phòng ở người lớn và trẻ em

- Dự phòng nên được bắt đầu vào ngày cấy ghép và có thể được dùng duy trì đến 100 ngày. Thời gian dự phòng nên ngắn nhất có thể tùy thuộc vào nguy cơ phát triển nhiễm nấm xâm lấn (IFI) khi được xác định bởi giảm bạch cầu trung tính hoặc ức chế miễn dịch. Có thể duy trì đến 180 ngày sau khi cấy ghép trong trường hợp vẫn tiếp tục ức chế miễn dịch hoặc bệnh ghép chống chủ (Graft versus host disease - GvHD).

Liều dùng

Liều khuyến cáo trong điều trị dự phòng giống với liều điều trị ở các nhóm tuổi tương ứng. Vui lòng tham khảo các bảng điều trị ở trên.

Thời gian dự phòng

- Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng voriconazol trong thời gian dài hơn 180 ngày chưa được nghiên cứu đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng.

- Sử dụng voriconazol trong điều trị dự phòng dài hơn 180 ngày (6 tháng) cần đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích - nguy cơ.

Các hướng dẫn sau áp dụng cho cả Điều trị và Dự phòng

Điều chỉnh liều:

Đối với dùng dự phòng, việc điều chỉnh liều lượng không được khuyến cáo trong trường hợp thiếu hiệu quả hoặc tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị. Trong trường hợp xảy ra các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị, phải cân nhắc ngừng sử dụng voriconazol và sử dụng các thuốc chống nấm thay thế.

Điều chỉnh liều khi phối hợp đồng thời các thuốc khác:

- Rifabutin hoặc phenytoin có thể được dùng đồng thời với voriconazole nếu liều duy trì của voriconazol tăng lên 5 mg/kg khi tiêm truyền tĩnh mạch 2 lần/ ngày.



- Efavirenz có thể được dùng đồng thời với voriconazol nếu liều duy trì của voriconazol tăng lên 400 mg sau mỗi 12 giờ và liều efavirenz giảm 50%, tức là 300 mg 1 lần/ngày. Khi ngừng điều trị bằng voriconazol, nên quay lại dùng lại liều chỉ định ban đầu của efavirenz.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi:

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

- Ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận vừa đến nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút), xảy ra sự tích lũy tá dược Hydroxypropyl Betadex. Voriconazol đường uống nên được dùng cho những bệnh nhân này, trừ khi đánh giá lợi ích nguy cơ trên bệnh nhân cho thấy nên dùng voriconazol đường tĩnh mạch. Nồng độ creatinine huyết thanh nên được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân này và nếu nồng độ creatinin tăng lên, nên cân nhắc chuyển sang dùng voriconazol đường uống.
- Voriconazol được thẩm phân máu với độ thanh thải là 121 ml/phút. Một phiên thẩm phân máu kéo dài 4 giờ không loại bỏ đủ lượng voriconazol để đảm bảo điều chỉnh liều.
- Tá dược Hydroxypropyl Betadex được thẩm phân máu với độ thanh thải $37,5 \pm 24$ ml/phút.

Bệnh nhân suy gan:

- Nên sử dụng liều nạp ban đầu theo khuyến cáo chung nhưng giảm một nửa liều duy trì ở bệnh nhân mắc xơ gan nhẹ đến vừa (Child-Pugh A và B).
- Voriconazol chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị xơ gan mạn tính nặng (Child-Pugh C).
- Có dữ liệu hạn chế về sự an toàn của voriconazol ở những bệnh nhân có xét nghiệm chức năng gan bất thường (aspartat transaminase [AST], alanin transaminase [ALT], phosphatase kiềm [ALP] hoặc bilirubin toàn phần > 5 lần giới hạn trên so với mức bình thường).
- Voriconazol có liên quan đến sự gia tăng kết quả của các xét nghiệm chức năng gan và các dấu hiệu lâm sàng của tổn thương gan, như vàng da, và chỉ được sử dụng ở những bệnh nhân bị suy gan nặng nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn. Bệnh nhân suy gan nặng phải được theo dõi cẩn thận về độc tính của thuốc.

Trẻ em:

Tính an toàn và hiệu quả của voriconazol ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được thiết lập.

6. Chống chỉ định:

- Mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.
- Dùng đồng thời với cơ chất của CYP3A4, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimizid, quinidin hoặc ivabradin vì nồng độ trong huyết tương của những thuốc này tăng lên có thể dẫn đến kéo dài khoảng QTc và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.
- Dùng đồng thời với rifampicin, carbamazepin, phenobarbital và St John's Wort vì những thuốc này có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương.
- Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazol liều tiêu chuẩn với efavirenz liều 400 mg 1 lần/ngày hoặc cao hơn, vì efavirenz làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương ở người khỏe mạnh ở những mức liều này. Voriconazol cũng làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của efavirenz.



- Dùng đồng thời với ritonavir liều cao (400 mg trở lên 2 lần/ngày) vì ritonavir làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương ở người khỏe mạnh ở mức liều này.
- Dùng đồng thời với ergot alkaloids (ergotamin, dihydroergotamin), là cơ chất của CYP3A4, do nồng độ trong huyết tương của các thuốc này tăng lên có thể dẫn đến hội chứng ergotism.
- Không dùng đồng thời với sirolimus vì voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ sirolimus huyết tương.
- Dùng đồng thời voriconazol với naloxegol, một cơ chất của CYP3A4, vì nồng độ naloxegol trong huyết tương tăng có thể gây tăng triệu chứng của hội chứng cai nghiện opioid.
- Dùng đồng thời voriconazol với tolvaptan do các chất ức chế CYP3A4 mạnh như voriconazol làm tăng đáng kể nồng độ tolvaptan trong huyết tương.
- Dùng đồng thời voriconazol với lurasidon vì sự gia tăng đáng kể nồng độ lurasidon có khả năng gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng.
- Dùng đồng thời với venetoclax khi bắt đầu điều trị và trong giai đoạn dò liều venetoclax vì voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ venetoclax trong huyết tương và tăng nguy cơ mắc hội chứng ly giải khối u.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Quá mẫn cảm:

Cần thận trọng khi kê đơn voriconazol cho bệnh nhân quá mẫn cảm với các thuốc nhóm azol khác.

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị với dạng thuốc tiêm truyền tĩnh mạch không được dài hơn 6 tháng

Tìm mạch:

- Voriconazol có liên quan đến kéo dài khoảng QTc. Đã có những trường hợp xoắn đỉnh hiếm gặp ở những bệnh nhân dùng voriconazol mà có các yếu tố nguy cơ, chẳng hạn như tiền sử hóa trị liệu gây độc cho tim, bệnh cơ tim, hạ kali máu và các thuốc dùng đồng thời có thể nguy cơ gây xoắn đỉnh. Voriconazol nên được dùng thận trọng cho những bệnh nhân có khả năng bị rối loạn nhịp tim, chẳng hạn như:

+ Kéo dài QTc bẩm sinh hoặc mắc phải.

+ Bệnh cơ tim, đặc biệt khi có suy tim.

+ Nhịp xoang chậm.

+ Đang có triệu chứng rối loạn nhịp tim.

+ Thuốc dùng đồng thời được biết là kéo dài khoảng QTc. Các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magie máu và hạ calci máu nên được theo dõi và điều chỉnh, nếu cần, trước khi bắt đầu và trong khi điều trị bằng voriconazol. Một nghiên cứu đã được tiến hành ở những người tình nguyện khỏe mạnh để kiểm tra ảnh hưởng đến khoảng QTc khi dùng liều đơn voriconazol lên đến 4 lần liều thông thường hàng ngày. Không đối tượng nào trải qua khoảng thời gian vượt quá ngưỡng có khả năng liên quan đến lâm sàng là 500 mili giây.

Phản ứng liên quan đến truyền dịch

Các phản ứng liên quan đến truyền dịch, chủ yếu là đỏ bừng và buồn nôn, đã được quan sát khi sử dụng dạng thuốc tiêm truyền tĩnh mạch của voriconazol. Phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng, nên cân nhắc ngừng điều trị.



Nhiễm độc gan:

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có trường hợp phản ứng gan nghiêm trọng khi điều trị bằng voriconazol (bao gồm viêm gan lâm sàng, ứ mật và suy gan tối cấp, bao gồm cả tử vong).

Các trường hợp phản ứng gan đã được ghi nhận xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân mắc các bệnh nền nghiêm trọng (chủ yếu là bệnh ác tính về huyết học). Các phản ứng thoáng qua ở gan, bao gồm viêm gan và vàng da, đã xảy ra ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ nào khác có thể xác định được. Rối loạn chức năng gan thường hồi phục khi ngừng điều trị.

Theo dõi chức năng gan:

- Bệnh nhân dùng voriconazol phải được theo dõi cẩn thận về độc tính trên gan. Giám sát lâm sàng nên bao gồm đánh giá chức năng gan qua các xét nghiệm (cụ thể là AST và ALT) khi bắt đầu điều trị và ít nhất là hàng tuần trong tháng điều trị đầu tiên. Thời gian điều trị nên càng ngắn càng tốt. Tuy nhiên, nếu việc điều trị được tiếp tục dựa trên đánh giá lợi ích-nguy cơ, tần suất theo dõi có thể giảm xuống hàng tháng nếu không có thay đổi trong xét nghiệm chức năng gan.

- Nếu các xét nghiệm chức năng gan tăng cao rõ rệt, nên ngừng sử dụng voriconazol, trừ khi có sự đánh giá y tế về lợi ích-nguy cơ của việc điều trị cho bệnh nhân chứng minh cho việc tiếp tục sử dụng.

- Theo dõi chức năng gan nên được thực hiện ở cả trẻ em và người lớn.

Phản ứng có hại nghiêm trọng về da:

+ Nhiễm độc ánh sáng:

Voriconazol có liên quan đến nhiễm độc ánh sáng bao gồm các phản ứng như tàn nhang, đồi mồi, dày sừng quang hóa và pseudoporphyria. Có nguy cơ tăng phản ứng/độc tính với da khi sử dụng đồng thời các tác nhân gây nhạy cảm với ánh sáng (ví dụ, methotrexat, ...). Tất cả bệnh nhân, kể cả trẻ em, nên tránh tiếp xúc với ánh nắng trực tiếp trong quá trình điều trị bằng voriconazol và sử dụng các biện pháp như quần áo bảo hộ và kem chống nắng có chỉ số chống nắng (SPF) cao.

+ Ung thư biểu mô tế bào vảy của da (SCC):

Ung thư biểu mô tế bào vảy của da (bao gồm SCC ở da tại chỗ, hay còn gọi là bệnh Bowen) đã được báo cáo ở bệnh nhân, một số người trong số họ đã báo cáo các phản ứng nhiễm độc ánh sáng trước đó. Nếu phản ứng nhiễm độc ánh sáng xảy ra, nên tìm kiếm lời khuyên đa ngành, nên cân nhắc việc ngừng sử dụng voriconazol và sử dụng các chất chống nấm thay thế và bệnh nhân nên được chuyển đến bác sĩ da liễu. Tuy nhiên, nếu tiếp tục dùng voriconazol, việc đánh giá da liễu nên được thực hiện một cách có hệ thống và thường xuyên, để cho phép sớm phát hiện và kiểm soát các tổn thương tiền ác tính. Nên ngừng sử dụng voriconazol nếu xác định được tổn thương da tiền ác tính hoặc ung thư biểu mô tế bào vảy.

+ Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da:

Các phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCAR) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và phản ứng do thuốc với sự tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), có thể đe dọa đến tính mạng hoặc gây tử vong, đã được báo cáo khi sử dụng của voriconazol. Bệnh nhân bị phát ban nên được theo dõi chặt chẽ và ngừng voriconazol nếu tổn thương tiến triển.



Biến cố tuyến thượng thận:

- Các trường hợp suy thượng thận có hồi phục đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng azol bao gồm cả voriconazol. Suy thượng thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng azol đơn lẻ hoặc dùng đồng thời với corticosteroid. Ở những bệnh nhân dùng azol mà không dùng corticosteroid, suy thượng thận có liên quan đến sự ức chế trực tiếp quá trình tổng hợp steroid của azol. Ở những bệnh nhân dùng corticosteroid, sự ức chế chuyển hóa CYP3A4 liên quan đến voriconazol có thể dẫn đến dư thừa corticosteroid và ức chế tuyến thượng thận. Hội chứng Cushing có và không kèm theo suy thượng thận cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng voriconazol đồng thời với corticosteroid.

- Bệnh nhân điều trị lâu dài bằng voriconazol và corticosteroid (bao gồm cả corticosteroid dạng hít, ví dụ như budesonid và corticosteroid dạng xịt mũi) nên được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong quá trình điều trị và khi ngừng sử dụng voriconazol, Bệnh nhân nên được hướng dẫn tìm kiếm sự chăm sóc y tế ngay lập tức nếu họ phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng Cushing hoặc suy thượng thận.

Điều trị lâu dài:

- Dùng thuốc lâu dài (điều trị hoặc dự phòng) hơn 180 ngày (6 tháng) yêu cầu đánh giá cẩn thận cân bằng lợi ích-nguy cơ, do đó bác sĩ nên cân nhắc hạn chế sử dụng voriconazol.
- Ung thư biểu mô tế bào vảy của da (bao gồm SCC ở da tại chỗ, hay còn gọi là bệnh Bowen) đã được báo cáo liên quan đến điều trị voriconazol dài hạn.
- Viêm màng xương không nhiễm khuẩn với nồng độ flo và alkaline phosphatase (ALP) tăng cao đã được báo cáo ở những bệnh nhân cấy ghép. Nếu một bệnh nhân bị đau xương và phát hiện X quang tương thích với viêm màng xương, việc ngừng voriconazol nên được xem xét sau khi hội chẩn đa ngành.

Phản ứng có hại liên quan đến thị giác:

Đã có báo cáo về các phản ứng có hại liên quan đến thị giác kéo dài, bao gồm nhìn mờ, viêm dây thần kinh thị giác và phù gai thị.

Phản ứng có hại cho thận:

Suy thận cấp đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị bệnh nặng đang điều trị bằng voriconazol. Bệnh nhân đang được điều trị bằng voriconazol có khả năng được điều trị đồng thời với các thuốc gây độc cho thận và có các điều kiện đồng thời có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận,

Theo dõi chức năng thận:

Bệnh nhân nên được theo dõi sự phát triển bất thường của chức năng thận. Điều này nên bao gồm đánh giá qua các xét nghiệm, đặc biệt là creatinin huyết thanh.

Theo dõi chức năng tuyến tụy:

Bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em, có các yếu tố nguy cơ mắc viêm tụy cấp (ví dụ: sử dụng hóa trị liệu gần đây, ghép tế bào gốc tạo máu [HSCT]), nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị bằng voriconazol. Theo dõi amylase hoặc lipase huyết thanh có thể được xem xét trong tình huống lâm sàng này.

Trẻ em:



- An toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được thiết lập. Voriconazol được chỉ định cho trẻ em từ 2 tuổi trở lên. Tần suất tăng men gan cao hơn đã được quan sát thấy ở trẻ em. Chức năng gan nên được theo dõi ở cả trẻ em và người lớn. Sinh khả dụng đường uống có thể bị hạn chế ở trẻ em từ 2 đến < 12 tuổi bị kém hấp thu và trọng lượng cơ thể rất thấp so với tuổi. Trong trường hợp đó, nên tiêm truyền tĩnh mạch voriconazol.

+ Các phản ứng có hại nghiêm trọng về da (bao gồm cả SCC):

Tần suất của các phản ứng nhiễm độc ánh sáng cao hơn ở trẻ em. Khi một sự phát triển hướng tới SCC đã được báo cáo, các biện pháp nghiêm ngặt để tránh ánh sáng cần được đảm bảo ở nhóm bệnh nhân này. Ở trẻ em bị tổn thương do lão hóa do ánh sáng như đồi mồi hoặc tàn nhang, tránh ánh nắng mặt trời và theo dõi da liễu được khuyến cáo ngay cả sau khi ngừng điều trị.

Dự phòng:

Trong trường hợp có tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị (nhiễm độc gan, phản ứng da nghiêm trọng bao gồm nhiễm độc ánh sáng và SCC, rối loạn thị giác nghiêm trọng hoặc kéo dài và viêm màng xương), ngừng sử dụng voriconazol và sử dụng thuốc chống nấm thay thế phải được xem xét.

Phenytoin (cơ chất của CYP2C9 và chất cảm ứng mạnh của CYP450)

Nên theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin khi dùng đồng thời phenytoin với voriconazol. Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và phenytoin trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Efavirenz (chất cảm ứng CYP450; chất ức chế và cơ chất CYP3A4)

Khi dùng voriconazol đồng thời với efavirenz, nên tăng liều voriconazol lên 400 mg sau mỗi 12 giờ và nên giảm liều efavirenz xuống 300 mg sau mỗi 24 giờ.

Glasdegib (cơ chất của CYP3A4)

Dùng đồng thời voriconazol dự kiến sẽ làm tăng nồng độ glasdegib trong huyết tương và tăng nguy cơ kéo dài khoảng QTc. Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, nên theo dõi điện tâm đồ (ECG) thường xuyên.

Thuốc ức chế tyrosine kinase (cơ chất của CYP3A4)

Dùng đồng thời voriconazol với các chất ức chế tyrosine kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4 dự kiến sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương của chất ức chế tyrosine kinase và tăng nguy cơ các phản ứng có hại. Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, nên giảm liều thuốc ức chế tyrosine kinase và theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Rifabutin (Chất cảm ứng mạnh CYP450)

Nên theo dõi cẩn thận và đầy đủ công thức máu và các phản ứng có hại với rifabutin (ví dụ: viêm màng bồ đào) khi rifabutin được dùng đồng thời với voriconazol. Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và rifabutin trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ,

Ritonavir (chất cảm ứng mạnh CYP450; chất ức chế và cơ chất CYP3A4)

Nên tránh dùng đồng thời voriconazol và ritonavir liều thấp (100 mg x 2 lần/ngày), trừ khi đánh giá lợi ích/nguy cơ đối với bệnh nhân chứng minh việc sử dụng voriconazol.

Everolimus (cơ chất CYP3A4, cơ chất P-gp)



Không nên dùng đồng thời voriconazol với everolimus vì voriconazol dự kiến sẽ làm tăng đáng kể nồng độ everolimus. Hiện tại chưa có đủ dữ liệu để cho phép khuyến nghị về liều lượng trong tình huống này,

Methadon (cơ chất CYP3A4)

Nên theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại và độc tính liên quan đến methadon, bao gồm kéo dài khoảng QTc, khi dùng cùng với voriconazol vì nồng độ methadon tăng sau khi dùng cùng với voriconazol, Có thể cần giảm liều methadon.

Các Opioid tác dụng ngắn (cơ chất CYP3A4)

Nên cân nhắc giảm liều alfentanil, fentanyl và các Opioid tác dụng ngắn khác có cấu trúc tương tự như alfentanil và được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: sufentanil) khi dùng đồng thời với voriconazol. Vì thời gian bán thải của alfentanil kéo dài gấp 4 lần khi alfentanil được dùng cùng với voriconazol, và trong một nghiên cứu được công bố độc lập về việc sử dụng đồng thời voriconazol với fentanyl dẫn đến tăng AUC_{0-∞} trung bình của fentanyl, có thể cần phải theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại liên quan đến Opioid (bao gồm thời gian theo dõi hô hấp lâu hơn).

Các Opioid tác dụng dài (cơ chất CYP3A4)

Nên cân nhắc giảm liều oxycodon và các Opioid tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: hydrocodon) khi dùng đồng thời với voriconazol. Có thể cần theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại liên quan đến Opioid.

Fluconazol (chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4)

Dùng đồng thời voriconazol đường uống và fluconazol đường uống dẫn đến sự gia tăng đáng kể C_{max} và AUC_τ của voriconazol ở những đối tượng khỏe mạnh. Sự giảm liều và/hoặc tần suất sử dụng voriconazol và fluconazol để loại bỏ ảnh hưởng này vẫn chưa được thiết lập. Nên theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến voriconazol nếu voriconazol được sử dụng tuần tự sau fluconazol.

Cảnh báo tá dược

Bột pha dung dịch tiêm truyền có chứa cyclodextrins có thể ảnh hưởng đến các đặc tính (chẳng hạn như độc tính) của hoạt chất và các loại thuốc khác. Các khía cạnh an toàn của cyclodextrin đã được xem xét trong quá trình phát triển và đánh giá tính an toàn của sản phẩm thuốc.

Vì cyclodextrin được bài tiết qua thận nên ở những bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng rối loạn tích lũy cyclodextrin có thể xảy ra.

Mỗi lọ thuốc tiêm đông khô có chứa 3200 mg Hydroxypropyl Betadex: Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi trừ khi có khuyến cáo của bác sĩ.

Nếu bệnh nhân bị suy thận, hỏi ý kiến bác sĩ trước khi dùng thuốc: trong trường hợp bệnh nhân dùng Hydroxypropyl Betadex quá 200 mg/kg/ngày và sử dụng trong hơn 2 tuần

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

- Chưa có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng voriconazol ở phụ nữ mang thai.
- Các nghiên cứu trên động vật đã báo cáo cho thấy độc tính sinh sản. Tuy nhiên, những nguy cơ tiềm ẩn trên con người là không xác định.



Không được sử dụng voriconazol trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích cho người mẹ rõ ràng vượt trội hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Đối với phụ nữ có khả năng mang thai phải luôn sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Sự bài tiết của voriconazol vào sữa mẹ chưa được nghiên cứu. Phải ngừng cho con bú khi bắt đầu điều trị bằng voriconazol.

Khả năng sinh sản

Trong một nghiên cứu trên động vật, không có sự suy giảm khả năng sinh sản nào được chứng minh ở chuột cống đực và cái.

9. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Voriconazol có ảnh hưởng vừa phải đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nó có thể gây ra những thay đổi thoáng qua và có thể đảo ngược đối với thị lực, bao gồm mờ mắt, thay đổi/tăng cường nhận thức thị giác và/hoặc chứng sợ ánh sáng. Bệnh nhân phải tránh các công việc có khả năng gây nguy hiểm, chẳng hạn như lái xe hoặc vận hành máy móc khi gặp các triệu chứng này.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác:

- Voriconazol được chuyển hóa và ức chế hoạt động của các isoenzym cytochrom P450, CYP2C19, CYP2C9, và CYP3A4. Các chất ức chế hoặc cảm ứng của các isoenzym này có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ voriconazol trong huyết tương, và có khả năng voriconazol làm tăng nồng độ trong huyết tương của các chất được chuyển hóa bởi các isoenzym CYP450 này, đặc biệt là đối với các chất được chuyển hóa bởi CYP3A4 vì voriconazol là chất ức chế CYP3A4 mạnh mặc dù sự gia tăng AUC phụ thuộc vào cơ chất.

- Trừ khi có quy định khác, các nghiên cứu tương tác thuốc đã được thực hiện ở các đối tượng nam giới trưởng thành khỏe mạnh sử dụng đa liều để đạt trạng thái cân bằng với voriconazol đường uống ở mức 200 mg x 2 lần/ngày (BID). Những kết quả này có liên quan đến các quần thể và đường dùng khác.

- Voriconazol nên dùng thận trọng ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc đã được biết là kéo dài khoảng QTc. Khi voriconazol cũng có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các chất được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4 (thuốc kháng histamin, quinidin, cisaprid, pimozid và ivabradin), do đó chống chỉ định dùng đồng thời.

Bảng tương tác

- Tương tác giữa voriconazol và các thuốc khác được liệt kê trong bảng dưới đây (1 lần/ngày là "QD", 2 lần/ngày là "BID", 3 lần/là "TID" và không được xác định là "ND"). Hướng của mỗi tên cho mỗi tham số dược động học dựa trên khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ trung bình nhân (GM) cụ thể: nằm trong ($\leftrightarrow$), dưới ($\downarrow$) hoặc trên ($\uparrow$) khoảng 80-125%. Dấu sao (*) biểu thị tương tác hai chiều, AUC, AUC_t và AUC_{0-∞} đại diện cho diện tích dưới đường cong trong một khoảng thời gian định lượng, từ thời gian 0 đến thời điểm phép đo có thể phát hiện được và từ thời gian 0 đến vô cùng, tương ứng.



Các tương tác trong bảng được trình bày theo thứ tự sau: chống chỉ định, những người cần hiệu chỉnh liều và theo dõi lâm sàng và/hoặc sinh học cẩn thận, và cuối cùng là những tương tác được động học không đáng kể nhưng có thể được lưu ý về lâm sàng trong điều trị.

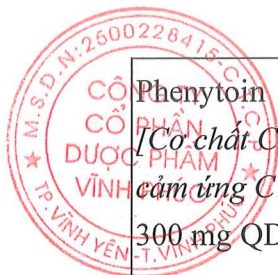
Thuốc/hoạt chất [Cơ chế tương tác]	Tương tác Thay đổi trung bình nhân (%)	Các khuyến nghị liên quan đến sử dụng đồng thời
Astemizol, cisaprid, pimoizid, quinidin, terfenadin và ivabradin [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, nồng độ trong huyết tương tăng lên của các thuốc này có thể dẫn đến kéo dài QTc và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.	Chống chỉ định
Carbamazepin và barbiturat tác dụng kéo dài (bao gồm, nhưng không giới hạn các chất: phenobarbital, mephobarbital) [chất cảm ứng CYP450 mạnh]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, nhưng carbamazepin và barbiturat tác dụng kéo dài có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương.	Chống chỉ định
Efavirenz (một chất ức chế men sao chép ngược non- nucleoside) [chất cảm ứng CYP450; Chất ức chế và cơ chất CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, dùng đồng thời với voriconazol 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, dùng đồng thời với voriconazol 400 mg BID*	Efavirenz C _{max} ↑ 38% Efavirenz AUC↑ 44% Voriconazol C _{max} ↓ 61% Voriconazol AUC↓ 77% So với efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C _{max} ↔ Efavirenz AUC↑ 17% So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C _{max} ↑ 23% Voriconazol AUC↓ 7%	Chống chỉ định sử dụng liều tiêu chuẩn của voriconazol với liều efavirenz từ 400 mg QD trở lên. Voriconazol có thể được dùng đồng thời với efavirenz nếu liều duy trì voriconazol được tăng lên 400 mg BID và liều efavirenz giảm xuống 300 mg QD, Khi ngừng điều trị voriconazol, liều ban đầu của efavirenz nên được phục hồi.
Các Ergot alkaloids (bao gồm, nhưng không giới hạn	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của	Chống chỉ định



các chất: ergotamin và dihydroergotamin) [Cơ chất CYP3A4]	ergot alkaloids và dẫn đến hội chứng ergotism.	
Lurasidon [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ lurasidon trong huyết tương.	Chống chỉ định
Naloxegol [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của naloxegol.	Chống chỉ định
Rifabutin [chất cảm ứng CYP450 mạnh] 300 mg QD 300 mg QD (dùng đồng thời với voriconazol 350 mg BID) * 300 mg QD (dùng đồng thời với voriconazol 400 mg BID) *	Voriconazol C _{max} ↓ 69% Voriconazol AUC _T ↓ 78% So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C _{max} ↓ 4% Voriconazol AUC _T ↓ 32% Rifabutin C _{max} ↑ 195% Rifabutin AUC _T ↑ 331% So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C _{max} ↑ 104% Voriconazol AUC _T ↑ 87%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và rifabutin trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ. Liều duy trì voriconazol có thể tăng lên 5 mg/kg BID đường tĩnh mạch hoặc từ 200 mg đến 350 mg BID đường uống (100 mg đến 200 mg BID đường uống ở bệnh nhân dưới 40 kg). Nên theo dõi cẩn thận công thức máu toàn phần và phản ứng có hại với rifabutin (ví dụ: viêm màng bồ đào) khi dùng đồng thời rifabutin với voriconazol.
Rifampicin (600 mg QD) [chất cảm ứng CYP450 mạnh]	Voriconazol C _{max} ↓ 93% Voriconazol AUC _T ↓ 96%	Chống chỉ định
Ritonavir (chất ức chế protease) [chất cảm ứng CYP450 mạnh; Chất ức chế và cơ chất CYP3A4] Liều cao (400 mg BID)	Ritonavir C _{max} và AUC _T ↔ Voriconazol C _{max} ↓ 66%	Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazol và



Liều thấp (100 mg BID) *	Voriconazol AUC_T ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_T ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUC_T ↓ 39%	ritonavir liều cao (400 mg BID trở lên). Cần tránh dùng đồng thời voriconazol và ritonavir liều thấp (100 mg BID) trừ khi đánh giá lợi ích/nguy cơ đối với bệnh nhân chứng minh được việc sử dụng voriconazol.
St, John's Wort [Chất cảm ứng CYP450; Chất cảm ứng P-gp] 300 mg TID (dùng chung với voriconazol 400 mg liều đơn)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập. Voriconazol AUC_{0-∞} ↓ 59%	Chống chỉ định
Tolvaptan [Cơ chất CYP3A]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của tolvaptan.	Chống chỉ định
Venetoclax [Cơ chất CYP3A]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của venetoclax.	Chống chỉ định sử dụng đồng thời voriconazol khi bắt đầu và trong giai đoạn dò liều venetoclax, Cần giảm liều venetoclax theo hướng dẫn thông tin kê đơn venetoclax trong suốt quá trình dùng thuốc ổn định hàng ngày; khuyến cáo theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu độc tính.
Fluconazol (200 mg QD) [Chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4]	Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol AUC_T ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUC_T ND	Việc giảm liều và/hoặc tần suất voriconazol và fluconazol để loại bỏ ảnh hưởng này chưa được thiết lập, Khuyến cáo theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến voriconazol nếu sử dụng voriconazol tuần tự sau fluconazol.



Phenytoin [Cơ chất CYP2C9 và chất cảm ứng CYP450 mạnh] 300 mg QD 300 mg QD (dùng đồng thời với voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUC_T ↓ 69% Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUC_T ↑ 81% So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol AUC_T ↑ 39%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và phenytoin trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ, Nên theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin trong huyết tương. Phenytoin có thể được dùng đồng thời với voriconazol nếu liều duy trì voriconazol tăng lên 5 mg/kg BID đường tĩnh mạch hoặc từ 200 mg đến 400 mg BID đường uống (100 mg đến 200 mg BID đường uống ở bệnh nhân dưới 40 kg).
Letermovir [Chất cảm ứng CYP2C9 và CYP2C19]	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazol C₁₂ ↓ 51%	Nếu không thể tránh dùng đồng thời voriconazol với letermovir, cần theo dõi sự mất hiệu quả của voriconazol.
Flucloxacilin [Chất cảm ứng CYP450]	Nồng độ voriconazol trong huyết tương giảm đáng kể đã được báo cáo.	Nếu không thể tránh dùng đồng thời voriconazol với flucloxacillin, hãy theo dõi khả năng mất hiệu quả của voriconazol (ví dụ: bằng cách theo dõi thuốc điều trị); có thể cần tăng liều voriconazol.
Glasdegib [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ glasdegib trong huyết tương và tăng nguy cơ kéo dài QTc.	Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, nên theo dõi ECG thường xuyên.
Thuốc ức chế tyrosine kinase (bao gồm, nhưng không giới hạn các chất: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib,	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các chất ức chế tyrosine kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4.	Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, nên giảm liều các chất ức chế tyrosine kinase.



dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [Cơ chất CYP3A4]		
Thuốc chống đông máu Warfarin (liều đơn 30 mg, dùng đồng thời với 300 mg BID voriconazol) [Cơ chất CYP2C9] Các coumarin đường uống khác (bao gồm, nhưng không giới hạn các chất: phenprocoumon, acenocoumarol) [Cơ chất CYP2C9 và CYP3A4]	Tăng tối đa thời gian prothrombin là khoảng 2 lần. Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có thể làm tăng nồng độ coumarin trong huyết tương, điều này có thể gây tăng thời gian prothrombin.	Nên theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc các xét nghiệm chống đông phù hợp khác, và cần điều chỉnh liều thuốc chống đông cho phù hợp.
Ivacaftor [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của ivacaftor với nguy cơ tăng phản ứng có hại.	Nên giảm liều ivacaftor
Các thuốc benzodiazepin [Cơ chất CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg đường tĩnh mạch liều đơn) Midazolam (7,5 mg uống liều đơn) Các thuốc benzodiazepin khác (bao gồm, nhưng không giới hạn các chất: triazolam, alprazolam)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 3,7 lần Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Midazolam C _{max} ↑ 3,8 lần Midazolam AUC _{0-∞} ↑ 10,3 lần Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc benzodiazepin khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 và dẫn đến tác dụng an thần kéo dài.	Nên cân nhắc giảm liều các thuốc benzodiazepin.
Thuốc ức chế miễn dịch [Cơ chất CYP3A4] Sirolimus (2 mg liều đơn)		



Everolimus [cũng là cơ chất P-gP] Ciclosporin (ở những bệnh nhân ghép thận ổn định được điều trị bằng ciclosporin lâu dài) Tacrolimus (0,1 mg/kg liều đơn)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 lần Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 lần Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của everolimus. Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUC_t ↑ 70% Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazol và sirolimus. Không khuyến cáo dùng đồng thời voriconazol và everolimus vì voriconazol dự kiến sẽ làm tăng đáng kể nồng độ everolimus. Khi bắt đầu voriconazol ở những bệnh nhân đã dùng ciclosporin, khuyến cáo giảm một nửa liều ciclosporin và theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin, Nồng độ ciclosporin tăng có liên quan đến độc tính trên thận. Khi ngừng voriconazol, nồng độ ciclosporin phải được theo dõi cẩn thận và tăng liều khi cần thiết. Khi bắt đầu voriconazol ở những bệnh nhân đã dùng tacrolimus, nên giảm liều tacrolimus xuống 1/3 liều ban đầu và theo dõi nồng độ tacrolimus cẩn thận, Nồng độ tacrolimus tăng có liên quan đến độc tính trên thận. Khi ngừng voriconazol, nồng độ tacrolimus phải được theo dõi cẩn thận và tăng liều khi cần thiết.
Thuốc Opioid tác dụng kéo dài [Cơ chất CYP3A4]	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập. Oxycodon C_{max} ↑ 1,7 lần	Cần cân nhắc giảm liều oxycodon và các thuốc opioid tác dụng kéo dài



Oxycodon (10 mg liều đơn)	Oxycodon $AUC_{0-\infty} \uparrow 3,6$ lần	khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: hydrocodon), Có thể cần theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại liên quan đến thuốc opioid.
Methadon (32-100 mg QD) [Cơ chất CYP3A4]	R-methadon (hoạt động) $C_{max} \uparrow 31\%$ R-methadon (hoạt động) $AUC \uparrow 47\%$ S-methadon $C_{max} \uparrow 65\%$ S-methadon $AUC \uparrow 103\%$	Nên thường xuyên theo dõi các phản ứng có hại và độc tính liên quan đến methadon, bao gồm kéo dài QTc, Có thể cần giảm liều methadon.
Thuốc chống viêm non-steroid (NSAID) [Cơ chất CYP2C9] Ibuprofen (400 mg liều đơn) Diclofenac (50 mg liều đơn)	S-Ibuprofen $C_{max} \uparrow 20\%$ S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty} \uparrow 100\%$ Diclofenac $C_{max} \uparrow 114\%$ Diclofenac $AUC_{0-\infty} \uparrow 78\%$	Nên thường xuyên theo dõi các phản ứng có hại và độc tính liên quan đến NSAID, Có thể cần giảm liều NSAID.
Omeprazol (40 mg QD)* [Chất ức chế CYP2C19; Cơ chất CYP2C19 và CYP3A4]	Omeprazol $C_{max} \uparrow 116\%$ Omeprazol $AUC \uparrow 280\%$ Voriconazol $C_{max} \uparrow 15\%$ Voriconazol $AUC \uparrow 41\%$ Các chất ức chế bơm proton khác là cơ chất CYP2C19 cũng có thể bị ức chế bởi voriconazol và có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này.	Không nên điều chỉnh liều voriconazol. Khi bắt đầu voriconazol ở những bệnh nhân đã nhận được liều omeprazol từ 40 mg trở lên, liều omeprazol được khuyến cáo giảm một nửa.
Thuốc tránh thai* [Cơ chất CYP3A4; Chất ức chế CYP2C19] Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol $C_{max} \uparrow 36\%$ Ethinylestradiol $AUC \uparrow 61\%$ Norethisterone $C_{max} \uparrow 15\%$ Norethisterone $AUC \uparrow 53\%$ Voriconazol $C_{max} \uparrow 14\%$ Voriconazol $AUC \uparrow 46\%$	Nên theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến thuốc tránh thai, ngoài các phản ứng đối với voriconazol.
Thuốc opioid tác dụng ngắn [Cơ chất CYP3A4] Alfentanil (20 µg/kg liều đơn, dùng đồng thời với naloxon) Fentanyl (5 µg/kg liều đơn)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập. Alfentanil $AUC_{0-\infty} \uparrow 6$ lần Trong một nghiên cứu được công bố độc lập. Fentanyl $AUC_{0-\infty} \uparrow 1,34$ lần	Cần cân nhắc giảm liều alfentanil, fentanyl và các thuốc opioid tác dụng ngắn khác có cấu trúc tương tự như alfentanil và được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ:



		sufentanil), Nên theo dõi thường xuyên và kéo dài đối với trường hợp bị suy hô hấp và các phản ứng có hại khác liên quan đến opioid.
Statin (ví dụ: lovastatin) [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ statin trong huyết tương những statin này được chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể dẫn đến tiêu cơ vân.	Nếu không thể tránh dùng đồng thời voriconazol với statin được chuyển hóa bởi CYP3A4, cần cân nhắc giảm liều statin.
Sulfonylurea (bao gồm, nhưng không giới hạn các chất: tolbutamid, glipizid, glyburid) [Cơ chất CYP2C9]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ sulfonylurea trong huyết tương và gây hạ đường huyết.	Nên theo dõi cẩn thận lượng đường trong máu, Cần cân nhắc giảm liều sulfonylurea.
Vinca Alkaloids (bao gồm, nhưng không giới hạn các chất: vincristin và vinblastin) [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các alkaloid vinca và dẫn đến độc tính thần kinh.	Cần xem xét giảm liều các Vinca Alkaloids.
Các thuốc ức chế protease HIV khác (bao gồm, nhưng không giới hạn các chất: saquinavir, amprenavir và nelfinavir)* [Cơ chất và chất ức chế CYP3A4]	Chưa được nghiên cứu lâm sàng, Các nghiên cứu <i>in vitro</i> cho thấy voriconazol có thể ức chế sự trao đổi chất của các chất ức chế protease HIV và sự trao đổi chất của voriconazol cũng có thể bị ức chế bởi các chất ức chế protease HIV.	Cần theo dõi cẩn thận bất kỳ sự xuất hiện nào của độc tính thuốc và/hoặc giảm hiệu quả, và có thể cần điều chỉnh liều.
Các chất ức chế men sao chép ngược không phải nucleosid khác (NNRTIs) (bao gồm, nhưng không giới hạn các chất: delavirdin, nevirapin)* [Cơ chất, chất ức chế CYP3A4 hoặc chất cảm ứng CYP450]	Chưa được nghiên cứu lâm sàng, Các nghiên cứu <i>in vitro</i> cho thấy sự trao đổi chất của voriconazol có thể bị ức chế bởi NNRTIs và voriconazol có thể ức chế sự trao đổi chất của NNRTIs. Những phát hiện về tác động của efavirenz đối với voriconazol cho thấy sự trao đổi chất của	Cần theo dõi cẩn thận bất kỳ sự xuất hiện nào của độc tính thuốc và/hoặc giảm hiệu quả, và có thể cần điều chỉnh liều.



	voriconazol có thể được cảm ứng bởi NNRTIs.	
Tretinoin [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có thể làm tăng nồng độ tretinoin và tăng nguy cơ phản ứng có hại (bệnh giả u não, tăng calci máu).	Nên điều chỉnh liều tretinoin trong khi điều trị bằng voriconazol và sau khi ngừng sử dụng.
Cimetidin (400 mg BID) [Chất ức chế CYP450 không đặc hiệu và tăng pH dạ dày]	Voriconazol C_{max} ↑ 18% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 23%	Không điều chỉnh liều
Digoxin (0,25 mg QD) [Cơ chất P-gp]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Không điều chỉnh liều
Indinavir (800 mg TID) [Chất ức chế và cơ chất CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC_{τ} ↔	Không điều chỉnh liều
Kháng sinh nhóm macrolid Erythromycin (1 g BID) [Chất ức chế CYP3A4] Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazol C_{max} và AUC_{τ} ↔ Voriconazol C_{max} và AUC_{τ} ↔ Tác động của voriconazol đối với erythromycin hoặc azithromycin vẫn chưa được biết đến,	Không điều chỉnh liều
Acid mycophenolic (1 g liều đơn) [Cơ chất UDP-glucuronyl transferase]	Acid mycophenolic C_{max} ↔ Acid mycophenolic AUC_t ↔	Không điều chỉnh liều
Corticosteroid Prednisolon (60 mg liều đơn) [Cơ chất CYP3A4]	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Không điều chỉnh liều Bệnh nhân đang điều trị lâu dài bằng voriconazol và corticosteroid (bao gồm corticosteroid dạng hít, ví dụ: budesonid và corticosteroid dạng xịt mũi) cần được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong khi điều trị và khi ngừng voriconazol.



Ranitidin (150 mg BID) [tăng pH dạ dày]	Voriconazol C _{max} và AUC _τ ↔	Không điều chỉnh liều
--	--	-----------------------

Tương kỵ:

Vinfend inj không được truyền đồng thời vào cùng một đường truyền hoặc ống thông với các chế phẩm tiêm truyền tĩnh mạch khác. Túi nên được kiểm tra để đảm bảo rằng dịch truyền đã hoàn tất. Khi quá trình truyền Vinfend Inj hoàn tất, đường truyền có thể được sử dụng để truyền các chế phẩm tiêm truyền tĩnh mạch khác.

Khi đã được hoàn nguyên với nước cất pha pha tiêm, không thể sử dụng Voriconazol kết hợp với dung dịch tiêm Natri clorid 0,45% (4,5 mg/ml) và dung dịch truyền tĩnh mạch hợp chất Natri lactat do độ thẩm thấu thấp.

Các chế phẩm máu và dịch truyền trong thời gian ngắn của các dung dịch điện giải đậm đặc:
Nên điều chỉnh các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magie máu và hạ canxi máu trước khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole. Vinfend Inj không được sử dụng đồng thời với bất kỳ chế phẩm máu nào hoặc bất kỳ dịch truyền trong thời gian ngắn của các dung dịch điện giải đậm đặc, ngay cả khi hai dịch truyền dùng dây truyền riêng biệt.

Dinh dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn: Không cần phải ngừng cung cấp dinh dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn (TPN) khi được kê đơn với Vinfend Inj, nhưng cần phải truyền qua một đường truyền riêng. Nếu được truyền qua Catheter có nhiều nòng, TPN cần được tiêm bằng một buồng tiêm khác với buồng tiêm đã được dùng để tiêm Vinfend Inj. Không được pha loãng Vinfend Inj với dịch truyền natri bicarbonat 4,2%. Khả năng tương thích với các nồng độ khác là không rõ.

Vinfend Inj không được trộn lẫn với các sản phẩm thuốc khác ngoại trừ những sản phẩm có thể dùng để pha loãng dung dịch đã hoàn nguyên.

11. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Tóm tắt hồ sơ an toàn

- Hồ sơ an toàn của voriconazol ở người lớn dựa trên cơ sở dữ liệu an toàn tích hợp của hơn 2.000 đối tượng (bao gồm 1.603 bệnh nhân trưởng thành trong các thử nghiệm điều trị) và thêm 270 người trưởng thành trong các thử nghiệm dự phòng. Điều này đại diện cho một quần thể không đồng nhất, bao gồm bệnh nhân huyết học ác tính, trẻ em nhiễm HIV bị nhiễm nấm candida thực quản và nhiễm nấm dai dẳng, bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính bị nhiễm nấm candida hoặc aspergillosis và tình nguyện viên khỏe mạnh.
- Các phản ứng có hại được báo cáo thường gặp nhất là suy giảm thị lực, sốt, phát ban, nôn mửa, buồn nôn, tiêu chảy, đau đầu, phù ngoại biên, xét nghiệm chức năng gan bất thường, suy hô hấp và đau bụng.
- Mức độ nghiêm trọng của các phản ứng có hại nói chung là nhẹ đến trung bình. Không có sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng được nhìn thấy khi dữ liệu an toàn được phân tích theo độ tuổi, chủng tộc hoặc giới tính.

Bảng tóm tắt các tác dụng không mong muốn



- Trong bảng dưới đây, vì phần lớn các nghiên cứu có tính chất mở, tất cả các phản ứng có hại theo nguyên lý nhân quả và các nhóm tần suất ở 1.873 người trưởng thành từ việc tổng hợp các nghiên cứu điều trị (1.603) và dự phòng (270), được liệt kê theo hệ cơ quan.

- Các loại tần suất được thể hiện như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$); Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); Rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); Không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

- Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những đối tượng dùng voriconazol:

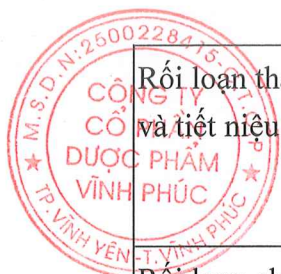
Hệ cơ quan	Rất thường gặp $\geq 1/10$	Thường gặp $\geq 1/100$ đến $< 1/10$	Ít gặp $\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$	Hiếm gặp $\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$	Không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		Viêm xoang	Viêm đại tràng giả mạc		
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)		Ung thư biểu mô tế bào vảy của da (bao gồm SCC ở da tại chỗ, hay còn gọi là bệnh Bowen) *, **			
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Mất bạch cầu hạt ¹ , giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu ² , giảm bạch cầu, thiếu máu	Suy tủy xương, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ái toan	Đông máu nội mạch lan tỏa	
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Quá mẫn cảm	Phản ứng phản vệ	
Rối loạn nội tiết			Suy thượng thận, suy giáp	Cường giáp	



Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phù ngoại vi	Hạ đường huyết, hạ kali máu, hạ natri máu			
Rối loạn tâm thần		Trầm cảm, ảo giác, lo lắng, mất ngủ, kích động, trạng thái lú lẫn			
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Co giật, ngất, run, tăng trương lực ³ , dị cảm, buồn ngủ, chóng mặt	Phù não, bệnh não ⁴ , rối loạn ngoại tháp ⁵ , bệnh thần kinh ngoại vi, mất điều hòa, giảm cảm giác, rối loạn vị giác	Bệnh não gan, hội chứng Guillain-Barre, rung giật nhãn cầu	
Rối loạn mắt	Suy giảm thị lực ⁶	Xuất huyết võng mạc	Rối loạn thần kinh thị giác ⁷ , phù gai thị ⁸ , con xoay mắt, song thị, viêm củng mạc, viêm bờ mi	teo thị giác, mờ giác mạc	
Rối loạn tai và đường rôi (tai trong)			Giảm thính lực, chóng mặt, ù tai		
Rối loạn tim		Rối loạn nhịp tim nhanh trên thất, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm	Rung thất, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, điện tâm đồ QT kéo dài, rối loạn nhịp	Xoắn đỉnh, block nhĩ thất hoàn toàn, block bó nhánh, nhịp nút nhĩ- thất	



			tim nhanh trên thất		
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch	Viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm hạch bạch huyết		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Suy hô hấp ⁹	Hội chứng suy hô hấp cấp, phù phổi			
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy, nôn mửa, đau bụng, buồn nôn	Viêm môi, khó tiêu, táo bón, viêm nướu	Viêm phúc mạc, viêm tụy, sung lưỡi, viêm tá tràng, viêm dạ dày ruột, viêm lưỡi		
Rối loạn gan mật	Xét nghiệm chức năng gan bất thường	Vàng da, vàng da ứ mật, viêm gan ¹⁰	Suy gan, gan to, viêm túi mật, sỏi đường mật		
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban	Viêm da tróc vảy, rụng tóc, ban dạng sẩn mảng đa dạng, ngứa, ban đỏ, nhiễm độc ánh sáng**	Hội chứng Stevens- Johnson ⁸ , ban xuất huyết, nổi mề đay, viêm da dị ứng, phát ban sẩn, phát ban dát, chàm	Hoại tử biểu bì nhiễm độc , phản ứng do thuốc với sự tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) ⁸ , phù mạch, dày sừng quang hóa *, Pseudoporphyria, hồng ban đa dạng, bệnh vẩy nến, phát ban do thuốc	Lupus ban đỏ da*, tàn nhang*, đồi mồi*
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng	Viêm khớp, Viêm màng xương*, **		



Rối loạn thận và tiết niệu		Suy thận cấp tính, tiểu máu	Hoại tử ống thận, protein niệu, viêm thận		
Rối loạn chung và phản ứng tại chỗ	Sốt	Đau ngực, phù mắt ¹¹ , suy nhược, ớn lạnh	Phản ứng tại chỗ truyền dịch, bệnh cúm		
Cận lâm sàng		Creatinin máu tăng	Urê máu tăng, cholesterol trong máu tăng		

*ADR được xác định hậu mại

**Tần suất dựa trên nghiên cứu quan sát sử dụng dữ liệu thực tế từ các nguồn dữ liệu thứ cấp ở Thụy Điển

¹ Bao gồm sốt do giảm bạch cầu đa nhân trung tính và giảm bạch cầu trung tính.

² Bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch.

³ Bao gồm độ cứng gáy và tetany.

⁴ Bao gồm bệnh não thiếu oxy - thiếu máu cục bộ và bệnh não chuyển hóa.

⁵ Bao gồm bệnh ngồi không yên và hội chứng Parkinson.

⁶ Xem đoạn "*Suy giảm thị lực*" ở phần *Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR)*.

⁷ Viêm dây thần kinh thị giác kéo dài đã được báo cáo hậu mại.

⁸ Xem phần Cảnh báo thận trọng khi dùng thuốc.

⁹ Bao gồm khó thở và khó thở khi gắng sức.

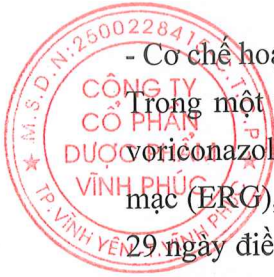
¹⁰ Bao gồm tổn thương gan do thuốc, viêm gan nhiễm độc, tổn thương tế bào gan và nhiễm độc gan.

¹¹ Bao gồm phù quanh hốc mắt, phù môi và phù miệng.

Mô tả các phản ứng có hại được lựa chọn

Suy giảm thị lực

Trong các thử nghiệm lâm sàng, suy giảm thị lực (bao gồm mờ mắt, sợ ánh sáng, chứng mù lục, loạn sắc thị, mù màu, chứng nhìn xanh, rối loạn mắt, nhìn thấy quầng sáng, quầng gà, nhìn dao động, chứng loạn thị, chứng đốm sáng, giảm thị lực, độ sáng thị giác, khiếm khuyết trường thị giác, bệnh đục dịch kính và chứng thấy sắc vàng) với voriconazol là rất thường gặp. Những khiếm khuyết thị giác này là thoáng qua và hoàn toàn có thể hồi phục, với phần lớn tự khỏi trong vòng 60 phút và không quan sát thấy ảnh hưởng thị giác lâu dài có ý nghĩa lâm sàng nào. Có bằng chứng về sự suy giảm với liều lặp lại voriconazol. Suy giảm thị lực nhìn chung nhẹ, hiếm khi dẫn đến phải ngừng thuốc và không để lại di chứng lâu dài. Suy giảm thị lực có thể do nồng độ và/hoặc liều trong huyết tương cao hơn.



- Cơ chế hoạt động vẫn chưa được biết, mặc dù vị trí hoạt động rất có thể nằm trong võng mạc, Trong một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh để tìm hiểu ảnh hưởng của voriconazol đối với chức năng võng mạc, voriconazol gây giảm biên độ dạng sóng điện võng mạc (ERG), ERG đo dòng điện trong võng mạc. Những thay đổi ERG không tiến triển trong 29 ngày điều trị và có thể đảo ngược hoàn toàn khi ngừng voriconazol.

- Đã có báo cáo hậu mại về các tác dụng không mong muốn đối với thị giác kéo dài.

Phản ứng da liễu

- Phản ứng da liễu rất thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazol trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng những bệnh nhân này có các bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng và đang dùng nhiều thuốc đồng thời, Phần lớn các phát ban có mức độ nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân đã phát triển các phản ứng có hại nghiêm trọng ở da (SCARs), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) (ít gặp), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) (hiếm gặp), phản ứng do thuốc với sự tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) (hiếm gặp) và hồng ban đa dạng (hiếm gặp) trong khi điều trị bằng voriconazol.

- Bệnh nhân bị phát ban cần được theo dõi chặt chẽ và ngừng sử dụng voriconazol nếu tổn thương tiến triển. Các phản ứng nhạy cảm ánh sáng như tàn nhang, đổi môi và dày sừng quang hóa đã được báo cáo, đặc biệt là trong thời gian điều trị lâu dài.

- Đã có báo cáo về ung thư biểu mô tế bào vảy của da (bao gồm SCC ở da tại chỗ, hay còn gọi là bệnh Bowen) ở những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazol trong thời gian dài; cơ chế chưa được thiết lập.

Xét nghiệm chức năng gan

- Tỷ lệ chung transaminase tăng $> 3 \times \text{ULN}$ (không nhất thiết bao gồm tác dụng không mong muốn) trong các nghiên cứu lâm sàng voriconazol là 18,0% (319/1.768) ở người lớn và 25,8% (73/283) ở trẻ em dùng voriconazol để điều trị và dự phòng. Xét nghiệm chức năng gan bất thường có thể liên quan đến nồng độ và/hoặc liều trong huyết tương cao hơn. Phần lớn các xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc được giải quyết trong quá trình điều trị mà không cần điều chỉnh liều hoặc sau khi điều chỉnh liều, bao gồm cả việc ngừng điều trị.

- Voriconazol có liên quan đến các trường hợp nhiễm độc gan nghiêm trọng ở những bệnh nhân có các bệnh nền nghiêm trọng khác. Điều này bao gồm các trường hợp vàng da, viêm gan và suy gan dẫn đến tử vong.

Phản ứng liên quan đến truyền dịch

Trong quá trình truyền tĩnh mạch voriconazol ở những người khỏe mạnh, các phản ứng kiểu phản vệ, bao gồm đỏ bừng, sốt, đỏ mề hôi, nhịp tim nhanh, tức ngực, khó thở, ngất xỉu, buồn nôn, ngứa và phát ban đã xảy ra. Các triệu chứng xuất hiện ngay khi bắt đầu truyền dịch.

Dự phòng

Trong một nghiên cứu nhãn mở, tương đối, đa trung tâm so sánh voriconazol và itraconazol khi dùng dự phòng ban đầu ở người lớn và thanh thiếu niên nhận HSCT dị hợp mà không có IFI đã được chứng minh hoặc có thể xảy ra trước đó, việc ngừng vĩnh viễn voriconazol do các phản ứng có hại (AEs) đã được báo cáo ở 39,3% đối tượng so với 39,6% đối tượng trong nhánh itraconazol, Các phản ứng có hại ở gan xuất hiện do điều trị dẫn đến việc ngừng thuốc nghiên



cửu vĩnh viễn đối với 50 đối tượng (21,4%) được điều trị bằng voriconazol và 18 đối tượng (7,1%) được điều trị bằng itraconazol.

Trẻ em

Sự an toàn của voriconazol đã được nghiên cứu ở 288 trẻ em từ 2 đến < 12 tuổi (169) và 12 đến < 18 tuổi (119) đã dùng voriconazol để dự phòng (183) và sử dụng điều trị (105) trong các thử nghiệm lâm sàng. Sự an toàn của voriconazol cũng đã được nghiên cứu ở 158 trẻ em khác từ 2 đến < 12 tuổi trong các chương trình sử dụng tình nguyện. Nhìn chung, hồ sơ an toàn của voriconazol ở trẻ em tương tự như ở người lớn. Tuy nhiên, xu hướng tăng men gan được báo cáo như là các tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng đã được quan sát thấy ở trẻ em với tần suất cao hơn so với người lớn (tăng 14,2% transaminase ở trẻ em so với 5,3% ở người lớn). Dữ liệu hậu mại cho thấy có thể có sự xuất hiện của các phản ứng da (đặc biệt là ban đỏ) ở đối tượng trẻ em cao hơn so với người lớn. Trong 22 bệnh nhân dưới 2 tuổi dùng voriconazol trong một chương trình sử dụng tình nguyện, các phản ứng có hại sau đây (không thể loại trừ mối quan hệ với voriconazol) đã được báo cáo: phản ứng nhạy cảm ánh sáng (1), rối loạn nhịp tim (1), viêm tụy (1), bilirubin máu tăng (1), men gan tăng (1), phát ban (1) và phù gai thị (1). Đã có báo cáo hậu mại về viêm tụy ở trẻ em.

Báo cáo tác dụng không mong muốn:

Việc báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng, giúp tiếp tục theo dõi lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc. Nhân viên y tế cần báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của thuốc theo hệ thống báo cáo Quốc gia.

***“Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ
những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc”***

12. Quá liều và cách xử trí:

- Trong các thử nghiệm lâm sàng có 3 trường hợp vô tình dùng quá liều. Tất cả xảy ra ở trẻ em khi dùng tới gấp năm lần liều voriconazol tiêm truyền tĩnh mạch được khuyến cáo. Một phản ứng có hại duy nhất của chúng sợ ánh sáng kéo dài 10 phút đã được báo cáo.
- Chưa có thuốc giải độc được biết đến với voriconazol.

Xử trí:

Voriconazol được thẩm phân máu với độ thanh thải 121 ml/phút. Tá dược Hydroxypropyl Betadex được thẩm phân máu với độ thanh thải $37,5 \pm 24$ ml/phút. Trong trường hợp quá liều, chạy thận nhân tạo có thể hỗ trợ trong việc loại bỏ voriconazol và Hydroxypropyl Betadex ra khỏi cơ thể.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng nấm dùng toàn thân, dẫn xuất triazol

Mã ATC: J02A C03

Cơ chế hoạt động

Voriconazol là một chất chống nấm triazol. Cơ chế hoạt động chính của voriconazol là ức chế quá trình khử methyl 14 alpha-lanosterol qua trung gian cytochrom P450 của nấm, một bước thiết yếu trong sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Sự tích tụ 14 alpha-methyl sterol tương quan với sự mất ergosterol sau đó trong màng tế bào nấm và có thể là nguyên nhân gây ra hoạt tính kháng nấm của voriconazol. Voriconazol đã được chứng minh là chọn lọc hơn đối với các



enzym cytochrom P-450 của nấm so với hệ enzym cytochrom P-450 của nhiều loại động vật có vú.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

- Trong 10 nghiên cứu điều trị, nồng độ trung bình trong huyết tương trung bình và tối đa ở từng đối tượng trong các nghiên cứu tương ứng là 2425 ng/ml (độ trải giữa từ 1193 đến 4380 ng/ml) và 3742 ng/ml (độ trải giữa từ 2027 đến 6302 ng/ml). Không tìm thấy mối liên quan tích cực giữa nồng độ voriconazol huyết tương trung bình, tối đa hoặc tối thiểu với hiệu quả trong các nghiên cứu điều trị, và mối liên quan này chưa được phát hiện trong các nghiên cứu dự phòng.

- Phân tích dược động học - dược lực học của dữ liệu thử nghiệm lâm sàng đã xác định mối liên quan tích cực giữa nồng độ voriconazol trong huyết tương với những bất thường trong xét nghiệm chức năng gan và rối loạn thị giác. Điều chỉnh liều trong các nghiên cứu dự phòng chưa được khám phá,

14. Đặc tính dược động học:

Đặc điểm dược động học chung

- Dược động học của voriconazol được đặc trưng ở những người khỏe mạnh, quần thể đặc biệt và bệnh nhân. Trong thời gian uống 200 mg hoặc 300 mg x 2 lần/ngày trong 14 ngày ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh aspergillosis (chủ yếu là bệnh nhân có khối u ác tính của mô bạch huyết hoặc tạo máu), các đặc tính dược động học quan sát được về sự hấp thu, tích lũy và dược động học phi tuyến tính nhanh chóng và nhất quán phù hợp với những quan sát thấy ở những người khỏe mạnh.

- Dược động học của voriconazol là phi tuyến tính do sự chuyển hóa có thể bão hòa. Tăng tỷ lệ tiếp xúc được quan sát thấy với việc tăng liều. Người ta ước tính rằng, trung bình tăng liều uống từ 200 mg x 2 lần/ngày lên 300 mg x 2 lần/ngày dẫn đến tăng 2,5 lần tiếp xúc (AUC_{τ}). Liều duy trì đường uống 200 mg (hoặc 100 mg đối với bệnh nhân dưới 40 kg) cho kết quả tiếp xúc với voriconazol tương tự như liều 3 mg/kg đường tĩnh mạch. Liều duy trì đường uống 300 mg (hoặc 150 mg đối với bệnh nhân dưới 40 kg) đạt được mức tiếp xúc tương tự như liều 4 mg/kg đường tĩnh mạch. Khi phác đồ đường tĩnh mạch hoặc đường uống được khuyến cáo sử dụng, nồng độ trong huyết tương gần trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc. Nếu không có liều nạp, sự tích lũy xảy ra trong quá trình dùng đa liều 2 lần/ngày với nồng độ voriconazol huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được vào ngày thứ 6 ở phần lớn các đối tượng.

- Sự an toàn dài hạn của Hydroxypropyl Betadex trên người được giới hạn trong 21 ngày (250 mg/kg/ngày).

Hấp thu

Voriconazol được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn sau khi uống, với nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được 1-2 giờ sau khi dùng thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối của voriconazol sau khi uống được ước tính là 96%. Khi dùng đa liều voriconazol với các bữa ăn giàu chất béo, C_{max} và AUC_{τ} lần lượt giảm 34% và 24% tương ứng. Sự hấp thu voriconazol không bị ảnh hưởng bởi những thay đổi về pH dạ dày.

Phân bố



- Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định đối với voriconazol được ước tính là 4,6 L/kg, cho thấy sự phân bố rộng rãi vào các mô. Liên kết protein huyết tương được ước tính là 58%, Các mẫu dịch não tủy từ tám bệnh nhân trong một chương trình sử dụng tình nguyện cho thấy nồng độ voriconazol có thể phát hiện được ở tất cả các bệnh nhân.

Chuyển hóa

- Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy voriconazol được chuyển hóa bởi các isoenzym cytochrom P450 ở gan CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4.
- Sự thay đổi được động học là cao giữa các cá thể.
- Các nghiên cứu *in vivo* chỉ ra rằng CYP2C19 tham gia đáng kể vào quá trình chuyển hóa voriconazol. Enzym này thể hiện tính đa hình di truyền. Ví dụ, 15-20% dân số châu Á có thể được dự kiến là những người chuyển hóa chậm. Đối với người da trắng và người da đen, tỷ lệ chuyển hóa chậm là 3-5%. Các nghiên cứu được thực hiện ở các đối tượng khỏe mạnh người da trắng và người Nhật Bản đã chỉ ra rằng những người chuyển hóa kém, tiếp xúc với voriconazol (AUC_{τ}) trung bình cao gấp 4 lần so với các đối tượng chuyển hóa nhanh đồng hợp tử của họ. Các đối tượng là những người chuyển hóa nhanh dị hợp tử có mức tiếp xúc voriconazol trung bình cao gấp 2 lần so với các đối tác chuyển hóa nhanh đồng hợp tử của họ.
- Chất chuyển hóa chính của voriconazol là N-oxid, chiếm 72% các chất chuyển hóa được đánh dấu phóng xạ tìm thấy trong huyết tương. Chất chuyển hóa này có hoạt tính kháng nấm không đáng kể và không đóng góp vào hiệu quả tổng thể của voriconazol.

Thải trừ

- Voriconazol được thải trừ qua chuyển hóa gan với ít hơn 2% liều bài tiết không đổi qua nước tiểu.
- Sau khi dùng một liều voriconazol phóng xạ, khoảng 80% lượng phóng xạ được thu hồi trong nước tiểu sau khi dùng nhiều liều tiêm truyền tĩnh mạch và 83% trong nước tiểu sau nhiều liều uống. Phần lớn (> 94%) tổng lượng phóng xạ được bài tiết trong 96 giờ đầu tiên sau khi uống và tiêm truyền tĩnh mạch.
- Thời gian bán thải cuối cùng của voriconazol phụ thuộc vào liều và xấp xỉ 6 giờ ở mức liều 200 mg (uống). Do được động học phi tuyến tính, thời gian bán thải cuối cùng không hữu ích trong việc dự đoán sự tích lũy hoặc thải trừ voriconazol.

Dược động học ở các quần thể đặc biệt

Giới tính

- Trong một nghiên cứu đa liều đường uống, C_{max} và AUC_{τ} đối với phụ nữ trẻ khỏe mạnh lần lượt cao hơn 83% và 113% so với nam giới trẻ khỏe mạnh (18 - 45 tuổi). Trong cùng một nghiên cứu, không có sự khác biệt đáng kể về C_{max} và AUC_{τ} đã được quan sát thấy giữa nam giới cao tuổi khỏe mạnh và phụ nữ cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi).
- Trong chương trình lâm sàng, không có điều chỉnh liều được thực hiện trên cơ sở giới tính. Hồ sơ an toàn và nồng độ trong huyết tương quan sát được ở bệnh nhân nam và nữ là tương tự nhau. Do đó, không cần điều chỉnh liều dựa trên giới tính.

Người già

- Trong một nghiên cứu uống đa liều C_{max} và AUC_{τ} ở nam giới cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) lần lượt cao hơn 61% và 86% tương ứng so với nam thanh niên khỏe mạnh (18 - 45 tuổi).



Không có sự khác biệt đáng kể trong C_{max} và AUC_T đã được quan sát thấy giữa phụ nữ cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) và phụ nữ trẻ khỏe mạnh (18 - 45 tuổi).

Trong các nghiên cứu điều trị, không có điều chỉnh liều nào được thực hiện trên cơ sở tuổi. Một mối quan hệ giữa nồng độ trong huyết tương và tuổi đã được quan sát. Hồ sơ an toàn của voriconazol ở bệnh nhân trẻ và người già là tương tự nhau và do đó, không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi.

Trẻ em

- Các liều khuyến cáo ở trẻ em và bệnh nhân vị thành niên dựa trên phân tích dữ liệu được động học quần thể thu được từ 112 bệnh nhi bị suy giảm miễn dịch từ 2 đến < 12 tuổi và 26 bệnh nhân vị thành niên bị suy giảm miễn dịch từ 12 đến < 17 tuổi. Dùng nhiều liều 3, 4, 6, 7 và 8 mg/kg tiêm truyền tĩnh mạch x 2 lần/ngày và nhiều liều uống (sử dụng bột pha hỗn dịch uống) ở mức 4 mg/kg, 6 mg/kg và 200 mg x 2 lần/ngày đã được đánh giá trong 3 nghiên cứu được động học ở trẻ em. Liều nạp 6 mg/kg tiêm truyền tĩnh mạch x 2 lần/ngày vào ngày 1, sau đó là liều 4 mg/kg tiêm truyền tĩnh mạch x 2 lần/ngày và viên uống 300 mg x 2 lần/ngày được đánh giá trong một nghiên cứu được động học ở tuổi vị thành niên. Sự thay đổi giữa các đối tượng đã được quan sát thấy ở bệnh nhi lớn hơn so với người lớn.

- So sánh dữ liệu được động học của trẻ em và người lớn chỉ ra rằng tổng tiếp xúc dự đoán (AUC) ở trẻ em sau khi dùng liều tải 9 mg/kg tiêm truyền tĩnh mạch tương đương với người lớn sau liều tải 6 mg/kg tiêm truyền tĩnh mạch. Tổng mức tiếp xúc dự đoán ở trẻ em sau liều duy trì tiêm truyền tĩnh mạch 4 và 8 mg/kg x 2 lần/ngày tương đương với người lớn sau liều tiêm truyền tĩnh mạch 3 và 4 mg/kg x 2 lần/ngày, tương ứng. Tổng tiếp xúc dự đoán ở trẻ em sau liều duy trì đường uống là 9 mg/kg (tối đa 350 mg) x 2 lần/ngày tương đương với ở người lớn sau liều uống 200 mg x 2 lần/ngày. Một liều 8 mg/kg tiêm truyền tĩnh mạch sẽ cung cấp mức tiếp xúc với voriconazol cao hơn khoảng 2 lần so với một liều uống 9 mg/kg.

- Liều duy trì tiêm truyền tĩnh mạch ở trẻ em cao hơn so với người lớn phản ánh khả năng thải trừ cao hơn ở trẻ em do tỷ lệ khối lượng gan trên khối lượng cơ thể lớn hơn. Tuy nhiên, sinh khả dụng đường uống có thể bị hạn chế ở trẻ em kém hấp thu và trọng lượng cơ thể rất thấp so với độ tuổi. Trong trường hợp đó, nên dùng voriconazol tiêm truyền tĩnh mạch.

- Mức tiếp xúc voriconazol ở phần lớn bệnh nhân vị thành niên tương đương với những người trưởng thành nhận được cùng một chế độ dùng thuốc. Tuy nhiên, mức tiếp xúc voriconazol đã được quan sát thấy thấp hơn ở một số thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thể thấp so với người lớn. Có khả năng những đối tượng này có thể chuyển hóa voriconazol tương tự như trẻ em hơn là thanh thiếu niên/người lớn. Dựa trên phân tích được động học quần thể, thanh thiếu niên từ 12 đến 14 tuổi có cân nặng dưới 50 kg nên được tiêm liều như cho trẻ em.

Suy thận

Trong một nghiên cứu uống liều đơn (200 mg) ở những đối tượng có chức năng thận bình thường và suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 41-60 ml/phút) đến nặng (độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút), được động học của voriconazol không thay đổi đáng kể bởi tình trạng suy thận. Sự gắn kết với protein huyết tương của voriconazol là tương tự ở những đối tượng có mức độ suy thận khác nhau. Xem khuyến nghị việc kiểm soát và liều lượng ở phần *Liều dùng - cách dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*.



Suy gan

Sau khi uống một liều duy nhất (200 mg), AUC cao hơn 233% ở những đối tượng bị xơ gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A và B) so với những đối tượng có chức năng gan bình thường.

Liên kết protein của voriconazol không bị ảnh hưởng khi chức năng gan bị suy giảm.

Trong một nghiên cứu uống đa liều, AUC_T tương tự giữa những đối tượng bị xơ gan vừa phải (Child-Pugh B) dùng liều duy trì 100 mg x 2 lần/ngày và những đối tượng có chức năng gan bình thường dùng liều 200 mg x 2 lần/ngày. Không có dữ liệu dược động học cho bệnh nhân xơ gan nặng (Child-Pugh C).

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

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

Hạn dùng:

Lọ thuốc tiêm đông khô: 24 tháng kể từ ngày sản xuất,

Thời hạn sử dụng sau khi hoàn nguyên trong dung môi: 12 giờ bảo quản ở điều kiện nhiệt độ không quá 30 °C hoặc 24 giờ bảo quản ở điều kiện nhiệt độ 2 – 8 °C

Thời hạn sử dụng sau khi hoàn nguyên được pha loãng trong dung dịch tiêm truyền: 12 giờ bảo quản ở điều kiện nhiệt độ không quá 30 °C hoặc 24 giờ bảo quản ở điều kiện nhiệt độ 2 – 8 °C.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC

Số nhà 789, đường Đình Ấm – P. Khai Quang – TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc- Việt Nam

ĐT: 02113 861233

Fax: 02113 862774

Địa chỉ sản xuất: Thôn Mậu Thông – P. Khai Quang – TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc- Việt Nam