



## TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Viên nén bao phim

### VALDIVIA-50

Viên nén bao phim

### VALDIVIA-200

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

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

Tờ thông tin sản phẩm này bao gồm hướng dẫn sử dụng cho thuốc có nhiều hàm lượng khác nhau

#### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim VALDIVIA-50 chứa:

**Thành phần dược chất:**

Voriconazol ..... 50 mg

**Thành phần tá dược:**

*Lactose monohydrat, Pregelatinized starch, croscarmellose natri, povindon K30, magnesi stearat, opadry 03F180011 white (hypromellose, titan dioxyd, PEG).*

Mỗi viên nén bao phim VALDIVIA-200 chứa:

**Thành phần dược chất:**

Voriconazol ..... 200 mg

**Thành phần tá dược:**

*Lactose monohydrat, Pregelatinized starch, croscarmellose natri, povindon K30, magnesi stearat, opadry 03F180011 white (hypromellose, titan dioxyd, PEG).*

#### 2. DẠNG BÀO CHẾ

**VALDIVIA-50:** Viên nén tròn, bao phim màu trắng, một mặt dập logo , mặt kia dập gạch ngang.

**VALDIVIA-200:** Viên nén dài, bao phim màu trắng, hai mặt tròn.

#### 3. CHỈ ĐỊNH

Voriconazol là một thuốc chống nấm triazol phổ rộng và được chỉ định ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên như sau:

- Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* thể xâm lấn.
- Điều trị bệnh nấm *Candida* ở bệnh nhân không bị giảm bạch cầu trung tính.
- Điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn nghiêm trọng đề kháng fluconazol (bao gồm *C. krusei*).
- Điều trị nhiễm nấm nghiêm trọng do *Scedoporum* spp. và *Fusarium* spp.

Nên sử dụng voriconazol chủ yếu cho bệnh nhân bị nhiễm nấm tiến triển, có thể đe dọa tính mạng.

Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu dị thân có nguy cơ cao (HSCT)

#### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

**Liều dùng:**

Rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magne máu và hạ canxi máu nên được theo dõi và điều trị, nếu cần thiết, trước khi bắt đầu và trong quá trình điều trị bằng voriconazol.

**Người lớn**

Điều trị phải được bắt đầu với chế độ liều tấn công cụ thể của voriconazol đường tiêm tĩnh mạch hoặc uống để đạt được nồng độ trong huyết tương vào ngày thứ nhất gần với trạng thái ổn định.

Trên cơ sở sinh khả dụng đường uống cao (96%), chuyển đổi giữa tiêm tĩnh mạch và uống là thích hợp khi có chỉ định lâm sàng.

Thông tin chi tiết về liều dùng được thể hiện ở bảng dưới đây:

|                               | <i>Tiêm tĩnh mạch</i> | <i>Uống</i>                        |                              |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------|
|                               |                       | <i>Bệnh nhân từ 40 kg trở lên*</i> | <i>Bệnh nhân dưới 40 kg*</i> |
| Liều tấn công (24 giờ đầu)    | 6 mg/kg mỗi 12 giờ    | 400 mg mỗi 12 giờ                  | 200 mg mỗi 12 giờ            |
| Liều duy trì (sau 24 giờ đầu) | 4 mg/kg x 2 lần/ngày  | 200 mg x 2 lần/ngày                | 100 mg x 2 lần/ngày          |

\* Áp dụng với bệnh nhân từ 15 tuổi trở lên.

#### Thời gian điều trị

Thời gian điều trị nên càng ngắn càng tốt tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và đáp ứng vi nấm học của bệnh nhân. Cần phải đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ nếu phơi nhiễm với voriconazol nhiều hơn 180 ngày (6 tháng).

#### Điều chỉnh liều dùng (người lớn)

Nếu đáp ứng điều trị của bệnh nhân không đủ, liều duy trì có thể tăng lên 300 mg x 2 lần/ngày đối với 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 mức liều cao hơn, thì giảm liều uống từng 50 mg đến 200 mg x 2 lần/ngày (hoặc 100 mg x 2 lần/ngày đối với bệnh nhân dưới 40 kg).

Trong trường hợp sử dụng để điều trị dự phòng, tham khảo bên dưới:

#### **Trẻ em (2 đến <12 tuổi) và thanh thiếu niên có cân nặng thấp (12 đến 14 tuổi và <50 kg)**

Nên dùng voriconazol ở mức liều trẻ em cho các đối tượng vị thành niên vì chuyển hóa voriconazol ở nhóm đối tượng này tương tự trẻ em hơn so với người lớn.

Chế độ liều dùng được khuyến cáo như sau:

|                               | <i>Tiêm tĩnh mạch</i> | <i>Uống</i>                                               |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|
| Liều tấn công (24 giờ đầu)    | 9 mg/kg mỗi 12 giờ    | Không khuyến cáo                                          |
| Liều duy trì (sau 24 giờ đầu) | 8 mg/kg x 2 lần/ngày  | 9 mg/kg x 2 lần/ngày (liều tối đa là 350 mg x 2 lần/ngày) |

Lưu ý: Dựa trên phân tích dược động học quần thể ở 112 bệnh nhân trẻ em bị suy giảm miễn dịch ở độ tuổi 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 chế độ tiêm tĩnh mạch, và chế độ uống chỉ nên được xem xét sau khi có sự cải thiện lâm sàng đáng kể. Cần lưu ý rằng một liều tiêm tĩnh mạch 8 mg/kg sẽ tạo ra sự phơi nhiễm của voriconazol cao hơn khoảng 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

Những khuyến cáo về liều uống cho trẻ em này dựa trên các nghiên cứu trong đó voriconazol được dùng ở dạng bột pha hỗn dịch uống. Tương đương sinh học giữa bột pha hỗn dịch uống và thuốc viên chưa được nghiên cứu ở trẻ em. Được giả định thời gian vận chuyển dạ dày-ruột ở bệnh nhân nhi có giới hạn, sự hấp thu thuốc dạng viên có thể khác nhau ở trẻ em so với người lớn. Do đó, nên sử dụng dạng hỗn dịch uống ở trẻ em từ 2 đến <12 tuổi.

#### **Tất cả thanh thiếu niên khác (12 đến 14 tuổi và ≥50 kg; 15 đến 17 tuổi ở mọi cân nặng)**

Dùng liều voriconazol tương tự như ở người lớn.

#### **Điều chỉnh liều dùng (Trẻ em [2 đến <12 tuổi] và thanh thiếu niên có cân nặng cơ thể thấp [12 đến 14 tuổi và <50 kg])**

Nếu đáp ứng điều trị của bệnh nhân không đủ, có thể tăng liều từng bước 1 mg/kg (hoặc thêm từng bước 50 mg nếu sử dụng liều uống tối đa 350 mg làm liều khởi đầu). Nếu bệnh nhân không thể dung nạp với liều điều trị, hãy giảm liều từng bước 1 mg/kg (hoặc giảm từng bước 50 mg nếu sử dụng liều uống tối đa 350 mg làm liều khởi đầu).

Sử dụng ở trẻ em từ 2 đến <12 tuổi bị suy gan hoặc 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 tới 100 ngày. Thời gian dự phòng nên càng ngắn càng tốt tùy thuộc vào nguy cơ phát triển nhiễm nấm xâm lấn (IFI) được xác định bằng sự giảm bạch cầu hoặc ức chế miễn dịch. Nó chỉ có thể được tiếp tục đến 180

ngày sau khi ghép trong trường hợp tiếp tục liệu pháp ức chế miễn dịch hoặc bệnh mảnh ghép chống ký chủ (GvHD).

#### Liều dùng

Phác đồ dùng thuốc được khuyến cáo trong điều trị dự phòng cũng giống như điều trị ở các nhóm tuổi tương ứng. Vui lòng tham khảo các bảng điều trị ở phía trên.

#### Thời gian điều trị dự phòng

Độ an toàn và hiệu quả của việc sử dụng voriconazol lâu hơn 180 ngày chưa được nghiên cứu đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng.

Sử dụng voriconazol trong điều trị dự phòng lâu hơn 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi phải đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

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

#### Điều chỉnh liều

Đối với việc sử dụng dự phòng, không nên điều chỉnh liều trong trường hợp thiếu hiệu quả hoặc tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị. Trong trường hợp tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị, phải ngừng sử dụng voriconazol và xem xét tới việc sử dụng các thuốc chống nấm thay thế.

#### Điều chỉnh liều trong trường hợp sử dụng phối hợp

Phenytoin có thể được dùng cùng với voriconazol nếu liều duy trì của voriconazol tăng từ 200 mg đến 400 mg uống, hai lần mỗi ngày (100 mg đến 200 mg uống, hai lần mỗi ngày ở bệnh nhân dưới 40 kg).

Nên tránh kết hợp voriconazol với rifabutin nếu có thể. Tuy nhiên, nếu sự kết hợp này là cần thiết, thì liều duy trì của voriconazol có thể tăng từ 200 mg đến 350 mg đường uống, hai lần mỗi ngày (100 mg đến 200 mg đường uống, hai lần mỗi ngày ở bệnh nhân dưới 40 kg).

Efavirenz có thể được dùng cùng với voriconazol nếu liều duy trì của voriconazol tăng lên 400 mg mỗi 12 giờ và liều efavirenz giảm 50%, tức là xuống còn 300 mg một lần mỗi ngày. Khi ngừng điều trị với voriconazol, nên quay lại liều efavirenz ban đầu.

#### Người già

Không cần điều chỉnh liều dùng ở người già.

#### Suy thận

Dược động học của voriconazol dùng đường uống không bị ảnh hưởng bởi suy thận. Do đó, không cần điều chỉnh khi dùng thuốc uống cho bệnh nhân suy thận nhẹ đến nặng.

Voriconazol được thẩm tách máu với độ thanh thải 121 ml/phút. Mỗi đợt chạy thận nhân tạo kéo dài 4 giờ không loại bỏ đủ lượng voriconazol để phải điều chỉnh liều.

#### Suy gan

Chế độ liều tấn công tiêu chuẩn nên được giữ nguyên nhưng liều duy trì thì nên giảm một nửa ở bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A và B) dùng voriconazol.

Voriconazol chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân xơ gan mạn tính nặng (Child-Pugh C).

Hạn chế dữ liệu về độ an toàn của voriconazol ở những bệnh nhân có xét nghiệm chức năng gan bất thường (aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT], kiềm phosphatase [ALP] hoặc tổng số bilirubin > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường).

Voriconazol có liên quan đến sự gia tăng trong 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 vượt trội so với nguy cơ tiềm ẩn. Bệnh nhân suy gan nặng phải được theo dõi cẩn thận về độc tính của thuốc.

#### Trẻ em

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

#### Cách dùng:

Viên nén bao phim voriconazol nên được uống ít nhất là một giờ trước hoặc một giờ sau bữa ăn.

### **5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Dùng đồng thời với các chất nền CYP3A4, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoizid, quinidin hoặc ivabradin do tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này 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 các thuốc

- này có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương.
- Chống chỉ định phối hợp voriconazol ở mức liều tiêu chuẩn với liều efavirenz 400 mg x 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 efavirenz trong huyết tương.
  - Phối hợp với ritonavir liều cao (400 mg trở lên x 2 lần/ngày) vì ritonavir làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol huyết tương ở người khỏe mạnh ở mức liều này.
  - Phối hợp với các alkaloid nấm cựa gà (ergotamin, dihydroergotamin), là chất nền CYP3A4, do nồng độ trong huyết tương của các thuốc này tăng lên có thể dẫn đến chứng ngộ độc nấm cựa gà.
  - Phối hợp với sirolimus vì voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ sirolimus trong huyết tương.
  - Dùng đồng thời voriconazol với naloxegol, một chất nền CYP3A4, vì nồng độ naloxegol trong huyết tương tăng các triệu chứng cai nghiện opioid.
  - Dùng đồng thời voriconazol với tolvaptan vì 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 phơi nhiễm lurasidon có khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng.
  - Dùng đồng thời với venetoclax khi bắt đầu và trong giai đoạn điều chỉnh 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.

## 6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

### Quá mẫn

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

### Tim mạch

Voriconazol gây kéo dài khoảng QTc. Đã có những trường hợp hiếm gặp về xoắn đỉnh ở bệnh nhân dùng voriconazol có yếu tố nguy cơ, như là tiền sử về hóa trị liệu gây độc cho tim, bệnh cơ tim, hạ kali máu và các thuốc sử dụng đồng thời có thể góp phần gây ra tình trạng này. Voriconazol nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân có khả năng mắc chứng loạn nhịp tim, như:

- Kéo dài khoảng QTc bẩm sinh hoặc mắc phải.
- Bệnh cơ tim, đặc biệt là khi có suy tim.
- Nhịp xoang chậm.
- Hiện có rối loạn nhịp tim có triệu chứng.
- Sử dụng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QTc. Rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magne máu và hạ calci máu nên được theo dõi và điều trị nếu cần thiết, trước khi bắt đầu và trong quá trình điều trị với voriconazol. Một nghiên cứu đã được thực hiện ở tình nguyện viên khỏe mạnh nhằm kiểm tra ảnh hưởng lên khoảng QTc của liều đơn voriconazol lên đến 4 lần so với liều thông thường hàng ngày. Không có đối tượng nào vượt quá ngưỡng có khả năng liên quan đến lâm sàng là 500 mili giây.

### Độc tính trên gan

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có trường hợp xảy ra các phản ứng gan nghiêm trọng trong khi điều trị với voriconazol (bao gồm viêm gan lâm sàng, ứ mật và suy gan kịch phát, bao gồm cả tử vong). Các trường hợp phản ứng ở gan được ghi nhận xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân mắc các bệnh lý nền nghiêm trọng (chủ yếu là bệnh ác tính huyết học). Các phản ứng gan thoáng qua, bao gồm viêm gan và vàng da, đã xảy ra ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ xác định nào khác. 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. Quản lý lâm sàng nên bao gồm đánh giá lâm sàng về chức năng gan (cụ thể là AST và ALT) khi bắt đầu điều trị bằng voriconazol và ít nhất là hàng tuần trong tháng đầu điều trị. Thời gian điều trị nên càng ngắn càng tốt; tuy nhiên, nếu dựa trên đánh giá giữa rủi ro và lợi ích, mà việc điều trị được tiếp tục, tần suất theo dõi có thể giảm xuống hàng tháng nếu không có thay đổi trong các xét nghiệm chức năng gan.

Nếu các xét nghiệm chức năng gan tăng cao rõ rệt, nên ngừng sử dụng voriconazol, trừ khi kết luận y tế về lợi ích - rủi ro của việc điều trị cho rằng bệnh nhân nên tiếp tục điều trị.

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

### **Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da**

#### **Nhiễm độc ánh sáng**

Ngoài ra, voriconazol có liên quan đến nhiễm độc ánh sáng bao gồm các phản ứng như tàn nhang, đồi mồi, dày sừng ánh sáng và pseudoporphyria. 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 cao (SPF).

#### **Ung thư tế bào vảy của da (SCC)**

Ung thư tế bào vảy của da (bao gồm SCC ở da tại chỗ hoặc bệnh Bowen) đã được báo cáo ở bệnh nhân, một số người trong số các bệnh nhân này đã có báo cáo về các phản ứng nhiễm độc ánh sáng trước đó. Nếu xảy ra phản ứng nhiễm độc ánh sáng, cần tham khảo ý kiến các bác sĩ về việc nên ngừng sử dụng voriconazol và sử dụng các thuốc chống nấm thay thế và bệnh nhân nên được chuyển đến bác sĩ da liễu. Tuy nhiên, nếu tiếp tục dùng voriconazol, thì việc đánh giá da liễu phải được thực hiện một cách có hệ thống và thường xuyên, để cho phép phát hiện và xử trí sớm các tổn thương tiền ung thư. Nên ngừng dùng voriconazol nếu tổn thương da tiền ung thư hoặc ung thư tế bào vảy được xác định.

#### **Phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da**

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu 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 tính mạng hoặc gây tử vong, đã được báo cáo khi sử dụng thuốc voriconazol. Nếu bệnh nhân bị phát ban, thì phải được theo dõi chặt chẽ và ngưng dùng voriconazol nếu tổn thương tiến triển.

#### **Tuyến thượng thận**

Các trường hợp suy tuyến thượng thận có thể hồi phục đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng azol bao gồm voriconazol. Suy tuyến thượng thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng azol có hoặc không có corticosteroid đồng thời. Ở những bệnh nhân dùng azol mà không dùng corticosteroid, suy thượng thận có liên quan đến sự ức chế trực tiếp quá trình tạo steroid của azol. Ở những bệnh nhân dùng corticosteroid, sự ức chế CYP3A4 liên quan đến voriconazol trong quá trình chuyển hóa có thể dẫn đến dư thừa corticosteroid và ức chế tuyến thượng thận (xem phần 4.5). Hội chứng Cushing có hoặc không có suy thượng thận sau đó cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng voriconazol đồng thời với corticosteroid.

Bệnh nhân điều trị lâu dài với voriconazol và corticosteroid (bao gồm cả corticosteroid dạng hít, ví dụ budesonid và corticosteroid dạng xịt) 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 triển các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng Cushing hoặc suy tuyến thượng thận.

#### **Điều trị dài ngày**

Tiếp xúc dài ngày (điều trị hoặc điều trị dự phòng) lâu hơn 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi phải đánh giá cẩn thận giữa rủi ro và lợi ích và do đó các bác sĩ nên cân nhắc sự cần thiết để hạn chế sự tiếp xúc với voriconazol.

Ung thư tế bào vảy của da (SCC) (bao gồm SCC ở da tại chỗ hoặc bệnh Bowen) đã được báo cáo liên quan đến điều trị voriconazol dài ngày.

Viêm màng xương không do nhiễm trùng có nồng độ fluorid và phosphatase kiềm 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 thì phải xem xét tới việc ngừng voriconazol sau khi đã tham khảo ý kiến đa khoa.

#### **Các phản ứng bất lợi trên thị giác**

Đã có báo cáo về các phản ứng bất lợi trên thị giác kéo dài, bao gồm mờ mắt, viêm dây thần kinh thị giác và phù gai thị.

#### **Phản ứng bất lợi trên 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 nếu được điều trị đồng thời với các

thuốc gây độc thận và có các bệnh lý kèm theo có thể dẫn đến giảm chức năng thận.

#### **Theo dõi chức năng thận**

Bệnh nhân cần được theo dõi về sự phát triển của chức năng thận bất thường. Điều này nên bao gồm đánh giá lâm sàng, 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 viêm tụy cấp (ví dụ, hóa trị liệu gần đây, ghép tế bào gốc tạo máu [HSCT]), cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị voriconazol. Theo dõi amylase hoặc lipase huyết thanh có thể được xem xét trong tình huống lâm sàng này.

#### **Trẻ em**

Độ an toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới hai tuổi chưa được thiết lập. Voriconazol được chỉ định cho trẻ em từ hai tuổi trở lên. Tần suất tăng men gan cao hơn đã được quan sát thấy ở trẻ em. Cần theo dõi chức năng gan 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 cân nặng cơ thể rất thấp so với tuổi. Trong trường hợp đó, nên dùng voriconazol tiêm tĩnh mạch.

#### **Phản ứng không mong muốn nghiêm trọng trên da (bao gồm SCC)**

Tần suất gặp các phản ứng nhiễm độc ánh sáng cao hơn ở trẻ em. Ví dụ như tỷ lệ gặp SCC tăng lên đã được báo cáo, các biện pháp nghiêm ngặt để chống nắng được bảo đảm trong nhóm đối tượng này. Ở trẻ em bị tổn thương do ánh nắng như đồi mồi hoặc tàn nhang thì nên tránh ánh nắng mặt trời và theo dõi da liễu 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 nghiêm trọng trên da bao gồm nhiễm độc ánh sáng và SCC, rối loạn thị giác nghiêm trọng hoặc kéo dài và viêm màng xương), phải ngừng sử dụng voriconazol và sử dụng các thuốc chống nấm thay thế.

#### **Phenytoin (chất nền CYP2C9 và chất cảm ứng CYP450 mạnh)**

Cần theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin khi phenytoin phối hợp với voriconazol. Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và phenytoin trừ khi lợi ích vượt trội so với rủi ro.

#### **Efavirenz (chất cảm ứng CYP450; chất ức chế và chất nền CYP3A4)**

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

#### **Glasdegib (chất nền CYP3A4)**

Dùng đồng thời voriconazol có thể 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 ECG thường xuyên.

#### **Thuốc ức chế tyrosine kinase (chất nền CYP3A4)**

Dùng đồng thời voriconazol với thuốc ức chế tyrosine kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4 sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc ức chế tyrosine kinase và nguy cơ xảy ra phản ứng phụ. 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)**

Cần theo dõi cẩn thận số lượng tế bào máu đầy đủ và các phản ứng không mong muốn của rifabutin (ví dụ, viêm màng bồ đào) khi rifabutin được dùng cùng với voriconazol. Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và rifabutin trừ khi lợi ích vượt trội so với rủi ro.

#### **Ritonavir (chất cảm ứng mạnh CYP450; chất ức chế và chất nền CYP3A4)**

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

#### **Everolimus (chất nền CYP3A4, chất nền P-gp)**

Không nên dùng đồng thời voriconazol với everolimus vì voriconazol làm tăng đáng kể nồng độ everolimus. Hiện tại không có đủ dữ liệu để đưa ra các khuyến cáo về việc sử dụng thuốc trong tình huống này.

#### **Methadon (chất nền CYP3A4)**

Cần theo dõi thường xuyên các phản ứng không mong muốn và độc tính liên quan đến methadon, bao gồm cả kéo dài khoảng QTc, khi dùng chung với voriconazol vì nồng độ

methadon tăng sau khi dùng đồng thời voriconazol. Có thể cần giảm liều methadon.

#### **Các thuốc giảm đau opiate tác dụng ngắn (chất nền CYP3A4)**

Cần nhắc giảm liều alfentanil, fentanyl và các loại thuốc giảm đau opiate tác dụng ngắn khác có cấu trúc tương tự alfentanil và được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: sufentanil) khi dùng chung với voriconazol. Vì thời gian bán hủy của alfentanil kéo dài gấp 4 lần khi dùng đồng thời với voriconazol, và trong một nghiên cứu độc lập được công bố, việc sử dụng đồng thời với voriconazol với fentanyl dẫn đến sự gia tăng của  $AUC_{0-\infty}$  trung bình của fentanyl, nên có thể cần phải thường xuyên theo dõi các phản ứng không mong muốn của thuốc giảm đau opiate (bao gồm cả thời gian theo dõi hô hấp dài hơn).

#### **Các thuốc giảm đau opiate tác dụng kéo dài (chất nền CYP3A4)**

Giảm liều oxycodon và các opiate tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ, hydrocodon) nên được xem xét khi dùng chung với voriconazol. Nên theo dõi thường xuyên các phản ứng không mong muốn liên quan đến thuốc giảm đau này.

#### **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 của voriconazol ở người khỏe mạnh. Việc giảm liều và/hoặc tần suất dùng của voriconazol và fluconazol để loại bỏ ảnh hưởng này chưa được thiết lập. Cần theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến voriconazol nếu voriconazol được sử dụng tuần tự sau fluconazol.

#### **Cảnh báo liên quan đến tá dược**

Thuốc có chứa lactose, bệnh nhân mắc bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc rối loạn hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

### **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

#### **Phụ nữ có thai**

Không có sẵn dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng voriconazol ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy có độc tính sinh sản. Những nguy cơ tiềm ẩn cho con người chưa được xác định. Không được sử dụng voriconazol trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích mang lại cho người mẹ vượt trội hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Không được sử dụng voriconazol cho phụ nữ có thai trừ khi lợi ích cho người mẹ rõ ràng vượt xa nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

#### **Phụ nữ có khả năng mang thai**

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

#### **Phụ nữ cho con bú**

Chưa có nghiên cứu về sự bài tiết voriconazol qua sữa mẹ. Phải ngừng cho con bú khi bắt đầu điều trị với voriconazol.

#### **Khả năng sinh sản**

Trong một nghiên cứu trên động vật, không thấy suy giảm khả năng sinh sản ở chuột đực và chuột cái.

### **8. 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 sử dụng máy móc. Nó có thể gây ra những thay đổi thoáng qua và có hồi phục tới tầm nhìn, bao gồm làm mờ, thay đổi/tăng nhận thức thị giác và/hoặc chứng sợ ánh sáng. Bệnh nhân cần phải tránh các nhiệm vụ có thể nguy hiểm, chẳng hạn như lái xe hoặc vận hành máy móc khi gặp các triệu chứng này.

### **9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

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

Trừ khi có quy định khác, các nghiên cứu tương tác thuốc đã được thực hiện ở những đối tượng nam trưởng thành khỏe mạnh dùng đa liều cho đến trạng thái ổn định với voriconazol đường

uống ở mức liều 200 mg hai lần mỗi ngày (BID). Những kết quả này có liên quan đến các nhóm đối tượng khác và đường dùng.

Voriconazol nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QTc. Còn có khả năng voriconazol làm tăng nồng độ trong huyết tương của các chất được chuyển hóa bởi các isoenzyme CYP3A4 (một số thuốc kháng histamin, quinidin, cisaprid, pimozid), nên chống chỉ định việc sử dụng đồng thời.

#### Bảng tương tác thuốc

Tương tác giữa voriconazol và các thuốc khác được liệt kê trong bảng dưới đây (1 lần/ngày “QD”, 2 lần/ngày “BID”, 3 lần/ngày “TID” và không được xác định “ND”). Hướng của mũi tên cho từng thông số được động học dựa trên khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ trung bình hình học nằm trong ( $\leftrightarrow$ ), dưới ( $\downarrow$ ) hoặc cao hơn ( $\uparrow$ ) trong phạm vi 80-125%. Ký hiệu (\*) biểu thị sự tương tác hai chiều. AUC<sub>τ</sub>, AUC<sub>t</sub> và AUC<sub>0-∞</sub> đại diện cho khu vực dưới đường cong trong một khoảng thời gian định lượng, từ thời gian 0 đến thời gian với phép đo có thể phát hiện được và từ thời gian từ 0 đến vô cùng, tương ứng.

Các tương tác trong bảng được trình bày theo thứ tự sau: chống chỉ định, những điều trị cần điều chỉnh liều và theo dõi lâm sàng và/hoặc sinh học cẩn thận, và cuối cùng là những thuốc không có tương tác được động học quan trọng nhưng có thể được quan tâm lâm sàng trong lĩnh vực trị liệu này.

| <b>Thuốc<br/>(Cơ chế tương tác)</b>                                                                                                                                                                                                                             | <b>Tương tác<br/>[Thay đổi trung bình hình học<br/>(%)]</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Các khuyến cáo cho việc sử<br/>dụng phối hợp</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Astemizol, cisaprid, pimozid, quinidin, terfenadin và ivabradin<br>[chất nền CYP3A4]                                                                                                                                                                            | Mặc dù chưa được nghiên cứu, nhưng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này tăng lên có thể dẫn đến kéo dài khoảng QTc và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.                                                                                                                                                                                                    | Chống chỉ định.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Carbamazepin và barbiturat tác dụng kéo dài (ví dụ: phenobarbital, mephobarbital)<br>[Gây cảm ứng CYP450 mạnh]                                                                                                                                                  | Mặc dù không 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 (thuốc ức chế enzym phiên mã ngược non-nucleoside)<br>[chất cảm ứng CYP450; chất ức chế và chất nền CYP3A4]<br>Efavirenz 400 mg QD, dùng đồng thời với voriconazol 200 mg BID*<br><br>Efavirenz 300 mg QD, dùng đồng thời với voriconazol 400 mg BID* | Efavirenz C <sub>max</sub> ↑ 38%<br>Efavirenz AUC <sub>τ</sub> ↑ 44%<br>Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 61%<br>Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 77%<br>So với efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C <sub>max</sub> ↔<br>Efavirenz AUC <sub>τ</sub> ↑ 17%<br>So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 23%<br>Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 7% | Chống chỉ định sử dụng liều chuẩn của voriconazol với liều efavirenz từ 400 mg QD trở lên.<br><br>Voriconazol có thể được dùng cùng với efavirenz nếu liều duy trì voriconazol tăng lên 400 mg BID và liều efavirenz giảm xuống còn 300 mg QD. Khi ngừng điều trị với voriconazol, nên dùng lại liều efavirenz ban đầu |
| Alkaloid nấm cựa gà (ví dụ: ergotamin và dihydroergotamin)<br>[chất nền CYP3A4]                                                                                                                                                                                 | Mặc dù chưa được nghiên cứu, nhưng voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ của các alkaloid nấm cựa gà trong huyết tương và                                                                                                                                                                                                                               | Chống chỉ định.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                      | dẫn đến hiện tượng ngộ độc nấm cựa gà.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Lurasidone<br>[chất nền CYP3A4]                                                                                                                                                      | Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ lurasidone trong huyết tương                                                                                                                                                                                                                                                                   | Chống chỉ định.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Naloxegol<br>[chất nền CYP3A4]                                                                                                                                                       | Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ naloxegol trong huyết tương                                                                                                                                                                                                                                                                    | Chống chỉ định.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Rifabutin<br>[chất gây cảm ứng CYP450 mạnh]<br>300 mg QD<br><br>300 mg QD (dùng đồng thời với voriconazol 350 mg BID)*<br><br>300 mg QD (dùng đồng thời với voriconazol 400 mg BID)* | Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 69%<br>Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 78%<br>So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 4%<br>Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 32%<br><br>Rifabutin C <sub>max</sub> ↑ 195%<br>Rifabutin AUC <sub>τ</sub> ↑ 331%<br>So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 104%<br>Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 87% | Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và rifabutin trừ khi lợi ích vượt trội so với rủi ro. Liều duy trì của voriconazol có thể tăng lên 5 mg/kg BID tiêm tĩnh mạch hoặc từ 200 mg đến 350 mg BID đường uống (100 mg đến 200 mg BID ở bệnh nhân dưới 40 kg). Cần theo dõi cẩn thận công thức máu và các phản ứng không mong muốn của rifabutin (ví dụ, viêm màng bồ đào) khi rifabutin được dùng cùng với voriconazol. |
| Rifampicin (600 mg QD)<br>[chất cảm ứng CYP450 mạnh]                                                                                                                                 | Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 93%<br>Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 96%                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Chống chỉ định                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ritonavir (ức chế protease)<br>[chất cảm ứng CYP450 mạnh; chất ức chế và chất nền CYP3A4]<br>Liều cao (400 mg BID)<br><br>Liều thấp (100 mg BID)*                                    | Ritonavir C <sub>max</sub> and AUC <sub>τ</sub> ↔<br>Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 66%<br>Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 82%<br>Ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 25%<br>Ritonavir AUC <sub>τ</sub> ↓ 13%<br>Voriconazol C <sub>max</sub> ↓ 24%<br>Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↓ 39%                                                                                            | Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazol và ritonavir liều cao (400 mg trở lên BID). Nên tránh dùng đồng thời voriconazol và ritonavir liều thấp (100 mg BID) trừ khi đánh giá lợi ích/ nguy cơ để chứng minh rằng việc sử dụng voriconazol là cần thiết.                                                                                                                                                               |
| St. John's Wort<br>[chất gây cảm ứng CYP450 ; chất gây cảm ứng P-gp]<br>300 mg TID (dùng đồng thời với voriconazol 400 mg liều đơn)                                                  | Trong một nghiên cứu độc lập được công bố, Voriconazol AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59%                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Chống chỉ định                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Tolvaptan<br>[chất nền CYP3A4]                                                                                                                                                       | Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ tolvaptan trong huyết tương                                                                                                                                                                                                                                                                    | Chống chỉ định.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Venetoclax                                                                                                                                                                           | Mặc dù chưa được nghiên cứu,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Chống chỉ định sử dụng đồng                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [chất nền CYP3A4]                                                                                                                                                                        | voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ venetoclax trong huyết tương                                                                                                                                                     | thời voriconazol khi bắt đầu và trong giai đoạn điều chỉnh liều venetoclax. Cần giảm liều venetoclax theo hướng dẫn thông tin kê đơn venetoclax khi dùng liều ổn định hàng ngày; khuyến cáo theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu độc tính.                                                                                                                                                    |
| Fluconazol<br>(200 mg QD)<br>[chất ức chế CYP2C9,<br>CYP2C19 và CYP3A4]                                                                                                                  | Voriconazol $C_{max}$ ↑ 57%<br>Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 79%<br>Fluconazol $C_{max}$ ND<br>Fluconazol $AUC_{\tau}$ ND                                                                                                            | Việc giảm liều và/hoặc tần suất dùng của voriconazol và fluconazol để loại bỏ ảnh hưởng này chưa được thiết lập. Cần theo dõi các phản ứng không mong muốn liên quan đến voriconazol nếu voriconazol được sử dụng tuần tự sau fluconazol.                                                                                                                                               |
| Phenytoin<br>[chất nền CYP2C9 và<br>chất cảm ứng CYP450<br>mạnh]<br>300 mg QD<br><br>300 mg QD (dùng đồng<br>thời voriconazol 400<br>mg BID)*                                            | Voriconazol $C_{max}$ ↓ 49%<br>Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↓ 69%<br><br>Phenytoin $C_{max}$ ↑ 67%<br>Phenytoin $AUC_{\tau}$ ↑ 81%<br>So với voriconazol 200 mg BID,<br>Voriconazol $C_{max}$ ↑ 34%<br>Voriconazol $AUC_{\tau}$ ↑ 39% | Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và phenytoin trừ khi lợi ích vượt trội so với rủi ro. Cần theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin trong huyết tương.<br><br>Phenytoin có thể được dùng cùng với voriconazol nếu liều duy trì của voriconazol tăng lên 5 mg/kg Tiêm tĩnh mạch BID 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<br>[chất cảm ứng<br>CYP2C9, CYP2C19]                                                                                                                                          | Voriconazol $C_{max}$ ↑ 39%<br>Voriconazol $AUC_{0-12}$ ↓ 44%<br>Voriconazol $AUC_{12}$ ↓ 51%                                                                                                                                     | Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời voriconazol với letermovir, theo dõi tình trạng mất hiệu quả của voriconazol.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Flucloxacillin<br>[chất cảm ứng<br>CYP450]                                                                                                                                               | Nồng độ voriconazol trong huyết tương giảm đáng kể đã được báo cáo                                                                                                                                                                | Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời voriconazol với flucloxacillin, theo dõi khả năng mất hiệu quả của voriconazol (ví dụ: theo dõi thuốc điều trị); có thể cần tăng liều voriconazol.                                                                                                                                                                                      |
| Glasdegib<br>[chất nền 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 khỏi việc sử dụng đồng thời, nên theo dõi ECG thường xuyên.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Thuốc ức chế tyrosine kinase (ví dụ: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib)<br>[chất nền CYP3A4] | Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc ức chế tyrosine kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4.                                                                                   | Nếu không thể tránh khỏi việc sử dụng đồng thời, nên giảm liều thuốc ức chế tyrosine kinase.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thuốc chống đông máu Warfarin (30 mg liều đơn, dùng đồng thời với 300 mg BID voriconazol)<br>[chất nền CYP2C9]<br>Coumarin đường uống khác (ví dụ: phenprocoumon, acenocoumarol)<br>[chất nền CYP2C9 và CYP3A4]                     | Tăng tối đa thời gian prothrombin lên khoảng 2 lần.<br>Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có thể làm tăng nồng độ coumarin trong huyết tương có thể gây tăng thời gian prothrombin.                                                                                                                                                                                                                        | Cần theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc các xét nghiệm chống đông máu phù hợp khác, và nên điều chỉnh liều thuốc chống đông máu phù hợp.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ivacaftor<br>[chất nền CYP3A4]                                                                                                                                                                                                      | Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ ivacaftor trong huyết tương với nguy cơ tăng phản ứng bất lợi.                                                                                                                                                                                                                                                                             | Khuyến cáo giảm liều ivacaftor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Benzodiazepin<br>[chất nền CYP3A4]<br><br>Midazolam (0,05 mg/kg liều đơn tiêm tĩnh mạch)<br><br>Midazolam (7,5 mg uống liều duy nhất)<br><br>Các loại benzodiazepin khác (ví dụ: triazolam, alprazolam)                             | Trong một nghiên cứu độc lập được công bố:<br><br>Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 lần<br><br>Trong một nghiên cứu độc lập được công bố:<br>Midazolam $C_{max}$ ↑ 3,8 lần<br>Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 0,3 lần<br><br>Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các loại benzodiazepin khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 và dẫn đến tác dụng an thần kéo dài. | Nên xem xét giảm liều thuốc benzodiazepin.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Thuốc ức chế miễn dịch<br>[chất nền CYP3A4]<br>Sirolimus (2 mg liều đơn)<br>Everolimus<br>[chất nền P-gp]<br><br>Ciclosporin (ở những người ghép thận ổn định đang điều trị bằng ciclosporin lâu dài)<br><br>Tacrolimus (0,1 mg/kg) | Trong một nghiên cứu độc lập được công bố:<br>Sirolimus $C_{max}$ ↑ 6,6 lần<br>Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 lần<br>Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ everolimus trong huyết tương.<br><br>Ciclosporin $C_{max}$ ↑ 13%<br>Ciclosporin $AUC_{\tau}$ ↑ 70%<br><br>Tacrolimus $C_{max}$ ↑ 117%                                                                        | Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazol và sirolimus.<br><br>Không khuyến cáo sử dụng đồng thời voriconazol và everolimus vì voriconazol sẽ làm tăng đáng kể nồng độ everolimus.<br>Khi bắt đầu dùng voriconazol ở những bệnh nhân đã dùng ciclosporin, nên giảm liều ciclosporin xuống một nửa và theo dõi cẩn thận mức độ ciclosporin. Tăng nồng độ ciclosporin sẽ làm tăng độc tính trên thận. <u>Khi ngừng sử dụng voriconazol, nồng độ ciclosporin phải được theo dõi cẩn thận và tăng liều khi cần thiết.</u><br><br>Khi bắt đầu dùng voriconazol ở |

|                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| liều đơn)                                                                                                                   | Tacrolimus AUC <sub>t</sub> ↑ 221%                                                                                                                                                                                                                                                                                  | những bệnh nhân đã dùng tacrolimus, nên giảm liều tacrolimus xuống còn 1/3 liều ban đầu và theo dõi cẩn thận mức độ tacrolimus. Tăng nồng độ tacrolimus sẽ làm tăng độc tính trên thận. <u>Khi ngưng voriconazol, nồng độ tacrolimus phải được theo dõi cẩn thận và tăng liều khi cần thiết.</u> |
| Thuốc giảm đau opiate tác dụng kéo dài<br>[chất nền CYP3A4]<br>Oxycodon (10 mg liều đơn)                                    | Trong một nghiên cứu độc lập được công bố:<br>Oxycodon C <sub>max</sub> ↑ 1,7 lần<br>Oxycodon AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 3,6 lần                                                                                                                                                                                          | Nên giảm liều oxycodon và các thuốc giảm đau opiate tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: hydrocodon). Có thể cần phải theo dõi thường xuyên các phản ứng không mong muốn liên quan đến thuốc giảm đau này.                                                                   |
| Methadon (32-100 mg QD)<br>[chất nền CYP3A4]                                                                                | R-methadon (có hoạt tính)<br>C <sub>max</sub> ↑ 31%<br>R-methadon (có hoạt tính)<br>AUC <sub>t</sub> ↑ 47%<br>S-methadon C <sub>max</sub> ↑ 65%<br>S-methadon AUC <sub>t</sub> ↑ 103%                                                                                                                               | Cần theo dõi thường xuyên các phản ứng không mong muốn và độc tính liên quan đến methadon, bao gồm cả kéo dài khoảng QTc. Có thể cần giảm liều methadon.                                                                                                                                         |
| Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs)<br>[chất nền CYP2C9]<br>Ibuprofen (400 mg liều đơn)<br>Diclofenac (50 mg liều đơn)  | S-Ibuprofen C <sub>max</sub> ↑ 20%<br>S-Ibuprofen AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 100%<br><br>Diclofenac C <sub>max</sub> ↑ 114%<br>Diclofenac AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 78%                                                                                                                                                        | Nên theo dõi thường xuyên các phản ứng không mong muốn và độc tính liên quan đến NSAID. Có thể cần giảm liều NSAID                                                                                                                                                                               |
| Omeprazol (40 mg QD)*<br>[chất ức chế CYP2C19, chất nền CYP2C19 và CYP3A4]                                                  | Omeprazol C <sub>max</sub> ↑ 116%<br>Omeprazol AUC <sub>t</sub> ↑ 280%<br>Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 15%<br>Voriconazol AUC <sub>t</sub> ↑ 41%<br>Các chất ức chế bơm proton khác là chất nền 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 cần phải điều chỉnh liều dùng của voriconazol.<br><br>Khi bắt đầu dùng voriconazol ở những bệnh nhân đã dùng liều omeprazol từ 40 mg trở lên, nên giảm liều omeprazol xuống một nửa                                                                                                        |
| Thuốc tránh thai đường uống*<br>[chất nền CYP3A4; chất ức chế CYP2C19]<br>Norethisteron/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD) | Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↑ 36%<br>Ethinylestradiol AUC <sub>t</sub> ↑ 61%<br>Norethisteron C <sub>max</sub> ↑ 15%<br>Norethisteron AUC <sub>t</sub> ↑ 53%<br>Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 14%<br>Voriconazol AUC <sub>t</sub> ↑ 46%                                                                      | Nên theo dõi các phản ứng không mong muốn liên quan đến thuốc tránh thai đường uống, ngoài những phản ứng không mong muốn đối với voriconazol                                                                                                                                                    |
| Thuốc giảm đau opiate tác dụng ngắn [chất nền CYP3A4]<br>Alfentanil (20 µg/kg)                                              | Trong một nghiên cứu độc lập được công bố:<br><br>Alfentanil AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 6 lần                                                                                                                                                                                                                             | Nên giảm liều alfentanil, fentanyl và các loại thuốc giảm đau opiat tác dụng ngắn khác có cấu trúc tương tự alfentanil và được                                                                                                                                                                   |

|                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| liều đơn, dùng đồng thời với naloxon)<br>Fentanyl (5 µg/kg liều đơn)                                                                                                 | Trong một nghiên cứu độc lập được công bố:<br>Fentanyl AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 1,34 lần                                                                                                                                                                                                                                     | chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: sufentanil). Khuyến cáo theo dõi mở rộng và thường xuyên đối với suy hô hấp và các phản ứng không mong muốn khác liên quan đến thuốc giảm đau này. |
| Statin (ví dụ: lovastatin)<br>[chất nền CYP3A4]                                                                                                                      | Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ statin trong huyết tương được chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể dẫn đến tiêu cơ vân                                                                                                                                                                  | Nếu không thể tránh khỏi việc sử dụng đồng thời voriconazol với statin được chuyển hóa bởi CYP3A4 thì nên xem xét việc giảm liều statin.                                         |
| Các thuốc Sulfonylurea (ví dụ: tolbutamid, glipizid, glyburid)<br>[chất nền CYP2C9]                                                                                  | Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ sulfonylurea trong huyết tương và gây hạ đường huyết.                                                                                                                                                                                              | Cần theo dõi cẩn thận đường huyết. Nên giảm liều sulfonylurea.                                                                                                                   |
| Vinca Alkaloid (ví dụ, vincristin và vinblastin)<br>[Chất nền CYP3A4]                                                                                                | Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ của vinca alkaloid trong huyết tương và dẫn đến nhiễm độc thần kinh                                                                                                                                                                                | Nên xem xét việc giảm liều dùng của thuốc vinca alkaloid.                                                                                                                        |
| Các thuốc ức chế HIV Protease (ví dụ: saquinavir, amprenavir và nelfinavir)*<br>[chất nền và chất ức chế CYP3A4]                                                     | Không có nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu <i>in vitro</i> cho thấy voriconazol có thể ức chế chuyển hóa các chất ức chế protease HIV và chuyển hóa của voriconazol cũng có thể bị ức chế bởi các chất ức chế protease HIV                                                                                             | Theo dõi cẩn thận về sự xuất hiện của bất kỳ độc tính nào của thuốc và/hoặc thiếu hiệu quả, và điều chỉnh liều có thể cần thiết.                                                 |
| Các chất ức chế enzym sao chép ngược non-Nucleoside khác (NNRTI) (ví dụ: delavirdin, nevirapin) *<br><br>[Chất nền CYP3A4, chất ức chế hoặc chất gây cảm ứng CYP450] | Không nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu <i>in vitro</i> cho thấy sự chuyển hóa của voriconazol có thể bị ức chế bởi NNRTI và voriconazol có thể ức chế chuyển hóa NNRTI.<br><br>Những phát hiện về tác dụng của efavirenz đối với voriconazol cho thấy rằng sự chuyển hóa của voriconazol có thể được gây ra bởi NNRTI | Theo dõi cẩn thận về sự xuất hiện của bất kỳ độc tính nào của thuốc và/hoặc thiếu hiệu quả, và điều chỉnh liều có thể cần thiết.                                                 |
| Tretinoin<br>[chất nền CYP3A4]                                                                                                                                       | Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có thể làm tăng nồng độ tretinoin và tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng bất lợi (u não giả, tăng calci huyết).                                                                                                                                                                    | Nên điều chỉnh liều tretinoin trong khi điều trị bằng voriconazol và sau khi ngừng thuốc                                                                                         |
| Cimetidin (400 mg BID)<br>[chất ức chế CYP450 không đặc hiệu và làm tăng pH dạ dày]                                                                                  | Voriconazol C <sub>max</sub> ↑ 18%<br>Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↑ 23%                                                                                                                                                                                                                                                 | Không cần điều chỉnh liều                                                                                                                                                        |
| Digoxin (0,25 mg QD)<br>[chất nền P-gp]                                                                                                                              | Digoxin C <sub>max</sub> ↔<br>Digoxin AUC <sub>τ</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                                 | Không cần điều chỉnh liều                                                                                                                                                        |
| Indinavir (800 mg TID)                                                                                                                                               | Indinavir C <sub>max</sub> ↔                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Không cần điều chỉnh liều                                                                                                                                                        |

|                                                                                                    |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [chất ức chế và chất nền CYP3A4]                                                                   | Indinavir AUC ↔<br>Voriconazol C <sub>max</sub> ↔<br>Voriconazol AUC <sub>τ</sub> ↔                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Kháng sinh macrolide<br>Erythromycin (1 g BID)<br>[chất ức chế CYP3A4]<br>Azithromycin (500 mg QD) | Voriconazol C <sub>max</sub> and AUC <sub>τ</sub> ↔<br><br>Voriconazol C <sub>max</sub> and AUC <sub>τ</sub> ↔<br>Chưa rõ ảnh hưởng của voriconazol tới erythromycin và azithromycin. | Không cần điều chỉnh liều                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Acid mycophenolic (1 g liều đơn)<br>[chất nền UDP-glucuronyl transferase]                          | Acid mycophenolic C <sub>max</sub> ↔<br>Acid mycophenolic AUC <sub>τ</sub> ↔                                                                                                          | Không cần điều chỉnh liều                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Corticosteroids<br>Prednisolon (60 mg liều đơn)<br>[chất nền CYP3A4]                               | Prednisolon C <sub>max</sub> ↑ 11%<br>Prednisolon AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 34%                                                                                                            | Không cần điều chỉnh liều<br>Bệnh nhân điều trị lâu dài với voriconazol và corticosteroid (bao gồm cả corticosteroid dạng hít, ví dụ budesonide và corticosteroid dạng xịt) 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. |
| Ranitidin (150 mg BID)<br>[tăng pH dạ dày]                                                         | Voriconazol C <sub>max</sub> và AUC <sub>τ</sub> ↔                                                                                                                                    | Không cần điều chỉnh liều                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**Tương kỵ:** Không áp dụng.

## 10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

### Tóm tắt độ an toàn của thuốc

Độ 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 lớn trong các thử nghiệm dự phòng. Nhóm đối tượng này đại diện cho một quần thể không đồng nhất, bao gồm những bệnh nhân mắc bệnh ác tính về huyết học, bệnh nhân HIV bị nhiễm nấm candida thực quản và nhiễm nấm dai dẳng, bệnh nhân không bị giảm bạch cầu nhiễm nấm candida hoặc aspergillosis và tình nguyện viên khỏe mạnh.

Các phản ứng không mong muốn thường được báo cáo là suy giảm thị lực, sốt, phát ban, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, nhức 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 không mong muốn nói chung là nhẹ đến trung bình. Không thấy sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng khi dữ liệu an toàn được phân tích theo độ tuổi, chủng tộc hoặc giới tính.

### Liệt kê các phản ứng bất lợi

Vì phần lớn các nghiên cứu đều có tính chất mở nên tất cả các phản ứng bất lợi có quan hệ nhân quả và phân loại tần suất của chúng ở 1.873 người trưởng thành từ các nghiên cứu điều trị tổng hợp (1.603) và điều trị dự phòng (270), theo hệ thống cơ quan, đều được liệt kê.

Phân 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 ( $<1/10.000$ ); chưa rõ (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:

Rất thường gặp, ADR  $\geq 1/10$

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Phù mạch ngoại biên.

Thần kinh: Đau đầu.

Mắt: Giảm thị lực.

Hô hấp: Suy hô hấp<sup>9</sup>.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng, nôn.

Rối loạn gan mật: Xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Da và mô dưới da: Phát ban.

Toàn thân: Sốt.

*Thường gặp,  $1/100 \leq ADR < 1/10$*

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm xoang.

Máu và hệ bạch huyết: Chứng mất bạch cầu hạt<sup>1</sup>, giảm toàn thể huyết cầu, giảm số lượng tiểu cầu<sup>2</sup>, giảm bạch cầu, thiếu máu.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Hạ đường máu, hạ kali máu, hạ natri máu.

Tâm thần: Trầm cảm, ảo giác, lo lắng, mất ngủ, kích động, lú lẫn.

Thần kinh: Co giật, ngất, run, tăng trương lực cơ<sup>3</sup>, dị cảm, buồn ngủ, chóng mặt.

Mắt: Xuất huyết võng mạc.

Tim: Rối loạn nhịp tim trên thất, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm.

Mạch máu: Hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch.

Hô hấp: Hội chứng suy hô hấp cấp tính, phù phổi.

Tiêu hóa: Viêm môi, khó tiêu, táo bón, viêm lợi.

Gan mật: Vàng da, vàng da ứ mật, viêm gan<sup>10</sup>.

Da và mô dưới da: Viêm da tróc vảy, rụng tóc, phát ban dát-sần, ngứa, ban đỏ.

Cơ xương khớp: Đau lưng.

Thận: Suy thận cấp, tiểu máu.

Toàn thân: Đau ngực, phù mắt<sup>11</sup>, suy nhược, ớn lạnh.

Xét nghiệm: Tăng creatinin máu.

*Ít gặp,  $1/1.000 \leq ADR < 1/100$*

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: Viêm đại tràng giả mạc.

Máu và hệ bạch huyết: Suy tủy xương, nổi hạch, tăng bạch cầu ái toan.

Miễn dịch: Quá mẫn.

Nội tiết: Suy thượng thận, suy giáp.

Thần kinh: Phù não, bệnh não<sup>4</sup>, rối loạn ngoại tháp, bệnh lý thần kinh ngoại biên, mất điều hòa, giảm xúc giác, loạn vị giác.

Mắt: Rối loạn thần kinh thị giác<sup>7</sup>, phù gai thị<sup>8</sup>, cơn xoay mắt, nhìn đôi, viêm màng cứng, viêm mí mắt.

Tai: Giảm thính giác, chóng mặt, ù tai.

Tim: Rung tâm thất, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, điện tâm đồ khoảng QT kéo dài, nhịp nhanh trên thất.

Mạch máu: Viêm tĩnh mạch huyết khối, viêm mạch bạch huyết.

Tiêu hóa: Viêm phúc mạc, viêm tụy, lười sung, viêm tá tràng, viêm dạ dày ruột, viêm lưỡi.

Gan mật: Suy gan, chứng gan to, viêm túi mật, sỏi mật.

Da và mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson<sup>8</sup>, nhiễm độc ánh sáng, ban xuất huyết, nổi mề đay, dị ứng viêm da, phát ban dát, phát ban sần, chàm.

Cơ xương: Viêm khớp.

Thận: Hoại tử ống thận, protein niệu, viêm thận.

Toàn thân: Phản ứng tại chỗ tiêm truyền, triệu chứng như cúm.

Xét nghiệm: Tăng urê máu, tăng cholesterol máu.

*Hiếm gặp,  $1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$*

Máu và hệ bạch huyết: Đông máu nội mạch rải rác.

Miễn dịch: Phản ứng phản vệ.

Nội tiết: Cường giáp trạng.

Thần kinh: Hội chứng não gan, hội chứng Guillain-Barre, chứng giật cầu mắt.

Mắt: Teo dây thần kinh thị giác, đục giác mạc.

Tim: Xoắn đỉnh, block nhĩ thất hoàn toàn, block nhánh, nhịp nút nhĩ-thất.

Da và mô dưới da: Hoại tử biểu bì gây độc<sup>8</sup>, phản ứng với thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)<sup>8</sup>, phù mạch, dày sừng quang hóa\*, pseudoporphyria, hồng ban da dạng, bệnh vẩy nến, phản ứng phát ban do thuốc.

Tỷ lệ gặp chưa rõ

Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp): Ung thư tế bào vảy (bao gồm SCC tại chỗ ở da, hoặc bệnh Bowen)\*.

Da và mô dưới da: Lupus ban đỏ ở da\*, tàn nhang\*, đồi mồi\*.

Cơ xương khớp: Viêm màng xương\*.

\*ADR được phát hiện sau khi thuốc ra thị trường.

<sup>1</sup>Bao gồm sốt giảm bạch cầu và giảm bạch cầu.

<sup>2</sup>Bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch.

<sup>3</sup>Bao gồm co cứng và cứng cổ.

<sup>4</sup>Bao gồm bệnh não do thiếu oxy-thiếu máu cục bộ và bệnh não do chuyển hóa.

<sup>5</sup>Bao gồm hôn chôn và hội chứng Parkinson.

<sup>6</sup>Xem "Giảm thị lực" ở mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC.

<sup>7</sup>Viêm dây thần kinh thị giác kéo dài đã được báo cáo sau khi thuốc ra thị trường.

<sup>8</sup>Xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC.

<sup>9</sup>Bao gồm khó thở và khó thở khi gắng sức.

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

<sup>12</sup>Bao gồm phù quanh hốc mắt, phù môi và phù miệng.

Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Giảm thị lực

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

Cơ chế hoạt động chưa được biết, mặc dù vị trí tác dụng rất có thể nằm trong võng mạc. Trong một nghiên cứu trên các tình nguyện viên khỏe mạnh điều tra tác động của voriconazol đối với chức năng võng mạc, voriconazol đã gây ra sự giảm biên độ dạng sóng điện tử (ERG). ERG đo dòng điện trong võng mạc. Những thay đổi ERG không tiến triển sau 29 ngày điều trị và hoàn toàn có thể hồi phục khi ngừng voriconazol.

Đã có báo cáo sau khi thuốc ra thị trường về các biến cố không mong muốn trên thị giác dài ngày.

Phản ứng trên da

Phản ứng trên da rất thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazol trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng những bệnh nhân này mắc các bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng và đang dùng nhiều thuốc đồng thời. Phần lớn các phát ban ở mức độ nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân gặp các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng ở da (SCAR), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) (ít gặp), hoại tử biểu bì độc hại (TEN) (hiếm gặp), phản ứng thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS) (hiếm gặp) và đa hồng cầu (hiếm gặp) trong quá trình điều trị bằng voriconazol.

Nếu bệnh nhân bị phát ban, cần theo dõi chặt chẽ và ngừng sử dụng voriconazol nếu tổn thương tiến triển. Các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng như tàn nhang, đồi mồi và dày sừng quang hóa đã được báo cáo, đặc biệt là khi điều trị lâu dài.

Đã có báo cáo về ung thư tế bào vảy ở da (bao gồm SCC tại chỗ ở da hoặc 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 transaminase tổng thể tăng  $> 3 \times \text{ULN}$  (không nhất thiết bao gồm tác dụng không mong muốn) trong chương trình lâm sàng của voriconazol là 18,0% (319/1.768) ở người lớn và 25,8% (73/283) ở trẻ em được điều trị bằng voriconazol trong điều trị và dự phòng. Bất thường xét nghiệm chức năng gan có thể liên quan đến liều dùng và/hoặc nồng độ cao hơn trong huyết tương. Phần lớn các xét nghiệm chức năng gan bất thường sẽ hồi phục 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 mắc các bệnh nền nghiêm trọng khác. Điều này bao gồm các trường hợp vàng da, viêm gan và suy gan dẫn đến tử vong.

#### *Dự phòng*

Trong một nghiên cứu nhãn mở, so sánh, đa trung tâm so sánh voriconazol và itraconazol để điều trị dự phòng tiên phát ở người ghép HSCT dị thân ở người trưởng thành và thiếu niên mà không có bằng chứng hoặc chắc chắn về IFI trước đó, việc ngưng sử dụng voriconazol vĩnh viễn do AE được báo cáo ở 39,3% đối tượng so với 39,6% đối tượng ở nhóm dùng itraconazol. AE gan do điều trị dẫn đến ngưng thuốc vĩnh viễn trong nghiên cứu cho 50 đối tượng (21,4%) được điều trị bằng voriconazol và 18 đối tượng (7,1%) được điều trị bằng itraconazol.

#### *Trẻ em*

Độ an toàn của voriconazol đã được điều tra ở 288 trẻ em từ 2 đến  $<12$  tuổi (169) và 12 đến  $<18$  tuổi (119) đã dùng voriconazol để điều trị dự phòng (183) và sử dụng điều trị (105) trong các thử nghiệm lâm sàng. Độ an toàn của voriconazol cũng đã được điều tra ở 158 trẻ em từ 2 đến  $<12$  tuổi trong các chương trình sử dụng cứu trợ. Nhìn chung, độ an toàn của voriconazol trong dân số trẻ em tương tự như ở người lớn. Tuy nhiên, tỷ lệ gặp tăng men gan có xu hướng cao hơn, được báo cáo là tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng được quan sát thấy ở trẻ em so với người lớn (tăng 14,2% transaminase ở trẻ em so với 5,3% ở người lớn). Dữ liệu sau khi thuốc ra thị trường cho thấy các phản ứng trên da xuất hiện nhiều hơn (đặc biệt là ban đỏ) trong nhóm đối tượng trẻ em so với người lớn. Trong 22 bệnh nhân dưới 2 tuổi sử dụng voriconazol trong chương trình sử dụng cứu trợ, các phản ứng không mong muốn sau đây (không thể loại trừ có mối quan hệ với voriconazol): 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 sau khi thuốc ra thị trường về viêm tụy ở trẻ em.

*Thuốc có thể gây ra các tác dụng không mong muốn khác, khuyến bệnh nhân thông báo các tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.*

## **11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Trong các thử nghiệm lâm sàng có 3 trường hợp quá liều. Tất cả các trường hợp này đều là trẻ em và được dùng với mức liều gấp năm lần liều voriconazol đường tiêm tĩnh mạch được khuyến cáo. Một phản ứng không mong muốn duy nhất của chúng sợ ánh sáng xảy ra trong thời gian 10 phút đã được báo cáo.

Chưa có thuốc giải độc của voriconazol.

Voriconazol được thẩm tách máu với độ thanh thải 121 ml/phút. Trong trường hợp quá liều, thẩm tách máu có thể hỗ trợ loại bỏ voriconazol ra khỏi cơ thể.

## **12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

**Nhóm dược lý:** Thuốc chống nấm toàn thân, dẫn xuất triazol.

**Mã ATC:** J02 AC03

#### *Cơ chế tác dụng*

Voriconazol là thuốc chống nấm thuộc dẫn xuất triazol. Cơ chế tác động chủ yếu của thuốc là ức chế khử methyl trên 14 alpha-lanosterol qua trung gian cytochrom P-450 của nấm, một bước quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Sự tích lũy 14 alpha-methyl sterol tương quan với sự mất ergosterol sau đó trong màng tế bào nấm và chịu trách nhiệm cho hoạt tính kháng nấm của voriconazol. Voriconazol đã được chứng minh là có tính chọn lọc hơn với enzym cytochrom P-450 của nấm so với các hệ thống enzym cytochrom P-450 của các loài động vật có vú khác nhau.

#### *Mối quan hệ giữa dược động học/ dược lực học*

Trong 10 nghiên cứu điều trị, trung bình của nồng độ trung bình và tối đa trong huyết tương ở

từng đối tượng trong các nghiên cứu là 2425 ng/ml (nằm trong khoảng từ 1193 đến 4380 ng/ml) và 3742 ng/ml (nằm trong khoảng từ 2027 đến 6302 ng/ml), tương ứng. Một mối liên quan tích cực giữa nồng độ voriconazol trung bình, tối đa hoặc tối thiểu và hiệu quả trong các nghiên cứu trị liệu đã không được tìm thấy và mối quan hệ này chưa được phát hiện trong các nghiên cứu dự phòng.

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

### 13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

#### Các đặc tính dược động học chung

Dược động học của voriconazol được mô tả trong các đối tượng khỏe mạnh, dân số đặc biệt và bệnh nhân. Trong khi uống 200 mg hoặc 300 mg hai lần mỗi 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 của sự hấp thu nhanh, nhất quán và sự tích lũy thuốc và dược động học phi tuyến tính phù hợp với những quan sát trong các đối tượng khỏe mạnh.

Dược động học của voriconazol là phi tuyến tính do tình trạng bão hòa chuyển hóa của nó. Tỷ lệ tiếp xúc tăng nhiều hơn so với liều dùng. Ước tính rằng, trung bình, tăng liều uống từ 200 mg hai lần mỗi ngày lên 300 mg hai lần mỗi ngày làm tăng phơi nhiễm gấp 2,5 lần (AUC). Liều duy trì đường uống 200 mg (hoặc 100 mg cho bệnh nhân dưới 40 kg) đạt được sự tiếp xúc voriconazol tương tự như 3 mg/kg IV. Một liều duy trì 300 mg (hoặc 150 mg cho bệnh nhân dưới 40 kg) liều duy trì uống đạt được sự phơi nhiễm tương tự như 4 mg/kg IV. Khi dùng phác đồ liều tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống được khuyến cáo, nồng độ trong huyết tương gần với trạng thái ổn định sẽ đạt được trong vòng 24 giờ đầu dùng thuốc. Không có liều tấn công, sự tích lũy thuốc sẽ xảy ra khi sử dụng đa liều ngày dùng hai lần mỗi ngày với nồng độ voriconazol huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được vào ngày thứ 6 trong phần lớn các đối tượng.

#### **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 bữa ăn giàu chất béo,  $C_{max}$  và AUC giảm lần lượt 34% và 24%. Sự hấp thu của voriconazol không bị ảnh hưởng bởi những thay đổi trong pH dạ dày.

#### **Phân bố**

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

#### **Chuyển hóa**

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy voriconazol được chuyển hóa bởi các isoenzyme của cytochrom P450 ở gan là CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4.

Sự biến đổi giữa các cá nhân trong dược động học của voriconazol là cao.

Các nghiên cứu *in vivo* chỉ ra rằng CYP2C19 có liên quan đáng kể đến quá trình chuyển hóa của 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 kém. Đối với người da trắng và người da đen, tỷ lệ mắc bệnh chuyển hóa kém là 3-5%. Các nghiên cứu được thực hiện ở các đối tượng khỏe mạnh của người da trắng và Nhật Bản đã chỉ ra rằng những người chuyển hóa kém, trung bình có phơi nhiễm với voriconazol (AUC) cao gấp 4 lần so với các đối tượng đối chứng chuyển hóa rộng rãi đồng hợp tử. Các đối tượng chuyển hóa rộng rãi dị hợp tử có mức phơi nhiễm voriconazol trung bình cao gấp 2 lần so với các đối tượng chuyển hóa rộng rãi đồng hợp tử.

Chất chuyển hóa chính của voriconazol là N-oxid, chiếm 72% các chất chuyển hóa phóng xạ lưu hành trong huyết tương. Chất chuyển hóa này có hoạt tính kháng nấm tối thiểu và không đóng góp vào hiệu quả tổng thể của voriconazol.

#### **Thải trừ**

Voriconazol được thải trừ thông qua quá trình chuyển hóa ở gan và dưới 2% liều được bài tiết

qua nước tiểu dưới dạng không đổi.

Sau khi dùng một liều voriconazol được đánh dấu phóng xạ, khoảng 80% lượng phóng xạ được thu hồi trong nước tiểu sau khi dùng đa liều theo đường tiêm tĩnh mạch và 83% trong nước tiểu sau khi dùng đa liều theo đường uống. Phần lớn (> 94%) tổng lượng phóng xạ được bài tiết trong 96 giờ đầu ở cả đường uống và tiêm tĩnh mạch sau khi dùng.

Thời gian bán hủy cuối cùng của voriconazol phụ thuộc vào liều và khoảng 6 giờ ở mức liều 200 mg (đường uống). Do dược động học phi tuyến tính, nên thời gian bán hủy cuối cùng không hữu ích trong dự đoán tích lũy thuốc hoặc thải trừ voriconazol.

### **Đối tượng đặc biệt**

#### ***Giới tính***

Trong một nghiên cứu đa liều đường uống,  $C_{max}$  và  $AUC_{\tau}$  cho phụ nữ trẻ khỏe mạnh lần lượt cao hơn 83% và 113% so với nam thanh niên khỏe mạnh (18-45 tuổi). Trong cùng một nghiên cứu, không có sự khác biệt đáng kể về  $C_{max}$  và  $AUC_{\tau}$  được quan sát giữa nam cao tuổi khỏe mạnh và nữ cao tuổi khỏe mạnh ( $\geq 65$  tuổi).

Trong chương trình lâm sàng không có điều chỉnh liều được thực hiện trên cơ sở về giới tính. Độ an toàn và nồng độ trong huyết tương quan sát ở bệnh nhân nam và nữ là tương tự nhau. Do đó, không cần phải điều chỉnh liều dựa trên sự khác biệt về giới.

#### ***Người già***

Trong một nghiên cứu đa liều đường uống,  $C_{max}$  và  $AUC_{\tau}$  ở nam giới cao tuổi khỏe mạnh ( $\geq 65$  tuổi) lần lượt cao hơn 61% và 86% so với nam thanh niên khỏe mạnh (18-45 tuổi). Không có sự khác biệt đáng kể về  $C_{max}$  và  $AUC_{\tau}$  được quan sát giữa phụ nữ cao tuổi khỏe mạnh ( $\geq 65$  tuổi) và phụ nữ trẻ khỏe mạnh (18-45 tuổi).

Trong các nghiên cứu điều trị không có điều chỉnh liều được thực hiện trên cơ sở tuổi. Thấy có mối quan hệ giữa nồng độ và tuổi trong huyết tương. Độ 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 già.

#### ***Trẻ em***

Liều khuyến cáo ở trẻ em và vị thành niên dựa trên phân tích dược động quần thể số của dữ liệu thu được từ 112 trẻ em bị suy giảm miễn dịch ở độ tuổi từ 2 đến <12 và 26 bệnh nhân vị thành niên bị suy giảm miễn dịch từ 12 đến <17 tuổi. Dùng đa liều đường tiêm tĩnh mạch 3, 4, 6, 7 và 8 mg/kg hai lần mỗi ngày và đa liều đường uống (sử dụng dạng bào chế bột pha hỗn dịch uống) là 4 mg/kg, 6 mg/kg và 200 mg hai lần mỗi ngày được đánh giá trong 3 nghiên cứu dược động học ở trẻ em. Liều tấn công đường tiêm tĩnh mạch 6 mg/kg IV hai lần mỗi ngày vào ngày thứ nhất, sau đó là 4 mg/kg liều tiêm tĩnh mạch hai lần mỗi ngày và 300 mg viên uống hai lần mỗi ngày được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học vị thành niên. Có sự biến thiên kết quả giữa các cá thể lớn hơn đã được ghi nhận ở trẻ em so với người lớn.

So sánh dữ liệu dược động học ở trẻ em và người trưởng thành cho thấy rằng tổng phơi nhiễm (AUC) dự đoán ở trẻ em sau khi dùng liều tấn công 9 mg/kg IV tương đương với ở người lớn dùng liều tấn công 6 mg/kg IV. Tổng phơi nhiễm dự đoán ở trẻ em sau liều duy trì IV là 4 và 8 mg/kg hai lần mỗi ngày tương đương với ở người lớn sau 3 và 4 mg/kg IV hai lần mỗi ngày, tương ứng. Tổng phơi nhiễm dự đoán ở trẻ em sau khi duy trì liều uống 9 mg/kg (tối đa 350 mg) hai lần mỗi ngày tương đương với ở người lớn sau 200 mg uống hai lần mỗi ngày. Một liều tiêm tĩnh mạch 8 mg/kg sẽ cung cấp sự phơi nhiễm voriconazol lớn hơn khoảng 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

Liều duy trì tiêm tĩnh mạch cao hơn ở trẻ em so với người lớn đã phản ánh khả năng đào thải ở trẻ em cao hơn 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 bị kém hấp thu và trọng lượng cơ thể rất thấp so với tuổi. Trong trường hợp đó, nên dùng voriconazol tiêm tĩnh mạch.

Sự tiếp xúc của voriconazol ở phần lớn bệnh nhân vị thành niên là tương đương với những người ở người lớn nhận được chế độ liều tương tự. Tuy nhiên, sự tiếp xúc của voriconazol thấp hơn ở một số thanh thiếu niên trẻ có cân nặng 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 người lớn. Dựa trên phân tích dược động học quần thể, thanh thiếu niên từ 12 đến 14 tuổi nặng dưới 50 kg nên dùng liều trẻ em.

#### ***Suy thận***

Trong một nghiên cứu đơn liều (200 mg) ở những người có chức năng thận bình thường và suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 41-60 ml/phút) đến suy thận nặng (độ thanh thải creatinin < 20 ml/phút), dược động học của voriconazol bị ảnh hưởng không đáng kể bởi suy thận. Liên kết protein huyết tương của voriconazol là tương tự giữa những đối tượng bị suy thận ở mức độ khác nhau.

#### **Suy gan**

Sau khi uống một liều đơn (200 mg), AUC cao hơn 233% ở những người bị xơ gan nhẹ đến vừa (Child-Pugh A và B) so với những người có chức năng gan bình thường. Liên kết protein của voriconazol không bị ảnh hưởng bởi chức năng gan bị suy giảm.

Trong một nghiên cứu đa liều đường uống, AUC tương tự ở những đối tượng bị xơ gan vừa (Child-Pugh B) với liều duy trì 100 mg hai lần mỗi ngày và đối tượng có chức năng gan bình thường được dùng 200 mg hai lần mỗi ngày. Không có dữ liệu dược động học cho bệnh nhân xơ gan nặng (Child-Pugh C).

#### **14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

**VALDIVIA-50:** Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

**VALDIVIA-200:** Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

#### **15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC**

**Điều kiện bảo quản:** Để thuốc nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng:** JP.

#### **16. TÊN, ĐỊA CHỈ VÀ BIỂU TƯỢNG CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT**

*Cơ sở sản xuất:*

 **DAVIPHARM**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM ĐẠT VI PHÚ  
(DAVIPHARM)**

Lô M7A, Đường D17, Khu Công nghiệp Mỹ Phước 1, Phường Thới Hòa, Thị xã Bến Cát, Tỉnh Bình Dương, Việt Nam

Tel: 0274.3567.687

Fax: 0274.3567.688



#### **17. NGÀY XEM XÉT SỬA ĐỔI, CẬP NHẬT LẠI NỘI DUNG HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC**