





MẪU NHÃN DỰ KIẾN

I. NHÃN HỘP: (Hộp 1 vỉ)

<p>Cơ sở sản xuất/Manufacturer: CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA-DƯỢC PHẨM MEKOPHAR Mekophar Chemical Pharmaceutical Joint-Stock Company 297/5 Lý Thường Kiệt, P.15, Q.11, TP.HCM, Việt Nam</p>	
<p> Thuốc kê đơn/Prescription only</p> <h1 style="background-color: #4b0082; color: white; padding: 10px;">Galfend</h1> <p>Voriconazole 200mg</p> <p>Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim Box of 1 blister x 10 film-coated tablets</p>	<p>GMP-WHO</p>  <p>Mekophar</p> 
 8 934574 093187	
<h1 style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Galfend</h1>	<p>THÀNH PHẦN: Voriconazole.....200mg Tà dược vừa đủ.....1 viên</p> <p>CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHÔNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC: Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.</p> <p>ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM. ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG. TRƯỚC KHI DÙNG. Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS. Bảo quản: nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.</p> <p>COMPOSITION: Voriconazole.....200mg Excipients q.s.....1 tablet</p> <p>INDICATIONS, DOSAGE, CONTRA-INDICATIONS AND OTHER INFORMATION: See enclosed leaflet.</p> <p>SGK/Reg. No.: Số lô SX/Batch No.: Ngày SX/Mfg. Date: HD/Exp. Date:</p>

II. NHÃN HỘP: (Hộp 10 vỉ)

A) Mặt 1

THÀNH PHẦN:

Voriconazole..... 200mg

Tá dược vừa đủ..... 1 viên

CHỈ ĐỊNH, CÁCH DÙNG, CHỐNG CHỈ ĐỊNH VÀ CÁC THÔNG TIN KHÁC:

Xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.

ĐỂ XA TẤM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

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

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA-DƯỢC PHẨM MEKOPHAR
297/5 Lý Thường Kiệt, P.15, Q.11, TP.HCM, Việt Nam



R_x Thuốc kê đơn

GMP-WHO





Galfend

Voriconazole 200mg

Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim

Galfend

B) Mặt 2

<p> Prescription only</p> <h1>Galfend</h1>	<p>GMP-WHO</p>	
<p>Voriconazole 200mg</p> <p>Box of 10 blisters x 10 film-coated tablets</p>		 <p>8 934574 093194</p> <p>Số lô SX/ Batch No.: Ngày SX/ Mfg. Date: HD/ Exp. Date :</p>
<p>COMPOSITION: Voriconazole 200mg Excipients q.s. 1 tablet</p> <p>INDICATIONS, DOSAGE, CONTRA-INDICATIONS AND OTHER INFORMATION: See enclosed leaflet.</p> <p>SDK/Reg. No.:</p> <p>Manufacturer: Mekophar Chemical Pharmaceutical Joint-Stock Co. 297/5 Ly Thuong Kiet St., W.15, Dist.11, HCMC, Vietnam</p>	 	

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

Rx

GALFEND
Viên nén bao phim

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần, công thức thuốc:

Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất:

Voriconazole 200 mg.

Thành phần tá dược: croscarmellose sodium, lactose monohydrate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, tinh bột ngô, hydroxypropyl methylcellulose 606, titanium dioxide, macrogol 6000.

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả sản phẩm:

Viên nén bao phim hình oval màu trắng hoặc trắng ngà, hai mặt trơn.

Chỉ định:

GALFEND là thuốc kháng nấm nhóm triazole, phổ rộng, được chỉ định để điều trị cho người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên trong các trường hợp sau:

- Nhiễm *Aspergillus* xâm lấn.
- Nhiễm *Candida* huyết ở bệnh nhân không bị giảm bạch cầu trung tính.
- Nhiễm *Candida* xâm lấn nghiêm trọng đã đề kháng fluconazole (kể cả *C.krusei*).
- Nhiễm *Scedosporium spp.* và *Fusarium spp.* nghiêm trọng.

Nên dùng GALFEND chủ yếu cho bệnh nhân nhiễm nấm tiên triễn, có thể bị đe dọa tính mạng. Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở bệnh nhân nhận ghép tế bào gốc tạo máu có nguy cơ cao.

Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng

Nếu cần, nên theo dõi và điều chỉnh rối loạn điện giải như hạ kali huyết, hạ magneri huyết, hạ calci huyết trước khi bắt đầu và trong suốt quá trình điều trị bằng voriconazole.

Điều trị

- *Người lớn:*

Việc điều trị phải được bắt đầu bằng phác đồ dùng voriconazole dạng truyền tĩnh mạch hoặc dạng uống với liều tấn công để nồng độ voriconazole trong huyết tương của ngày thứ 1 đạt tới trạng thái ổn định. Trên cơ sở sinh khả dụng đường uống cao (96%) (xem mục **Đặc tính dược lực học**), nên có thể chuyển đổi giữa voriconazole dạng truyền tĩnh mạch và dạng uống khi có chỉ định lâm sàng.

	Liều dùng theo thể trọng	
	Bệnh nhân ≥ 40 kg*	Bệnh nhân < 40 kg*
Liều tấn công (24 giờ đầu)	400 mg mỗi 12 giờ	200 mg mỗi 12 giờ
Liều duy trì (sau 24 giờ đầu)	200 mg x 2 lần/ngày	100 mg x 2 lần/ngày

* Áp dụng cho bệnh nhân ≥ 15 tuổi.

Thời gian điều trị: Thời gian điều trị nên càng ngắn càng tốt tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Cần phải đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ nếu dùng voriconazole trên 180 ngày (6 tháng) (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và **Đặc tính dược lực học**).

Chỉnh liều

Nếu đáp ứng lâm sàng không đạt, liều duy trì khi dùng dạng uống có thể tăng lên thành 300 mg x 2 lần/ngày, và thành 150 mg x 2 lần/ngày đối với bệnh nhân dưới 40 kg.

Nếu bệnh nhân không thể dung nạp liều này, có thể giảm liều duy trì từng nấc 50 mg cho đến liều 200 mg x 2 lần/ngày (hoặc 100 mg x 2 lần/ngày đối với bệnh nhân dưới 40 kg).

– Trẻ em (2 đến dưới 12 tuổi) và thanh thiếu niên (12 – 14 tuổi và < 50 kg):

	Liều dùng
Liều tấn công (24 giờ đầu)	Không khuyến cáo
Liều duy trì (sau 24 giờ đầu)	9 mg/kg x 2 lần/ngày (tối đa 350 mg x 2 lần/ngày)

Chỉnh liều

Nếu đáp ứng lâm sàng không đạt, có thể tăng từng nấc 1 mg/kg (hoặc từng nấc 50 mg nếu ban đầu đã sử dụng liều tối đa 350 mg). Nếu bệnh nhân không thể dung nạp liều này, giảm từng nấc 1 mg/kg (hoặc từng nấc 50 mg nếu ban đầu đã sử dụng liều tối đa 350 mg).

Việc sử dụng voriconazole cho trẻ em từ 2 đến dưới 12 tuổi bị suy gan hoặc suy thận chưa được nghiên cứu (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc** và **Đặc tính dược động học**).

– Các thanh thiếu niên khác (12 – 14 tuổi và ≥ 50 kg; 15 – 17 tuổi): Dùng như liều người lớn.

Dự phòng ở người lớn và trẻ em

Nên bắt đầu dự phòng vào ngày cấy ghép và có thể dùng tối đa 100 ngày. Thời gian dự phòng nên càng ngắn càng tốt tùy thuộc vào nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn tiến triển (IFI) được xác định bởi giám bạch cầu trung tính hoặc ức chế miễn dịch. Chỉ có thể dùng voriconazole tối đa 180 ngày sau khi cấy ghép trong trường hợp bệnh nhân vẫn bị ức chế miễn dịch hoặc bị bệnh mảnh ghép chống lại chủ (GvHD) (xem mục **Đặc tính dược lực học**).

Liều dùng: Liều dự phòng giống liều điều trị theo từng nhóm tuổi đã liệt kê ở trên.

Thời gian dự phòng:

Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng voriconazole trên 180 ngày chưa được nghiên cứu trên lâm sàng.

Cần đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ nếu sử dụng voriconazole trên 180 ngày (6 tháng) để dự phòng (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và **Đặc tính dược lực học**).

Các hướng dẫn dưới đây áp dụng cho cả điều trị và dự phòng

Chỉnh liều

Trường hợp sử dụng voriconazole để dự phòng, không khuyến cáo chỉnh liều khi thiếu hiệu quả hoặc xuất hiện các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị. Nếu xuất hiện các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị, ngưng sử dụng voriconazole và sử dụng các thuốc kháng nấm thay thế. (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Chỉnh liều trong trường hợp phối hợp thuốc

Có thể dùng đồng thời phenytoin với voriconazole nếu liều duy trì voriconazole dạng uống tăng từ 200 mg thành 400 mg x 2 lần/ngày (từ 100 mg thành 200 mg x 2 lần/ngày đối với bệnh nhân dưới 40 kg) (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Nếu có thể, nên tránh kết hợp voriconazole với rifabutin. Tuy nhiên, nếu cần phải phối hợp, liều duy trì voriconazole dạng uống có thể tăng từ 200 mg thành 350 mg x 2 lần/ngày (từ 100 mg thành 200 mg x 2 lần/ngày đối với bệnh nhân dưới 40 kg) (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Có thể dùng đồng thời efavirenz với voriconazole nếu liều duy trì voriconazole tăng lên thành 400 mg mỗi 12 giờ và liều efavirenz giảm 50%, tức là 300 mg x 1 lần/ngày. Khi ngưng voriconazole, nên dùng lại liều khởi đầu của efavirenz (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc** và **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

– Người cao tuổi: Không cần chỉnh liều. (xem mục **Đặc tính dược động học**).

– Bệnh nhân suy thận:

Dược động học của voriconazole dạng uống không bị ảnh hưởng bởi suy thận. Do đó, không cần chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng khi dùng dạng uống (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Voriconazole được thẩm tách máu với độ thanh lọc 121 ml/phút. Một lần thẩm tách máu 4 giờ không loại bỏ đủ lượng voriconazole tới mức để phải chỉnh liều.

– Bệnh nhân suy gan:

Khuyến cáo dùng liều tấn công voriconazole chuẩn nhưng liều duy trì được giảm một nửa ở bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A và B) (xem mục **Đặc tính dược động học**).

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

Dữ liệu về tính an toàn của voriconazole ở những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm chức năng gan

bất thường (aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT], phosphatase kiềm [ALP], hoặc bilirubin toàn phần lớn hơn 5 lần so với giới hạn trên của bình thường) còn hạn chế.

Voriconazole có liên quan đến sự tăng các chỉ số xét nghiệm chức năng gan và tăng các dấu hiệu lâm sàng của tổn thương gan, như vàng da, và chỉ được sử dụng ở bệnh nhân suy gan nặng nếu lợi ích vượt trội nguy cơ tiềm ẩn. Bệnh nhân suy gan nặng phải được theo dõi cẩn thận về độc tính của thuốc (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

– Trẻ em dưới 2 tuổi:

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

Cách dùng

- Người lớn và thanh thiếu niên ≥ 12 tuổi: Uống GALFEND ít nhất một giờ trước, hoặc sau khi ăn.
- Trẻ em từ 2 đến dưới 12 tuổi: Nên sử dụng chế phẩm dạng hỗn dịch.

Chống chỉ định:

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Dùng đồng thời với chất nền CYP3A4, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone hoặc quinidine vì nồng độ trong huyết tương của các thuốc này tăng lên có thể gây kéo dài khoảng QT, hiếm khi xuất hiện trường hợp xoắn đỉnh (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).
- Dùng đồng thời với rifampicin, carbamazepine và phenobarbital vì các thuốc này có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).
- Dùng đồng thời liều chuẩn voriconazole với efavirenz liều ≥ 400 mg x 1 lần/ngày, do efavirenz làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương của những người khỏe mạnh ở liều này. Voriconazole cũng làm tăng đáng kể nồng độ efavirenz trong huyết tương (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**, với liều thấp hơn xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Dùng đồng thời với ritonavir liều cao (≥ 400 mg x 2 lần/ngày) vì ritonavir làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương của những người khỏe mạnh ở liều này (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**, với liều thấp hơn xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).
- Dùng đồng thời với alkaloid nấm cựa gà (ergotamine, dihydroergotamine), là chất nền CYP3A4, vì nồng độ trong huyết tương của các thuốc này tăng lên có thể dẫn đến nhiễm độc ergotin (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).
- Dùng đồng thời với sirolimus vì voriconazole có thể làm tăng đáng kể nồng độ sirolimus trong huyết tương (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).
- Dùng đồng thời với St. John's Wort (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Quá mẫn

Thận trọng khi kê đơn voriconazole cho bệnh nhân quá mẫn với các azole khác.

Tìm mạch

Voriconazole có liên quan đến kéo dài khoảng QT. Một số trường hợp hiếm gặp bệnh nhân bị xoắn đỉnh khi dùng voriconazole kèm các yếu tố nguy cơ, như tiền sử hóa trị có độc tính với tim, bệnh cơ tim, hạ kali huyết và dùng đồng thời các thuốc có thể gây tăng thêm tình trạng khoảng QT kéo dài. Thận trọng khi dùng voriconazole cho bệnh nhân có thể bị loạn nhịp tim, như:

- Hội chứng khoảng QT kéo dài mắc phải hoặc bẩm sinh.
- Bệnh cơ tim, đặc biệt là đang bị suy tim.
- Nhịp tim chậm xoang.
- Có triệu chứng loạn nhịp tim.
- Dùng đồng thời với các thuốc gây kéo dài khoảng QT. Nếu cần, theo dõi và điều chỉnh rối loạn điện giải như hạ kali huyết, hạ magesi huyết và hạ calci huyết trước khi và trong khi điều trị bằng voriconazole (xem mục **Cách dùng, liều dùng**). Một nghiên cứu đã được tiến hành ở những người tình nguyện khỏe mạnh để kiểm tra sự ảnh hưởng lên khoảng QT khi dùng liều duy nhất voriconazole gấp 4 lần so với liều dùng hàng ngày thông thường. Không có người nào có khoảng QT vượt ngưỡng có khả năng ảnh hưởng trên lâm sàng là 500 ms (xem mục **Đặc tính dược lực học**).

Độc tính trên gan

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có những trường hợp bệnh nhân bị phản ứng gan nghiêm trọng khi điều trị bằng voriconazole (bao gồm viêm gan lâm sàng, ứ mật và suy gan tối cấp, kể cả tử vong). Các trường hợp phản ứng gan xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân mắc bệnh nền nghiêm trọng (chủ yếu là bệnh huyết học ác tính). Các phản ứng gan thoáng qua, bao gồm viêm gan và vàng da, đã xảy ra ở những bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ có thể nhận biết khác. Rối loạn chức năng gan thường có thể hồi phục khi ngưng điều trị (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Theo dõi chức năng gan

Bệnh nhân dùng voriconazole phải được theo dõi cẩn thận về độc tính gan. Việc theo dõi lâm sàng nên bao gồm đánh giá xét nghiệm chức năng gan (cụ thể là AST và ALT) khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole và ít nhất là hàng tuần trong tháng điều trị đầu tiên. Thời gian điều trị nên càng ngắn càng tốt; tuy nhiên, nếu việc điều trị vẫn tiếp tục được thực hiện dựa trên đánh giá giữa lợi ích và nguy cơ (xem mục **Cách dùng, liều dùng**), tần suất theo dõi có thể giảm xuống hàng tháng nếu không có sự thay đổi nào trong các xét nghiệm chức năng gan.

Nếu chỉ số xét nghiệm chức năng gan tăng lên rõ rệt, nên ngưng voriconazole, trừ khi việc sử dụng voriconazole được đánh giá là có lợi hơn so với nguy cơ cho bệnh nhân.

Nên theo dõi chức năng gan ở cả trẻ em và người lớn.

Tác dụng không mong muốn lên da nghiêm trọng

– Độc tính quang học

Voriconazole có liên quan đến độc tính quang học bao gồm các phản ứng như tàn nhang, đồi mồi, dày sừng quang hóa và rối loạn porphyrin giả. Khuyến cáo tất cả các bệnh nhân, kể cả trẻ em, tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời trong quá trình điều trị bằng voriconazole và sử dụng các biện pháp như mặc quần áo bảo hộ và dùng kem chống nắng với hệ số chống nắng cao (SPF).

– Ung thư biểu mô tế bào vảy da (SCC)

Ung thư biểu mô tế bào vảy da đã được báo cáo ở một số bệnh nhân, vài người trong số họ đã được báo cáo là trước đó đã bị phản ứng độc do ánh sáng. Nếu các phản ứng độc do ánh sáng xảy ra, nên tìm đến tư vấn đa khoa, ngưng sử dụng voriconazole và sử dụng các thuốc kháng nấm thay thế, đồng thời tư vấn bệnh nhân đến bác sĩ da liễu. Tuy nhiên, nếu voriconazole vẫn tiếp tục được sử dụng, cần đánh giá da liễu thường xuyên và có hệ thống để có thể phát hiện sớm và kiểm soát tiền ung thư. Nên ngưng voriconazole nếu xác định tiền ung thư hoặc ung thư biểu mô tế bào vảy da.

– Phản ứng da tróc vảy

Các tác dụng không mong muốn trên da nặng như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), và hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân (DRESS) có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng voriconazole. Bệnh nhân phát ban cần được theo dõi chặt chẽ và ngưng voriconazole nếu tổn thương tiến triển.

Điều trị dài hạn

Cần đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ nếu dùng voriconazole (để điều trị hoặc dự phòng) trên 180 ngày (6 tháng), đồng thời, các bác sĩ nên xem xét sự cần thiết của việc hạn chế dùng voriconazole (xem mục **Cách dùng, liều dùng** và **Đặc tính dược lực học**).

Ung thư biểu mô tế bào vảy da (SCC)

Đã có báo cáo trường hợp ung thư biểu mô tế bào vảy da (SCC) liên quan đến việc dùng voriconazole kéo dài. Viêm màng xương không nhiễm khuẩn với nồng độ floride và phosphatase kiềm cao đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhận cấy ghép. Nếu bệnh nhân bị đau xương nhiều và chụp X-quang cho thấy bệnh nhân bị viêm màng ngoài tim, xem xét ngưng voriconazole sau khi tư vấn đa khoa.

Tác dụng không mong muốn lên thị giác

Đã có báo cáo về các tác dụng không mong muốn lên thị giác kéo dài, bao gồm thị lực mờ, viêm dây thần kinh thị giác và phù gai thị (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Tác dụng không mong muốn lên thận

Suy thận cấp đã được báo cáo ở những bệnh nhân bị bệnh nặng được điều trị bằng voriconazole. Bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole có thể được điều trị cùng với các thuốc gây độc cho

thận và các tình trạng hiện tại có thể dẫn đến suy giảm chức năng thận (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Theo dõi chức năng thận

Bệnh nhân cần được theo dõi để phát hiện chức năng thận bất thường, bao gồm cả đánh giá trong phòng thí nghiệm, đặc biệt là creatinine huyết thanh.

Theo dõi chức năng tuyến tụy

Các bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em, có yếu tố nguy cơ viêm tụy cấp (ví dụ như hóa trị liệu gần đây, cấy ghép tế bào gốc tạo máu [HSCT]), cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị bằng voriconazole. Có thể theo dõi amylase hoặc lipase huyết thanh trong trường hợp này.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của voriconazole đối với trẻ em dưới 2 tuổi chưa được thiết lập (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc** và **Đặc tính dược lực học**). Voriconazole được chỉ định cho trẻ em từ 2 tuổi trở lên. Tình trạng tăng men gan đã được báo cáo ở trẻ em (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Cần theo dõi chức năng gan ở cả trẻ em và người lớn. Sinh khả dụng của voriconazole dạng uống có thể bị hạn chế ở trẻ em từ 2 đến dưới 12 tuổi bị kém hấp thu và trọng lượng cơ thể rất thấp so với tuổi. Trong trường hợp đó, dùng voriconazole dạng tiêm tĩnh mạch.

Tác dụng không mong muốn lên da nghiêm trọng (kể cả ung thư biểu mô tế bào vảy da)

Tỷ lệ độc tính quang học xảy ra nhiều hơn ở trẻ em. Đã có báo cáo về sự tiến triển thành ung thư biểu mô tế bào vảy da, nên cần thực hiện nghiêm ngặt các biện pháp bảo vệ khỏi ánh nắng đối với các bệnh nhân này. Ở trẻ em bị lão hóa do ánh nắng như đồi mồi hoặc tàn nhang, cần tránh ánh nắng mặt trời và theo dõi da liễu ngay cả sau khi ngưng điều trị.

Dự phòng

Trong trường hợp xuất hiện các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị (nhiễm độc gan, phản ứng da nghiêm trọng bao gồm độc tính quang học và ung thư biểu mô tế bào vảy da, rối loạn thị giác nghiêm trọng kéo dài và viêm màng xương), ngưng sử dụng voriconazole và sử dụng các thuốc kháng nấm thay thế.

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

Theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin khi dùng đồng thời với voriconazole. Nên tránh sử dụng đồng thời trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

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

Khi dùng đồng thời voriconazole với efavirenz, nên tăng liều voriconazole lên thành 400 mg mỗi 12 giờ và giảm liều efavirenz xuống còn 300 mg mỗi 24 giờ (xem mục **Cách dùng, liều dùng; Chống chỉ định và Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Rifabutin (chất cảm ứng CYP450 mạnh)

Theo dõi cẩn thận công thức máu toàn phần và tác dụng không mong muốn của rifabutin (ví dụ viêm màng bồ đào) khi dùng đồng thời với voriconazole. Nên tránh dùng đồng thời trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

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

Tránh dùng đồng thời voriconazole với ritonavir liều thấp (100 mg x 2 lần/ngày) trừ khi việc sử dụng voriconazole được đánh giá là có lợi hơn so với nguy cơ cho bệnh nhân (xem mục **Chống chỉ định và Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

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

Không khuyến cáo dùng đồng thời voriconazole với everolimus vì voriconazole được dự kiến làm tăng đáng kể nồng độ everolimus. Hiện tại không có đủ dữ liệu về liều dùng khuyến cáo trong trường hợp này (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Methadone (chất nền CYP3A4)

Thường xuyên theo dõi các tác dụng không mong muốn và độc tính của methadone khi dùng đồng thời methadone với voriconazole, kể cả khoảng QT kéo dài, vì nồng độ methadone tăng sau khi dùng đồng thời với voriconazole. Có thể cần phải giảm liều methadone (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Các opiate tác dụng ngắn (cơ chất CYP3A4)

Xem xét việc giảm liều alfentanil, fentanyl và các opiate tác dụng ngắn khác có cấu trúc tương tự alfentanil và được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ sufentanil) khi phối hợp với voriconazole (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**). Do thời gian bán thải của alfentanil kéo dài gấp 4 lần khi

phối hợp alfentanil với voriconazole, và trong một nghiên cứu được công bố một cách độc lập, sử dụng đồng thời voriconazole với fentanyl làm tăng $AUC_{0-\infty}$ trung bình của fentanyl, cần theo dõi thường xuyên các tác dụng không mong muốn của opiate (bao gồm cả thời gian theo dõi hô hấp kéo dài).

Các opiate tác dụng kéo dài (chất nền CYP3A4)

Xem xét việc giảm liều oxycodone và các opiate tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (như hydrocodone) khi phối hợp với voriconazole. Thường xuyên theo dõi các tác dụng không mong muốn của opiate (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Fluconazole (chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4)

Dùng đồng thời voriconazole dạng uống và fluconazole dạng uống làm tăng đáng kể C_{max} và AUC_T của voriconazole ở những người khỏe mạnh. Việc giảm liều và/hoặc giảm tần suất dùng voriconazole và fluconazole có thể loại bỏ tác dụng này chưa được thiết lập. Theo dõi các tác dụng không mong muốn của voriconazole nếu dùng voriconazole ngay sau fluconazole (xem mục **Tương tác, tương kỵ của thuốc**).

Chế phẩm có chứa lactose monohydrate, bệnh nhân không dung nạp galactose do di truyền, thiếu men Lapp lactase, hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai:

Không có dữ liệu đầy đủ về việc sử dụng voriconazole ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy voriconazole gây độc tính sinh sản. Chưa xác định được những nguy cơ cho người.

Không sử dụng voriconazole cho phụ nữ có thai trừ khi lợi ích cho người mẹ vượt trội nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

Phụ nữ có khả năng mang thai: Phải luôn sử dụng biện pháp ngừa thai hiệu quả trong khi điều trị.

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

Phụ nữ cho con bú:

Sự bài tiết voriconazole vào sữa mẹ chưa được nghiên cứu. Ngưng cho con bú khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole.

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

Voriconazole có ảnh hưởng ở mức độ trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Voriconazole có thể gây ra những thay đổi thoáng qua và có thể gây ra những thay đổi về thị giác có thể hồi phục được, bao gồm nhìn mờ, làm giảm/tăng thị lực, và/hoặc chứng sợ ánh sáng. Bệnh nhân phải tránh thực hiện các công việc nguy hiểm như lái xe hoặc vận hành máy móc khi có những triệu chứng này.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác thuốc:

Voriconazole được chuyển hóa bởi và ức chế hoạt động của các isoenzyme của cytochrome P450, CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4. Các chất ức chế hoặc các chất cảm ứng các isoenzyme này có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ voriconazole trong huyết tương, và cũng có khả năng voriconazole làm tăng nồng độ trong huyết tương của các chất được chuyển hóa bởi các isoenzyme CYP450 này.

Trừ khi có hướng dẫn khác, các nghiên cứu tương tác thuốc đã được thực hiện ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh dùng voriconazole dạng uống với liều 200 mg x 2 lần/ngày. Những kết quả này tùy thuộc vào từng người và đường dùng.

Thận trọng khi dùng voriconazole cho bệnh nhân đang dùng thuốc gây kéo dài khoảng QT. Do voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc được chuyển hóa bởi isoenzyme CYP3A4 (thuốc kháng histamine, quinidine, cisapride, pimozide), do đó chống chỉ định dùng đồng thời (xem mục **Chống chỉ định**).

Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine và terfenadine: Chống chỉ định dùng đồng thời với voriconazole do nồng độ các thuốc này có thể tăng lên dẫn đến kéo dài khoảng QT và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.

Carbamazepine và các barbiturate tác dụng kéo dài (phenobarbital, mephobarbital): Chống chỉ định dùng đồng thời với voriconazole do các thuốc này có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương.

Efavirenz (thuốc ức chế enzyme sao chép ngược không phải nucleoside): Chống chỉ định dùng liều chuẩn voriconazole với efavirenz liều ≥ 400 mg x 1 lần/ngày. Có thể dùng chung voriconazole với efavirenz nếu liều duy trì voriconazole tăng lên thành 400 mg x 2 lần/ngày và liều efavirenz giảm xuống còn 300 mg x 1 lần/ngày. Khi ngưng voriconazole, nên dùng lại liều khởi đầu của efavirenz (xem mục **Cách dùng, liều dùng và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Alkaloid của nấm cựa gà (ergotamine và dihydroergotamine): Chống chỉ định dùng đồng thời với voriconazole do voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ alkaloid của nấm cựa gà trong huyết tương, dẫn đến nguy cơ ngộ độc nấm cựa gà.

Rifabutin: Tránh sử dụng đồng thời voriconazole và rifabutin trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Nếu cần phải phối hợp, liều duy trì voriconazole có thể tăng lên thành 5 mg/kg x 2 lần/ngày dạng truyền tĩnh mạch hoặc từ 200 mg thành 350 mg x 2 lần/ngày dạng uống (từ 100 mg thành 200 mg x 2 lần/ngày dạng uống ở bệnh nhân dưới 40 kg). Theo dõi cẩn thận công thức máu toàn phần và tác dụng không mong muốn của rifabutin (như viêm màng bồ đào) khi dùng đồng thời rifabutin với voriconazole.

Rifampicin: Làm giảm đáng kể nồng độ của voriconazole trong huyết tương. Do đó, chống chỉ định dùng đồng thời voriconazole với rifampicin.

Ritonavir (thuốc ức chế protease): Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazole với ritonavir liều cao (400 mg, dùng hơn 2 lần/ngày) do ritonavir có thể làm giảm nồng độ voriconazole trong huyết tương.

Tránh dùng đồng thời voriconazole với liều thấp ritonavir (100 mg x 2 lần/ngày) trừ khi việc sử dụng voriconazole được đánh giá là có lợi hơn so với nguy cơ cho bệnh nhân.

St. John's Wort: Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazole với St. John's Wort do St. John's Wort có thể làm giảm tác dụng của voriconazole.

Everolimus: Không khuyến cáo dùng đồng thời voriconazole với everolimus vì voriconazole có thể làm tăng đáng kể nồng độ everolimus.

Fluconazole: Theo dõi tác dụng không mong muốn của voriconazole nếu voriconazole được sử dụng ngay sau fluconazole.

Phenytoin: Tránh sử dụng đồng thời voriconazole với phenytoin trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Cần theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin trong huyết tương. Phenytoin có thể được dùng chung với voriconazole nếu liều duy trì voriconazole tăng lên thành 5 mg/kg x 2 lần/ngày dạng truyền tĩnh mạch, hoặc từ 200 mg thành 400 mg x 2 lần/ngày dạng uống (100 mg thành 200 mg x 2 lần/ngày dạng uống ở bệnh nhân dưới 40 kg).

Thuốc chống đông đường uống: Nồng độ thuốc chống đông đường uống trong huyết tương có thể tăng lên dẫn đến thời gian prothrombin tăng. Theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc các xét nghiệm thuốc chống đông thích hợp khác, đồng thời chỉnh liều thuốc chống đông phù hợp.

Benzodiazepine (midazolam, triazolam, alprazolam): Voriconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các benzodiazepine được chuyển hóa bởi CYP3A4 dẫn đến tác dụng an thần kéo dài. Nên xem xét việc giảm liều benzodiazepine.

Thuốc ức chế miễn dịch (sirolimus, ciclosporin, tacrolimus): Voriconazole làm tăng nồng độ sirolimus, tacrolimus. Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazole với sirolimus, có thể dùng đồng thời với tacrolimus nhưng phải giảm liều và theo dõi nồng độ của tacrolimus. Giảm liều và theo dõi nồng độ ciclosporin khi dùng chung với voriconazole.

Các opiate tác dụng kéo dài: Xem xét việc giảm liều oxycodone và các opiate tác dụng kéo dài được chuyển hóa bởi CYP3A4 (như hydrocodone). Thường xuyên theo dõi các tác dụng không mong muốn của opiate.

Methadone: Thường xuyên theo dõi các tác dụng không mong muốn và độc tính của methadone, bao gồm cả kéo dài khoảng QT. Có thể cần phải giảm liều methadone.

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID): Thường xuyên theo dõi các tác dụng không mong muốn và độc tính của NSAID. Có thể cần phải giảm liều NSAID.

Omeprazole: Nồng độ trong huyết tương của omeprazole và voriconazole đều tăng. Khuyến cáo không chỉnh liều voriconazole, cần giảm liều omeprazole.

Thuốc tránh thai đường uống: Nồng độ trong huyết tương của thuốc tránh thai đường uống và voriconazole đều tăng. Theo dõi các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc tránh thai, voriconazole.

Các opiate tác dụng ngắn (alfentanil, fentanyl): Xem xét việc giảm liều alfentanil, fentanyl và các

opiate tác dụng ngắn khác có cấu trúc tương tự alfentanil và được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ sufentanil). Theo dõi dài hạn và thường xuyên tình trạng suy hô hấp và các tác dụng không mong muốn khác liên quan đến opiate. *Các statin*: Voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các statin được chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể dẫn đến tiêu cơ vân. Xem xét việc giảm liều các statin.

Sulfonylurea: Voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ sulfonylurea trong huyết tương gây hạ đường huyết. Theo dõi đường huyết và giảm liều sulfonylurea.

Vinca alkaloid (vincristine, vinblastine): Voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ vinca alkaloid trong huyết tương dẫn đến độc tính thần kinh. Xem xét việc giảm liều vinca alkaloid.

Các chất ức chế HIV-protease (saquinavir, amprenavir và nelfinavir): Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy voriconazole có thể ức chế sự chuyển hóa của các thuốc ức chế HIV-protease và sự chuyển hóa của voriconazole cũng có thể bị ức chế bởi các thuốc ức chế HIV-protease. Theo dõi cẩn thận bất kỳ sự xuất hiện nào của độc tính thuốc và/hoặc thiếu hiệu quả, có thể chỉnh liều nếu cần.

Thuốc ức chế enzyme sao chép ngược không phải nucleoside khác (NNRTI) (delavirdine, nevirapine): Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sự chuyển hóa voriconazole có thể bị ức chế bởi NNRTI và voriconazole có thể ức chế sự chuyển hóa NNRTI. Theo dõi cẩn thận bất kỳ sự xuất hiện của độc tính thuốc và/hoặc thiếu hiệu quả, và có thể cần phải chỉnh liều.

Cimetidine, digoxin, indinavir, kháng sinh nhóm macrolide, mycophenolic acid, prednisolone, ranitidine: Không cần chỉnh liều khi phối hợp với voriconazole.

Để tránh tương tác giữa các thuốc, thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ về những thuốc đang sử dụng.

Tương kỵ thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Rất thường gặp ($1/10 \leq ADR$):

- Chuyển hóa và dinh dưỡng: phù ngoại biên.
- Thần kinh: đau đầu.
- Mắt: suy giảm thị lực.
- Hô hấp, ngực và trung thất: suy hô hấp.
- Tiêu hóa: tiêu chảy, nôn, đau bụng, buồn nôn.
- Gan mật: bất thường chức năng gan.
- Da: phát ban.
- Toàn thân: sốt rét.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$:

- Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: viêm xoang.
- Máu: mất bạch cầu hạt, giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: hạ đường huyết, hạ kali huyết, hạ natri huyết.
- Tâm thần: trầm cảm, ảo giác, lo âu, mất ngủ, kích động, nhầm lẫn.
- Thần kinh: co giật, ngất, run, tăng trương lực cơ, dị cảm, buồn ngủ, chóng mặt.
- Mắt: xuất huyết võng mạc.
- Tim: rối loạn nhịp trên thất, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm.
- Mạch máu: hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch.
- Hô hấp, ngực và trung thất: hội chứng suy hô hấp cấp tính, phù phổi.
- Tiêu hóa: viêm môi, khó tiêu, táo bón, viêm nướu.
- Gan mật: vàng da, vàng da ứ mật, viêm gan.
- Da và mô dưới da: viêm da tróc vảy, rụng tóc, ban dát sần, ngứa, ban đỏ.
- Cơ xương và mô liên kết: đau lưng.
- Thận và tiết niệu: suy thận cấp tính, tiểu ra máu.
- Toàn thân: đau ngực, phù mắt, suy nhược, ớn lạnh.
- Khác: tăng creatinine huyết.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$:

- Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: viêm đại tràng giả mạc.

- Máu: suy tủy xương, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ái toan.
- Miễn dịch: quá mẫn.
- Nội tiết: suy thượng thận, suy giáp.
- Thần kinh: phù não, bệnh về não, rối loạn ngoại tháp, bệnh thần kinh ngoại vi, mất điều hòa, giảm cảm giác, loạn vị giác.
- Mắt: rối loạn thần kinh thị giác, phù gai thị, cơn xoay mắt, nhìn đôi, viêm củng mạc, viêm mi mắt.
- Tai và ốc tai: giảm thính lực, chóng mặt, ù tai.
- Tim: rung thất, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, khoảng QT kéo dài trên điện tâm đồ, 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, gan to, viêm túi mật, sỏi mật.
- Da và mô dưới da: hội chứng Stevens-Johnson, độc tính quang học, ban xuất huyết, mề đay, viêm da dị ứng, ban dạng mụn, ban dát sần, chàm.
- Cơ xương và mô liên kết: viêm khớp.
- Thận và tiết niệu: hoại tử ống thận, protein niệu, viêm thận.
- Toàn thân: hội chứng giả cúm.
- Khác: urê huyết tăng, cholesterol huyết tăng.

Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$:

- Máu: đông máu nội mạch rải rác.
- Miễn dịch: phản ứng phản vệ.
- Nội tiết: cường giáp.
- Thần kinh: bệnh não gan, hội chứng Guillain-Barre, rung giật nhãn cầu.
- Mắt: teo gai thị, đục giác mạc.
- Tim: xoắn đỉnh, block nhĩ thất hoàn toàn, block nhánh, nhịp nút nhĩ-thất.
- Da và mô dưới da: hoại tử thượng bì nhiễm độc, phù mạch, dày sừng quang hóa, rối loạn porphyrin giả, hồng ban đa dạng, bệnh vẩy nến, phát ban do thuốc, hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân (DRESS).

Tần suất chưa biết:

- U lành tính, u ác tính và u không xác định (kể cả u nang và polyp): ung thư biểu mô tế bào vảy.
- Da và mô dưới da: lupus ban đỏ, tàn nhang, đồi mồi.
- Cơ xương và mô liên kết: viêm màng xương.

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

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Trong các thử nghiệm lâm sàng có 3 trường hợp quá liều ngẫu nhiên. Tất cả trường hợp này đều xảy ra ở trẻ em dùng liều gấp 5 lần liều truyền tĩnh mạch khuyến cáo của voriconazole. Một trường hợp duy nhất về chứng sợ ánh sáng kéo dài trong 10 phút đã được báo cáo.

Cách xử trí:

Không có thuốc giải độc voriconazole.

Voriconazole được thẩm tách máu với độ thanh lọc 121 ml/phút. Khi quá liều, thẩm tách máu có thể góp phần loại bỏ voriconazole khỏi cơ thể.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng nấm toàn thân, dẫn xuất triazole.

Mã ATC: J02AC03.

Cơ chế tác động:

Voriconazole là một thuốc kháng nấm nhóm triazol. Cơ chế tác dụng chính của voriconazole là ức chế 14- α -lanosterol demethylase phụ thuộc cytochrome P450, là một bước quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Sự tích tụ 14- α -methyl sterol tương đồng với sự thiếu hụt ergosterol kế tiếp trong màng tế bào nấm và thể hiện hoạt tính kháng nấm của voriconazole. Voriconazole đã được chứng minh là có tác dụng chọn lọc đối với các enzyme cytochrome P450

của nấm hơn so với các enzyme cytochrome P450 của các động vật có vú khác.

Hiệu quả và tính an toàn lâm sàng:

Trong nghiên cứu *in vitro*, voriconazole thể hiện hoạt tính kháng nấm phổ rộng với khả năng kháng *Candida* (kể cả *C. krusei* kháng fluconazole, *C. glabrata*, *C. albicans*) cũng như các loài *Aspergillus*. Ngoài ra, trong thử nghiệm *in vitro*, voriconazole còn cho thấy hoạt tính kháng các mầm bệnh nấm mới nổi, kể cả các loài như *Scedosporium* hoặc *Fusarium* có tính nhạy cảm hạn chế với các thuốc kháng nấm hiện có.

Aspergillus spp. bao gồm *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp. bao gồm *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* và *C. tropicalis*; và số lượng hạn chế các chủng của *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* và *C. Guilliermondii*; *Scedosporium* spp., bao gồm *S. apiospermum*, *S. prolificans*; và *Fusarium* spp. đã được chứng minh trên lâm sàng là đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn với voriconazole.

Nhiễm nấm đã được điều trị khác (thường đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn) bao gồm các trường hợp riêng rẽ của các chủng nấm như *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. bao gồm *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* và *Trichosporon* spp. kể cả nhiễm *T. beigelii*.

Thử nghiệm hoạt tính *in vitro* đối với các chủng được phân lập trên lâm sàng đã được quan sát đối với *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum*, và hầu hết các chủng bị ức chế bởi nồng độ voriconazole trong khoảng 0,05 – 2 µg/ml.

Thử nghiệm *in vitro* hoạt tính chống lại *Curvularia* spp. và *Sporothrix* spp. đã được chứng minh, nhưng không rõ ý nghĩa lâm sàng.

Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Voriconazole được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn sau khi uống, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) đạt được 1 – 2 giờ sau khi dùng thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối của voriconazole sau khi uống khoảng 96%. Khi dùng voriconazole đa liều với bữa ăn giàu mỡ, C_{max} và AUC_{τ} giảm tương ứng 34% và 24%. Sự hấp thu của voriconazole không bị ảnh hưởng khi pH dạ dày thay đổi.

Phân bố:

Thể tích phân bố của voriconazole ở trạng thái ổn định khoảng 4,6 lít/kg, cho thấy sự phân bố rộng rãi trong mô. Liên kết với protein huyết tương khoảng 58%. Đã phát hiện voriconazole trong mẫu dịch não tủy của 8 bệnh nhân trong một chương trình tiếp cận điều trị thử nghiệm mở rộng.

Biến đổi sinh học:

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy voriconazole được chuyển hóa qua gan bởi các isoenzyme cytochrome P450 CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4.

Có sự biến thiên cao về dược động học của voriconazole giữa các cá thể.

Thải trừ:

Voriconazole được thải trừ qua gan với dưới 2% ở dạng không đổi trong nước tiểu.

Sau khi dùng một liều đã được đánh dấu phóng xạ, khoảng 80% voriconazole đánh dấu được tìm thấy trong nước tiểu sau khi dùng đa liều dạng truyền tĩnh mạch và 83% trong nước tiểu sau khi dùng đa liều dạng uống. Đa số (> 94%) tổng số phóng xạ được bài tiết trong 96 giờ đầu sau khi dùng cả dạng uống và dạng truyền tĩnh mạch.

Thời gian bán thải cuối cùng của voriconazole phụ thuộc vào liều và khoảng 6 giờ ở liều 200 mg (dạng uống). Do có dược động học không tuyến tính, thời gian bán thải cuối cùng không có ý nghĩa trong việc dự đoán sự tích tụ hoặc thải trừ voriconazole.

Dược động học ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Giới tính:

Tính an toàn và nồng độ voriconazole trong huyết tương của bệnh nhân nam và nữ tương tự nhau. Do đó, không cần chỉnh liều theo giới tính.

Người cao tuổi:

Tính an toàn của voriconazole ở người trẻ tuổi và người cao tuổi tương tự nhau. Do đó, không cần chỉnh liều cho người cao tuổi (xem mục **Cách dùng, liều dùng**).

Trẻ em:

Do liều duy trì cho trẻ em khi dùng dạng truyền tĩnh mạch cao hơn so với người lớn phản ánh khả

năng thải trừ ở trẻ em cao hơn người lớn do tỷ số giữa khối lượng gan và khối lượng cơ thể lớn hơn. Tuy nhiên, sinh khả dụng đường uống có thể bị hạn chế ở những trẻ em bị kém hấp thu và có trọng lượng cơ thể rất thấp so với tuổi. Trong trường hợp đó, nên dùng voriconazole dạng truyền tĩnh mạch.

Mức độ phơi nhiễm với voriconazole ở phần lớn bệnh nhân thanh thiếu niên tương đương với bệnh nhân người lớn khi nhận các phác đồ dùng thuốc tương tự. Tuy nhiên, mức độ phơi nhiễm với voriconazole của thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thể thấp ít hơn so với người lớn. Sự chuyển hóa voriconazole ở những người này có thể tương tự với trẻ em hơn người lớn. Dựa trên phân tích dược động học quần thể, thanh thiếu niên từ 12 – 14 tuổi dưới 50 kg nên dùng liều như trẻ em (xem mục **Cách dùng, liều dùng**).

Bệnh nhân suy thận:

Khi nghiên cứu dùng voriconazole dạng uống với liều duy nhất (200 mg) ở những người có chức năng thận bình thường và suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine 41 – 60 ml/phút) đến nặng (độ thanh thải creatinine < 20 ml/phút), dược động học của voriconazole bị ảnh hưởng không đáng kể. Sự liên kết với protein huyết tương của voriconazole ở những bệnh nhân có mức độ suy thận khác nhau thì tương tự nhau. (xem mục **Cách dùng, liều dùng** và **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

Bệnh nhân suy gan:

Sau khi uống một liều duy nhất (200 mg), AUC của những người bị xơ gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A và B) cao hơn 233% so với những người có chức năng gan bình thường. Sự liên kết với protein của voriconazole không bị ảnh hưởng khi chức năng gan bị suy giảm.

Trong nghiên cứu dạng uống đa liều, AUC_τ của những người bị xơ gan trung bình (Child-Pugh B) dùng liều duy trì 100 mg x 2 lần/ngày tương đương với những người có chức năng gan bình thường dùng 200 mg x 2 lần/ngày. Không có dữ liệu dược động học cho bệnh nhân xơ gan nặng (Child-Pugh C) (xem mục **Cách dùng, liều dùng**).

Quy cách đóng gói:

- Vi 10 viên nén bao phim. Hộp 1 vi.
- Vi 10 viên nén bao phim. Hộp 10 vi.

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

Điều kiện bảo quản:

Nơi khô ráo, tránh ánh sáng, nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không sử dụng thuốc hết hạn dùng.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:

Công Ty Cổ Phần Hóa - Dược Phẩm Mekophar
Số 297/5, Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Tp. Hồ Chí Minh.

Ngày 02 tháng 10 năm 2019

Giám Đốc Chất Lượng



DS. Trần Trung Ngón