



Rx - Thuốc kê đơn
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.
Tên thuốc: **Alvori 200mg**
Hoạt chất, hàm lượng: **Voriconazole 200mg**
Dạng bào chế: Viên nén bao phim.
Đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên.
Bảo quản dưới 30°C.
Tiêu chất chất lượng: TCCS.
Cơ sở sản xuất: **Pharmathen International SA**
Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture,
Block No 5, Rodopi 60300, Hy Lạp.

Cơ sở đồng góp thứ cấp: **Pharmathen SA**
Derivation 6, Pafos Attiki, 15351, Hy Lạp.
DNNK:
Số BK:
Số lô SX, NSX, HD xem "Lot", "MFG", "EXP" in
trên bao bì.
Hạn dùng là ngày cuối cùng của tháng hết hạn.
Chỉ định, Cách dùng, Chống chỉ định và các
thông tin khác xem trong tờ hướng dẫn sử
dụng thuốc kèm theo

Contains lactose monohydrate.
Read the package leaflet before use.
Oral use.
Keep out of the sight and reach of
children.
Store below 30°C.

Manufacturer:
Pharmathen International SA
Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture,
Block No 5, Rodopi 60300, Greece.
Secondary packager:
Pharmathen SA
Derivation 6, Pafos Attiki, 15351, Greece

ALVORI 200 mg
VORICONAZOLE
FILM COATED TABLETS

VARIABLE DATA
LOT, MFD & EXP will be marked
during production as indicated.
*LOT NUMBER format defined
by supplier, so not required here.

ALVORI 200 mg
VORICONAZOLE
FILM COATED TABLETS



Rx Prescription Drug
ALVORI 200 mg
VORICONAZOLE
FILM COATED TABLETS

Each film coated tablet contains 200 mg voriconazole.



Box of
3 blisters
x 10 tablets

ALVORI 200 mg
VORICONAZOLE
FILM COATED TABLETS



Lot:
MFG:
EXP:

*LOT NUMBER
MAYYYY
MMYYYY

VARIABLE DATA
EXP & LOT will be marked
during production as indicated.
*LOT NUMBER format defined
by supplier so not required here.

LOT NUMBER*	Lot	MMYYYY	EXP.
ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.
ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.
ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.
ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.	ALVORI 200 mg VORICONAZOLE Manufacturer: Pharmathen International SA, Greece. Secondary package: Pharmathen SA, Greece.



Rx

Alvori 50mg & Alvori 200mg

(Voriconazol 50mg & 200mg)



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần dược chất

Mỗi viên nén bao phim Alvori 50mg chứa 50 mg voriconazol

Mỗi viên nén bao phim Alvori 200mg chứa 200 mg voriconazol

Thành phần tá dược

Starch maize pregelatinized, lactose monohydrate, povidone K30, croscarmellose sodium, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, Opadry II White OY-LS-28908.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim.

Mô tả:

Viên nén bao phim Alvori 50mg: viên nén bao phim hình tròn, hai mặt lõm, màu trắng đến trắng ngà, khắc "V50" ở một mặt.

Viên nén bao phim Alvori 200mg: viên nén bao phim hình bầu dục, hai mặt lõm, màu trắng đến trắng ngà, khắc "V200" ở một mặt.

CHỈ ĐỊNH

Voriconazol là thuốc kháng nấm triazol phổ rộng, chỉ định điều trị ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên:

- Điều trị aspergillosis xâm lấn.
- Điều trị nhiễm nấm *Candida* huyết ở bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính.
- Điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn nghiêm trọng kháng fluconazol (bao gồm cả *C. krusei*).
- Điều trị nhiễm nấm nghiêm trọng do *Scedosporium* spp. và *Fusarium* spp.

Thuốc được dùng chủ yếu cho những bệnh nhân bị nhiễm trùng tiến triển, có thể đe dọa tính mạng.

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

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Cần theo dõi và điều chỉnh nếu cần thiết các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magesi máu và hạ canxi máu trước khi bắt đầu và trong khi điều trị bằng voriconazol.

Voriconazol có sẵn dưới dạng viên nén bao phim 50 mg, viên nén bao phim 200 mg, bột để pha tiêm truyền 200 mg và bột để pha hỗn dịch uống 40 mg/mL.

Điều trị

Người lớn

Bắt đầu điều trị với chế độ liều nạp được chỉ định của voriconazol tiêm tĩnh mạch hoặc uống để đạt được nồng độ trong huyết tương vào ngày 1 gần với nồng độ ổn định. Sinh khả dụng đường uống cao (96%), việc chuyển đổi giữa tiêm tĩnh mạch và uống là thích hợp khi có chỉ định lâm sàng.

Thông tin chi tiết về khuyến cáo liều lượng được cung cấp trong bảng sau:

	Tiêm tĩnh mạch	Uống	
		Bệnh nhân từ 40kg trở lên*	Bệnh nhân dưới 40kg*
Liều nạp (trước 24 giờ)	6 mg/kg mỗi 12 giờ	400 mg mỗi 12 giờ	200 mg mỗi 12 giờ
Liều duy trì (sau 24 giờ)	4 mg/kg x 2 lần/ngày	200mg x 2 lần/ngày	100 mg x 2 lần/ngày

* Liều áp dụng cho bệnh nhân từ 15 tuổi trở lên

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị càng ngắn càng tốt tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và cơ địa của bệnh nhân. Sử dụng lâu dài voriconazol trên 180 ngày (6 tháng) cần phải đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

Hiệu chỉnh liều (Người lớn)

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

Nếu bệnh nhân không thể dung nạp điều trị với liều cao hơn, giảm liều uống 50 mg dần dần cho đến liều duy trì 200 mg x 2 lần/ngày (hoặc 100 mg x 2 lần/ngày cho bệnh nhân dưới 40 kg).

Trong trường hợp sử dụng để dự phòng, tham khảo dưới đây.

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

Liều voriconazol ở những đối tượng thanh thiếu niên này nên được sử dụng như trẻ em vì chuyển hóa voriconazol ở những bệnh nhân này tương tự với trẻ em hơn so với người lớn.

Thông tin chi tiết về khuyến cáo liều lượng được cung cấp trong bảng sau:

	Tiêm tĩnh mạch	Uống
Liều nạp (trước 24 giờ)	9 mg/kg mỗi 12 giờ	Không khuyến cáo
Liều duy trì (sau 24 giờ)	8 mg/kg x 2 lần/ngày	9 mg/kg x 2 lần/ngày (liều tối đa 350 mg x 2 lần/ngày)

Lưu ý: Dựa trên phân tích dược động học quần thể ở 112 bệnh nhi suy giảm miễn dịch từ 2 đến < 12 tuổi và 26 thanh thiếu niên suy giảm miễn dịch từ 12 đến < 17 tuổi.

Nên bắt đầu điều trị bằng phác đồ tiêm tĩnh mạch, và phác đồ uống chỉ nên xem xét sau khi có cải thiện lâm sàng đáng kể. Cần lưu ý việc tiêm tĩnh mạch 8 mg/kg sẽ cho nồng độ voriconazol cao hơn khoảng 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

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

Các thanh thiếu niên khác (từ 12 đến 14 tuổi và ≥ 50 kg; 15 đến 17 tuổi bất kể trọng lượng cơ thể)

Voriconazol nên được dùng như người lớn.

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

Nếu bệnh nhân đáp ứng điều trị không đầy đủ, có thể tăng liều từ từ 1 mg/kg (hoặc từ từ 50 mg nếu ban đầu sử dụng liều uống tối đa là 350 mg). Nếu bệnh nhân không thể dung nạp điều trị, giảm liều từ từ 1 mg/kg (hoặc từ từ 50 mg nếu liều uống tối đa ban đầu là 350mg).

Chưa có nghiên cứu cho bệnh nhi từ 2 đến <12 tuổi bị suy gan hoặc suy thận.

Dự phòng ở người lớn và trẻ em

Điều trị dự phòng nên được bắt đầu vào ngày cấy ghép và có thể được dùng tối đa trong 100 ngày. Dự phòng phải càng ngăn càng tốt tùy thuộc vào nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn (IFI) được xác định bởi giảm bạch cầu trung tính hoặc ức chế miễn dịch. Thuốc chỉ có thể được tiếp tục sử dụng trong tối đa 180 ngày sau khi cấy ghép trong trường hợp tiếp tục ức chế miễn dịch hoặc bệnh ghép chống chủ (GvHD).

Liều lượng

Liều lượng khuyến cáo để điều trị dự phòng cũng giống như liều lượng ở các nhóm tuổi tương ứng. Tham khảo các bảng liều điều trị ở trên.

Thời gian điều trị dự phòng

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

Sử dụng voriconazol trong điều trị dự phòng nhiều hơn 180 ngày (6 tháng) cần phải đánh giá cẩn thận và cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích.

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

Hiệu chỉnh liều

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

Hiệu chỉnh liều khi dùng đồng thời với các thuốc khác

Phenytoin có thể được sử dụng đồng thời với voriconazol nếu tăng liều duy trì của voriconazol 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).

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

Efavirenz có thể được sử dụng đồng thời với voriconazol nếu tăng liều duy trì của voriconazol lên 400 mg mỗi 12 giờ và giảm 50% liều efavirenz, tức là xuống 300 mg một lần mỗi ngày. Khi ngừng điều trị bằng voriconazol, nên khôi phục lại liều lượng ban đầu của efavirenz.

Người già

Không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận

Dược động học của voriconazol dùng đường uống không bị ảnh hưởng bởi suy thận. Do vậy không cần hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng.

Voriconazol bị thẩm tách với độ thanh thải 121 ml/phút. Một đợt thẩm tách máu kéo dài 4 giờ không loại bỏ đủ lượng voriconazol để đảm bảo điều chỉnh liều.

Suy gan

Khuyến cáo nên sử dụng phác đồ liều nạp tiêu chuẩn nhưng giảm một nửa liều duy trì ở bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A và B) đang sử dụng voriconazol.

Voriconazol chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân xơ gan mạn tính nặng (Child-Pugh C). Có ít dữ liệu về tính an toàn của thuốc ở những bệnh nhân có xét nghiệm chức năng gan bất thường (aspartate transaminase [AST], alanin transaminase [ALT], phosphatase kiềm [ALP], hoặc bilirubin toàn phần > 5 lần giới hạn trên của mức bình thường).

Voriconazol có liên quan đến sự gia tăng các xét nghiệm chức năng gan và các dấu hiệu lâm sàng của tổn thương gan, chẳng hạn như vàng da, và chỉ được dùng cho bệnh nhân suy gan nặng nếu lợi ích cao hơn nguy cơ có thể xảy ra. Bệnh nhân suy gan nặng phải được theo dõi cẩn thận về độc tính của thuốc.

Trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của thuốc ở trẻ em dưới 2 tuổi. Dữ liệu hiện có sẵn được mô tả trong phần tác dụng không mong muốn của thuốc và đặc tính dược động học nhưng không có khuyến cáo nào về sử dụng có thể được đưa ra.

Cách dùng

Thuốc phải được uống ít nhất trước hoặc sau ăn 1 giờ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc
- Sử dụng đồng thời với cơ chất của CYP3A4, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, quinidin hoặc ivabradin vì nồng độ trong huyết tương của các sản phẩm thuốc này tăng lên có thể dẫn đến kéo dài QTc và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.
- Sử dụng đồng thời với rifampicin, carbamazepin, phenobarbital và St John's Wort vì những thuốc này có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương.
- Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazol liều tiêu chuẩn với liều efavirenz 400 mg x 1 lần / ngày hoặc cao hơn, vì efavirenz làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương ở những người khỏe mạnh ở những liều này. Voriconazol cũng làm tăng đáng kể nồng độ efavirenz trong huyết tương.
- Sử dụng đồng thời với ritonavir liều cao (400 mg trở lên hai lần mỗi ngày) vì ritonavir làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương ở người khỏe mạnh ở liều này.
- Không sử dụng đồng thời với alkaloid nấm cựa gà (ergotamin, dihydroergotamin), là cơ chất của CYP3A4, vì nồng độ trong huyết tương của các sản phẩm thuốc này tăng lên có thể dẫn đến ngộ độc alkaloid nấm cựa gà.
- Sử dụng đồng thời với sirolimus vì voriconazol có thể làm tăng đáng kể nồng độ sirolimus trong huyết tương.
- Sử dụng đồng thời với naloxegol, một cơ chất của CYP3A4, vì nồng độ naloxegol trong huyết tương tăng có thể gây ra các triệu chứng cai nghiện opioid.
- Sử dụng đồng thời với tolaptan vì các chất ức chế CYP3A4 mạnh như voriconazol làm tăng đáng kể nồng độ tolaptan trong huyết tương.
- Sử dụng đồng thời với lurasidon vì sự gia tăng đáng kể nồng độ lurasidon có khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng.
- Sử dụng đồng thời với venetoclax khi bắt đầu và trong giai đoạn hiệu chỉnh liều venetoclax vì voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ venetoclax trong huyết tương và tăng nguy cơ hội chứng ly giải khối u.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá mẫn

Cần thận trọng khi sử dụng voriconazol cho bệnh nhân quá mẫn với các azol khác.

Tim mạch

Voriconazol có thể dẫn đến kéo dài khoảng QTc. Đã có một vài trường hợp hiếm gặp xảy ra xoắn đỉnh ở những bệnh nhân dùng voriconazol có các yếu tố nguy cơ như tiền sử hóa trị liệu độc với tim, bệnh cơ tim, hạ kali máu và các sản phẩm thuốc dùng đồng thời có thể góp phần gây nên bệnh. Voriconazol nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân có tình trạng loạn nhịp tim tiềm ẩn, như:

- Kéo dài khoảng QTc bẩm sinh hoặc mắc phải.
- Bệnh cơ tim, đặc biệt khi có suy tim.
- Nhịp tim chậm do xoang.
- Rối loạn tim có triệu chứng.
- Thuốc dùng đồng thời được biết là có khả năng kéo dài khoảng QTc. Cần theo dõi và điều chỉnh các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magesi máu và hạ canxi máu trước khi bắt đầu và trong khi điều trị bằng voriconazol. Một nghiên cứu được thực hiện trên những người tình nguyện khỏe mạnh để kiểm tra ảnh hưởng trên khoảng QTc của liều đơn voriconazol lên đến 4 lần so với liều thông thường hàng ngày. Không có đối tượng nào có khoảng thời gian vượt quá ngưỡng liên quan đến lâm sàng là 500 mili giây.

Độc tính trên gan

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có các trường hợp có phản ứng trên gan nghiêm trọng trong khi điều trị với voriconazol (bao gồm viêm gan có biểu hiện lâm sàng, ứ mật và suy gan cấp, bao gồm cả tử vong). Các trường hợp phản ứng trên gan được ghi nhận chủ yếu xảy ra ở những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý nền nghiêm trọng (chủ yếu là các bệnh ác tính về huyết học). Các phản ứng trên 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 xác định được khác. Rối loạn chức năng gan thường có thể hồi phục khi ngừng điều trị.

Theo dõi chức năng gan

Bệnh nhân dùng voriconazol cần phải được theo dõi cẩn thận về độc tính trên gan. Theo dõi lâm sàng nên bao gồm các xét nghiệm chức năng gan (đặc biệt là AST và ALT) khi bắt đầu điều trị bằng voriconazol và ít nhất hàng tuần trong tháng đầu tiên điều trị. Thời gian điều trị càng ngắn càng tốt, tuy nhiên, cần đánh giá nguy cơ – lợi ích khi điều trị, tần suất theo dõi có thể giảm xuống hàng tháng nếu không có thay đổi trong các xét nghiệm chức năng gan.

Nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan tăng cao rõ rệt, nên ngừng sử dụng voriconazol trừ khi chứng minh được lợi ích của việc sử dụng thuốc cao hơn nguy cơ.

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

Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da

Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng

Voriconazol có liên quan đến phản ứng nhạy cảm với ánh sáng bao gồm các phản ứng như tàn nhang, đỏm tăng sắc tố trên da, dày sừng ánh sáng, pseudoporphyria. Cần khuyến cáo tất cả các bệnh nhân, kể cả trẻ em, tránh tiếp xúc với ánh nắng trực tiếp trong thời gian 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 biểu mô tế bào vảy của da (SCC)

Ung thư biểu mô tế bào vảy của da (bao gồm SCC da tại chỗ, hoặc bệnh Bowen) đã được báo cáo ở một số bệnh nhân, một trong số họ đã có báo cáo có phản ứng nhạy cảm với ánh sáng trước đó. Nếu bệnh nhân có phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, ngưng sử dụng voriconazol và sử dụng các thuốc chống nắng thay thế khác theo chỉ định của các bác sĩ. Tuy nhiên, nếu tiếp tục sử dụng voriconazol, việc đánh giá da nên được thực hiện một cách có hệ thống và thường xuyên, để phát hiện và xử trí sớm các tổn thương tiền ác tính. Nên ngưng sử dụng thuốc nếu các tổn thương da tiền ác tính hoặc ung thư biểu mô tế bào vảy được xác định.

Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da

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

Suy tuyến thượng thận

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

Bệnh nhân đang điều trị dài ngày với voriconazol và corticosteroid (bao gồm corticosteroid dạng hít, ví dụ, budesonid và corticosteroid đường mũi) nên được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong khi điều trị và khi ngưng 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

Việc điều trị dài ngày (điều trị hoặc dự phòng) trên 180 ngày (6 tháng) cần phải đánh giá cẩn thận sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ, do đó các bác sĩ nên cân nhắc sự cần thiết phải hạn chế sử dụng voriconazol.

Ung thư biểu mô tế bào vảy của da (SCC) (bao gồm SCC da tại chỗ, hoặc bệnh Bowen) đã được báo cáo liên quan đến việc điều trị với voriconazol kéo dài

Viêm phúc mạc không do nhiễm khuẩn với nồng độ florua và phosphatase kiềm tăng cao đã được báo cáo ở những bệnh nhân cấy ghép. Nếu bệnh nhân bị đau xương và các phát hiện trên X quang cho thấy viêm phúc mạc thì cần cân nhắc việc ngưng sử dụng voriconazol sau khi có lời khuyên từ đội ngũ đa ngành.

Tác dụng không mong muốn trên mắt

Đã có báo cáo về các tác dụng không mong muốn liên quan đến thị giác kéo dài bao gồm mờ mắt, viêm dây thần kinh thị giác và phù gai thị.

Tác dụng không mong muốn trên thận

Suy thận cấp đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân đang điều trị bằng voriconazol. Có khả năng bệnh nhân đang điều trị với voriconazol được điều trị đồng thời với các sản phẩm thuốc khác độc với thận và có các tình trạng đồng thời có thể dẫn đến giảm chức năng thận.

Theo dõi chức năng thận

Bệnh nhân cần được theo dõi sự tiến triển các bất thường chức năng thận. Bao gồm việc xét nghiệm, đặc biệt là creatinin huyết thanh.

Theo dõi chức năng tụy

Bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em, có các yếu tố nguy cơ của viêm tụy cấp (ví dụ, mới hóa trị liệu, ghép tế bào gốc tạo máu [HSCT]), cần được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị với voriconazol. Trong trường hợp này nên theo dõi amylase hoặc lipase huyết thanh.

Trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới hai tuổi. Voriconazol được chỉ định cho bệnh nhi từ hai tuổi trở lên. Tần suất tăng men gan cao hơn được quan sát thấy ở nhóm trẻ em. Chức năng gan cần được theo dõi ở cả trẻ em và người lớn. Sinh khả dụng đường uống có thể bị hạn chế ở bệnh nhi từ 2 đến <12 tuổi bị kém hấp thu và trọng lượng cơ thể rất thấp so với tuổi. Trong trường hợp đó, khuyến cáo sử dụng voriconazol tiêm tĩnh mạch.

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

Tần suất các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng cao hơn ở trẻ em. Vì sự phát triển đối với SCC đã được báo cáo, các biện pháp nghiêm ngặt để bảo vệ khỏi ánh sáng cần được đảm bảo ở nhóm bệnh nhân này. Ở trẻ em bị chấn thương lâu hóa do ánh sáng như đốm tăng sắc tố trên da hoặc tàn nhang nên tránh ánh nắng mặt trời và theo dõi da liễu ngay cả khi ngừng điều trị thuốc.

Dự phòng

Trong trường hợp xảy ra các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị (độc tính trên gan, phản ứng da nghiêm trọng bao gồm nhạy cảm với ánh sáng và SCC, rối loạn thị giác nặng hoặc kéo dài, viêm phúc mạc), cần xem xét ngừng sử dụng voriconazol và sử dụng các thuốc kháng nấm thay thế.

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

Cần theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin khi sử dụng đồng thời phenytoin với voriconazol. Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và phenytoin trừ khi lợi ích cao hơn nguy cơ.

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

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

Glasdegib (cơ chất CYP3A4)

Sử dụng đồng thời với voriconazol được cho là sẽ làm tăng nồng độ glasdegib trong huyết tương và tăng nguy cơ kéo dài QTc. Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, nên theo dõi điện tâm đồ thường xuyên.

Chất ức chế tyrosine kinase (cơ chất CYP3A4)

Dùng đồng thời voriconazol với các chất ức chế tyrosine kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4 được cho là sẽ làm tăng nồng độ chất ức chế tyrosine kinase trong huyết tương và nguy cơ xuất hiện các tác dụng không mong muốn. Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, nên giảm liều chất ức chế tyrosine kinase và theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Rifabutin (chất cảm ứng CYP450 mạnh)

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

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

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

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

Không khuyến cáo dùng đồng thời voriconazol với everolimus vì voriconazol có thể làm tăng đáng kể nồng độ everolimus. Hiện tại, không có đủ dữ liệu để khuyến cáo về liều lượng trong trường hợp này.

Methadon (cơ chất CYP3A4)

Khuyến cáo theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại và độc tính liên quan đến methadon, bao gồm cả kéo dài khoảng QTc, khi dùng đồng thời với voriconazol vì nồng độ methadon tăng lên sau khi sử dụng đồng thời voriconazol. Có thể cần giảm liều methadon.

Các opiat tác dụng ngắn (cơ chất CYP3A4)

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

Các opiat tác dụng kéo dài (cơ chất CYP3A4)

Giảm liều oxycodon và opiat tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ, hydrocodon) nên được xem xét khi sử dụng đồng thời với voriconazol. Có thể cần theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại liên quan đến thuốc opiat.

Fluconazol (chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4)

Khi sử dụng đồng thời voriconazol uống và fluconazol uống làm tăng đáng kể C_{max} và AUC_τ của voriconazol ở những người khỏe mạnh. Việc giảm liều lượng và/hoặc tần suất sử dụng của voriconazol và fluconazol để loại bỏ tác dụng này chưa được thiết lập. Theo dõi các tác dụng không mong muốn liên quan đến voriconazol được khuyến cáo nếu voriconazol được sử dụng sau khi sử dụng fluconazol.

Tá dược

Lactose

Sản phẩm này có chứa lactose, không nên sử dụng cho các bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

Natri

Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi viên. Bệnh nhân có chế độ ăn ít natri nên được thông báo rằng sản phẩm thuốc này về cơ bản là 'không có natri'.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Không có đầy đủ dữ liệu về việc sử dụng voriconazol ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định.

Không có dữ liệu về sử dụng thuốc trên phụ nữ có thai, chỉ nên dùng thuốc nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ.

Phụ nữ có khả năng sinh con

Phụ nữ có khả năng sinh con nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị với voriconazol.

Phụ nữ cho con bú

Chưa có nghiên cứu về sự bài tiết của voriconazol vào sữa mẹ. Nên ngừng cho con bú khi bắt đầu điều trị bằng voriconazol.

Khả năng sinh sản

Trong một nghiên cứu trên động vật, không có bằng chứng cho thấy có sự suy giảm chức năng sinh sản nào trên chuột đực và chuột cái.

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

Thuốc có ảnh hưởng trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Thuốc có thể gây ra các thay đổi thoáng qua và có thể phục hồi đối với thị giác, bao gồm mờ, thay đổi/nâng cao nhận thức thị giác và/hoặc sợ ánh sáng. Bệnh nhân phải tránh các công việc có thể nguy hiểm, ví dụ như lái xe hoặc vận hành máy móc khi gặp phải các triệu chứng này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác

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

Trừ khi có quy định khác, các nghiên cứu về tương tác thuốc đã được thực hiện ở các đối tượng nam giới trưởng thành khỏe mạnh sử dụng nhiều liều đến mức liều ổn định với voriconazol đường uống liều 200 mg hai lần mỗi ngày (BID). Các kết quả này có liên quan đến quần thể và đường dùng khác nhau.

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

Bảng các tương tác

Tương tác giữa voriconazol và các sản phẩm thuốc khác được liệt kê trong bảng dưới đây

“QD”: một lần mỗi ngày.

“BID”: hai lần mỗi ngày

“TID”: ba lần mỗi ngày.

“ND”: không được xác định.

Hướng của mũi tên cho mỗi thông số được động học dựa trên khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ trung bình nhân nằm trong ($\leftrightarrow$), dưới ($\downarrow$) hoặc trên ($\uparrow$) phạm vi 80-125%. Dấu hoa thị (*) biểu thị tương tác hai chiều. AUC_t , AUC_{∞} và $AUC_{0-\infty}$ đại diện cho diện tích dưới đường cong trong một khoảng thời gian định lượng, tương ứng từ thời điểm 0 đến thời điểm có phép đo có thể phát hiện và từ thời điểm 0 đến vô cùng.

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

Sản phẩm thuốc (cơ chế tác dụng)	Tương tác Thay đổi trung bình hình học (%)	Khuyến cáo liên quan đến sử dụng đồng thời
Astemizol, cisaprid, pimozid, quinidin, terfenadin và ivabradin (Cơ chất CYP3A4)	Mặc dù chưa có nghiên cứu, nồng độ trong huyết tương của các thuốc này có thể tăng lên và 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) (chất cảm ứng CYP450 mạnh)	Mặc dù chưa có nghiên cứu, carbamazepin và các barbiturat tác dụng kéo dài có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương.	Chống chỉ định
Efavirenz (một chất ức chế men sao chép ngược không nucleosid) (Cảm ứng CYP450; chất ức chế và cơ chất CYP3A4) Efavirenz 400 mg QD, dùng chung với voriconazol 200 mg BID*	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUC_{τ} ↑ 44% Voriconazol C_{max} ↓ 61% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 77%	Chống chỉ định sử dụng voriconazol với liều efavirenz 400 mg QD hoặc cao hơn
Efavirenz 300 mg QD, dùng chung với voriconazol 400 mg BID*	So với efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_{τ} ↑ 17% So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 23% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 7%	Voriconazol có thể sử dụng đồng thời với efavirenz nếu tăng liều duy trì voriconazol lên 400 mg BID và giảm liều efavirenz xuống 300 mg QD. Khi ngừng điều trị bằng voriconazol nên sử dụng lại liều ban đầu của efavirenz
Alkaloid nấm cựa gà (ví dụ, ergotamin và dihydroergotamin) (cơ chất CYP3A4)	Mặc dù chưa có nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ alkaloid nấm cựa gà trong huyết tương và dẫn đến ngộ độc.	Chống chỉ định
Lurasidon (Cơ chất CYP3A4)	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ lurasidon trong huyết tương.	Chống chỉ định
Naloxegol (Cơ chất CYP3A4)	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ naloxegol trong huyết tương.	Chống chỉ định
Rifabutin (chất cảm ứng CYP450 mạnh) 300 mg QD	Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUC_{τ} ↓ 78% So với voriconazol 200 mg BID,	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và rifabutin trừ khi lợi ích cao hơn nguy cơ. Liều duy trì của voriconazol có thể tăng lên 5 mg/kg BID tiêm tĩnh mạch hoặc từ 200

300 mg QD (sử dụng đồng thời với voriconazol 350 mg BID)* 300 mg QD (sử dụng đồng thời với voriconazol 400 mg BID)*	Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUC $_{\tau}$ ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC $_{\tau}$ ↑ 331% So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUC $_{\tau}$ ↑ 87%	mg đến 350 mg BID bằng đường uống (100 mg đến 200 mg BID bằng đường uống ở bệnh nhân dưới 40 kg). Theo dõi cẩn thận công thức máu đầy đủ và các phản ứng có hại với rifabutin (ví dụ, viêm màng bồ đào) được khuyến cáo khi rifabutin được sử dụng đồng thời với voriconazol.
Rifampicin (600 mg QD) (chất cảm ứng CYP450 mạnh)	Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUC $_{\tau}$ ↓ 96%	Chống chỉ định
Ritonavir (chất ức chế protease) (chất cảm ứng CYP450 mạnh; chất ức chế và cơ chất CYP3A4) Liều cao (400 mg BID) Liều thấp (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} và AUC $_{\tau}$ ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUC $_{\tau}$ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC $_{\tau}$ ↓ 13% Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUC $_{\tau}$ ↓ 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 đối với bệnh nhân khi sử dụng voriconazol.
St. John's Wort (cảm ứng CYP450, cảm ứng P-gp) 300 mg TID (sử dụng đồng thời với voriconazol 400 mg liều duy nhất)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Voriconazol AUC $_{0-\infty}$ ↓ 59%	Chống chỉ định
Tolvaptan (Cơ chất CYP3A)	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ tolvaptan trong huyết tương.	Chống chỉ định
Venetoclax (cơ chất CYP3A)	Mặc dù chưa có nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ venetoclax trong huyết tương.	Chống chỉ định sử dụng đồng thời voriconazol khi bắt đầu và trong giai đoạn hiệu chỉnh liều venetoclax. Cần giảm liều venetoclax theo hướng dẫn trong tờ hướng dẫn sử dụng venetoclax trong thời gian dùng thuốc ổn định hàng ngày, khuyến cáo theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu nhiễm độc.
Fluconazol (200 mg QD)	Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol AUC $_{\tau}$ ↑ 79%	Việc giảm liều lượng và/hoặc tần suất của voriconazol và

(Chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4)	Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUC $_{\tau}$ ND	fluconazol để hạn chế tương tác này vẫn chưa được thiết lập. Cần theo dõi các tác dụng không mong muốn liên quan đến voriconazol được khuyến cáo nếu voriconazol được sử dụng tiếp theo sau fluconazol.
Phenytoin (Cơ chất CYP2C9 và chất cảm ứng CYP450 mạnh) 300 mg QD 300 mg QD (dùng đồng thời với voriconazol 400 mg BID) *	Voriconazol C_{max} ↓ 49% Voriconazol AUC $_{\tau}$ ↓ 69% Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUC $_{\tau}$ ↑ 81% So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol AUC $_{\tau}$ ↑ 39%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và phenytoin trừ khi lợi ích cao hơn nguy cơ. Nên theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin trong huyết tương. Phenytoin có thể được sử dụng đồng thời với voriconazol nếu liều duy trì của voriconazol tăng lên 5 mg/kg BID tiêm tĩnh mạch hoặc từ 200 mg đến 400 mg BID uống (100 mg đến 200 mg BID uống ở bệnh nhân dưới 40 kg)
Letermovir (Chất cảm ứng CYP2C9 và CYP2C19)	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC $_{0-12}$ ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Nếu việc sử dụng đồng thời là không tránh khỏi, cần theo dõi việc mất tác dụng của voriconazol.
Glasdegib (Cơ chất CYP3A4)	Mặc dù chưa có nghiên cứu, tuy nhiên voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ glasdegib trong huyết tương và tăng nguy cơ kéo dài QTc.	Nếu việc sử dụng đồng thời là không tránh khỏi, cần theo dõi điện tâm đồ thường xuyên
Thuốc ức chế tyrosine kinase (ví dụ: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) (Cơ chất CYP3A4)	Mặc dù chưa có nghiên cứu, tuy nhiên voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc ức chế tyrosine kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4.	Nếu việc sử dụng đồng thời là không tránh khỏi, khuyến cáo giảm liều thuốc ức chế tyrosine kinase.
Thuốc chống đông máu Warfarin (30 mg liều duy nhất, phối hợp với 300 mg BID voriconazol) (cơ chất CYP2C9) Các coumarin uống khác (ví dụ, phenprocoumon, acenocoumarol) (cơ chất CYP2C9 và CYP3A4)	Thời gian prothrombin tăng tối đa xấp xỉ 2 lần. Mặc dù chưa có nghiên cứu, voriconazol có thể làm tăng nồng độ coumarin trong huyết tương và có thể gây tăng thời gian prothrombin.	Nên theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc các xét nghiệm chống đông phù hợp khác, và nên điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông cho phù hợp.

Ivacaftor (<i>cơ chất CYP3A4</i>)	Mặc dù chưa có nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ ivacaftor trong huyết tương với nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn.	Khuyến cáo giảm liều ivacaftor.
Benzodiazepin (<i>cơ chất CYP3A4</i>) Midazolam (0,05 mg/kg IV liều duy nhất) Midazolam (7,5 mg uống liều duy nhất) Các thuốc benzodiazepin khác (ví dụ: triazolam, alprazolam)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 lần Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 lần Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 lần Mặc dù chưa được nghiên cứu, nhưng voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các loại thuốc benzodiazepin khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 và dẫn đến tác dụng an thần kéo dài.	Cần xem xét việc giảm liều benzodiazepin.
Thuốc ức chế miễn dịch (<i>cơ chất CYP3A4</i>) Sirolimus (2 mg liều duy nhất) Everolimus (<i>cũng là cơ chất P-gp</i>) Ciclosporin (ở những người ghép thận ổn định được điều trị bằng ciclosporin kéo dài) Tacrolimus (0,1 mg/kg liều duy nhất)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 lần Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 lần. Mặc dù chưa có nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ everolimus trong huyết tương. Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUC_{τ} ↑ 70% Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	Chống chỉ định sử dụng đồng thời voriconazol và sirolimus. Không khuyến cáo dùng đồng thời voriconazol với everolimus vì voriconazol có thể làm tăng đáng kể nồng độ everolimus. Khi bắt đầu dùng voriconazol ở những bệnh nhân đã dùng ciclosporin, nên giảm một nửa liều ciclosporin và theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin. Tăng nồng độ ciclosporin có liên quan đến độc tính trên thận. <u>Khi ngừng sử dụng voriconazol, phải theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin và tăng liều khi cần thiết.</u> Khi bắt đầu dùng voriconazol ở bệnh nhân đã dùng tacrolimus, nên giảm liều tacrolimus xuống một phần

		ba liều ban đầu và theo dõi cẩn thận nồng độ tacrolimus. Tăng nồng độ tacrolimus có liên quan đến độc tính trên thận. <u>Khi ngừng sử dụng voriconazol, phải theo dõi cẩn thận nồng độ tacrolimus và tăng liều khi cần thiết.</u>
Các opiat tác dụng kéo dài (cơ chất CYP3A4) Oxycodon (10 mg liều duy nhất)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Oxycodon C_{max} ↑ 1,7 lần Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 lần	Cần xem xét giảm liều oxycodon và các opiat tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ, hydrocodon). Có thể cần theo dõi thường xuyên các tác dụng không mong muốn liên quan đến các opiat.
Methadon (32-100 mg QD) (cơ chất CYP3A4)	R-methadon (hoạt động) C_{max} ↑ 31% R-methadon (hoạt động) AUC_{τ} ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC_{τ} ↑ 103%	Khuyến cáo cần theo dõi thường xuyên các tác dụng không mong muốn và độc tính liên quan đến methadon, bao gồm cả kéo dài QTc. Có thể cần giảm liều methadon.
Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) (cơ chất CYP2C9) Ibuprofen (400 mg liều duy nhất) Diclofenac (50 mg liều duy nhất)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Cần theo dõi thường xuyên các tác dụng không mong muốn và độc tính liên quan đến NSAID. Có thể cần giảm liều NSAID.
Omeprazol (40 mg QD)* (Chất ức chế CYP2C19; cơ chất CYP2C19 và CYP3A4)	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 41% Các chất ức chế bơm proton khác là cơ chất CYP2C19 cũng có thể bị ức chế bởi voriconazol và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các sản phẩm thuốc này.	Khuyến cáo không cần hiệu chỉnh liều của voriconazol. Khi bắt đầu dùng voriconazol ở những bệnh nhân đã dùng liều omeprazol từ 40 mg trở lên, nên giảm một nửa liều omeprazol.
Thuốc uống tránh thai đường uống * (Cơ chất CYP3A4; Chất ức chế CYP2C19) Norethisteron / ethinylestradiol (1 mg/ 0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC_{τ} ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol AUC_{τ} ↑ 46%	Khuyến cáo theo dõi các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc tránh thai ngoài voriconazol.
Các opiat tác dụng ngắn (cơ chất CYP3A4)		Cần xem xét việc giảm liều alfentanil, fentanyl và các

Alfentanil (20 µg/kg liều duy nhất, dùng đồng thời với naloxon)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ gấp 6 lần	opiat tác dụng ngắn khác có cấu trúc tương tự như alfentanil và được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ, sufentanil). Khuyến cáo theo dõi lâu dài và thường xuyên đối với suy hô hấp và các tác dụng không mong muốn khác liên quan đến các opiat khác.
Fentanyl (5 µg / kg liều duy nhất)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Fentanyl AUC _{0-∞} ↑ 1,34 lần	
Statin (ví dụ: lovastatin) (cơ chất CYP3A4)	Mặc dù chưa có nghiên cứu lâm sàng, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của statin được chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể dẫn đến tiêu cơ vân.	Nếu không thể tránh được dùng đồng thời voriconazol với statin được chuyển hóa bởi CYP3A4, nên xem xét giảm liều statin.
Sulfonylureas (ví dụ: tolbutamid, glipizid, glyburid) (cơ chất CYP2C9)	Mặc dù chưa có nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ sulfonylurea trong huyết tương và gây hạ đường huyết.	Cần theo dõi cẩn thận lượng đường trong máu. Cần xem xét giảm liều sulfonylurea.
Vinca alkaloids (ví dụ: vincristin và vinblastin) (cơ chất CYP3A4)	Mặc dù chưa có nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ vinca alkaloid trong huyết tương và dẫn đến độc tính trên thần kinh.	Cần xem xét việc giảm liều các vinca alkaloid.
Các chất ức chế HIV protease khác (ví dụ: saquinavir, amprenavir và nelfinavir) * (cơ chất và chất ức chế CYP3A4)	Chưa có nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu <i>in vitro</i> cho thấy voriconazol có thể ức chế sự chuyển hóa của chất ức chế HIV protease và sự chuyển hóa của voriconazol cũng có thể bị ức chế bởi chất ức chế HIV protease.	Theo dõi cẩn thận về bất kỳ sự xuất hiện của độc tính và/hoặc thiếu hiệu quả của thuốc, và có thể cần điều chỉnh liều lượng.
Các chất ức chế men sao chép ngược không phải nucleosid khác (NNRTI) (ví dụ: delavirdin, nevirapin) * (cơ chất CYP3A4, chất ức chế hoặc chất cảm ứng CYP450)	Chưa có 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 sự chuyển hóa của NNRTI. 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 một NNRTI.	Theo dõi cẩn thận về bất kỳ sự xuất hiện của độc tính và/hoặc thiếu hiệu quả của thuốc, và có thể cần điều chỉnh liều lượng.
Tretinoin (cơ chất CYP3A4)	Mặc dù chưa có nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ tretinoin và tăng nguy cơ gặp phải các tác dụng không mong muốn (bệnh giả u não, tăng canxi huyết).	Khuyến cáo điều chỉnh liều tretinoin trong khi điều trị với voriconazol và sau khi ngừng thuốc.
Cimetidin (400 mg BID)	Voriconazol C _{max} ↑ 18% Voriconazol AUC _τ ↑ 23%	Không cần hiệu chỉnh liều

(chất ức chế CYP450 không đặc hiệu và làm tăng pH dạ dày)		
Digoxin (0,25 mg QD) (cơ chất P-gp)	Digoxin C _{max} ↔ Digoxin AUC _τ ↔	Không cần hiệu chỉnh liều
Indinavir (800 mg TID) (Chất ức chế CYP3A4 và cơ chất)	Indinavir C _{max} ↔ Indinavir AUC _τ ↔ Voriconazol C _{max} ↔ Voriconazol AUC _τ ↔	Không cần hiệu chỉnh liều
Kháng sinh macrolid Erythromycin (1 g BID) (Chất ức chế CYP3A4) Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazol C _{max} và AUC _τ ↔ Voriconazol C _{max} và AUC _τ ↔ Tác dụng của voriconazol trên erythromycin hoặc azithromycin vẫn chưa được biết rõ.	Không cần hiệu chỉnh liều
Mycophenolic acid (1 g liều duy nhất) (cơ chất UDP-glucuronyl transferase)	Mycophenolic acid C _{max} ↔ Mycophenolic acid AUC _τ ↔	Không cần hiệu chỉnh liều
Corticosteroid Prednisolon (60 mg liều duy nhất) (Cơ chất CYP3A4)	Prednisolon C _{max} ↑ 11% Prednisolon AUC _{0-∞} ↑ 34%	Không cần hiệu chỉnh liều Bệnh nhân đang điều trị dài ngày với voriconazol và corticosteroid (bao gồm corticosteroid dạng hít, ví dụ, budesonid và corticosteroid dùng trong mũi) nên được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong khi điều trị và khi ngừng voriconazol.
Ranitidin (150 mg BID) (tăng pH dạ dày)	Voriconazol C _{max} và AUC _τ ↔	Không cần hiệu chỉnh liều

Tương kỵ

Không áp dụng.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tổng quan an toàn

Tổng quan an toàn của voriconazol ở người lớn dựa trên dữ liệu an toàn tổng hợp của hơn 2000 đối tượng (bao gồm 1.603 bệnh nhân người lớn trong các thử nghiệm điều trị) và thêm 270 người lớn trong các thử nghiệm dự phòng. Điều này đại diện cho một dữ liệu quần thể không đồng nhất, bao gồm bệnh nhân mắc bệnh huyết học ác tính, bệnh nhân nhiễm HIV bị nhiễm nấm *Candida* thực quản và nhiễm nấm dai dẳng, bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính nhiễm nấm *Candida* huyết hoặc aspergillosis và người tình nguyện khỏe mạnh.

Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo là suy giảm thị lực, sốt, phát ban, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, nhức đầu, phù ngoại vi, xét nghiệm chức năng gan bất thường, suy hô hấp và đau bụng.

Mức độ nghiêm trọng của các tác dụng không mong muốn nói chung là nhẹ đến trung bình. Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng khi dữ liệu an toàn được phân tích theo độ tuổi, chủng tộc hoặc giới tính.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Trong bảng dưới đây, vì phần lớn các nghiên cứu mở, nên tất cả các tác dụng không mong muốn theo quan hệ nhân quả và các loại tần suất ở 1873 người lớn từ các nghiên cứu điều trị tổng hợp (1603) và dự phòng (270), được liệt kê theo nhóm cơ quan hệ thống.

Bảng tóm tắt các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$), chưa rõ (chưa ước tính được từ dữ liệu sẵn có).

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

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở các đối tượng dùng voriconazol:

Hệ cơ quan	Rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$)	Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$),	Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)	hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)	Chưa rõ (chưa ước tính được từ dữ liệu sẵn có).
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng		Viêm xoang	Viêm đại tràng giả mạc		
Các khối u lành tính, u ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)					Ung thư biểu mô tế bào vảy (bao gồm SCC da tại chỗ, hoặc bệnh Bowen)*
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Mất bạch cầu hạt ¹ , thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu ² , giảm bạch cầu, thiếu máu	Suy tủy xương, nổi hạch, tăng bạch cầu ái toan	Đông máu rải rác nội mạch	
Rối loạn hệ miễn dịch			Phản ứng quá mẫn	Phản ứng phản vệ	
Rối loạn nội tiết			suy tuyến thượng thận, suy tuyến giáp	Cường giáp	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phù ngoại biên	Hạ đường huyết, hạ kali máu, hạ natri máu			

Rối loạn tâm thần		Trầm cảm, ảo giác, lo lắng, mất ngủ, kích động, trạng thái bối rối			
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Co giật, ngất, run, tăng trương lực ³ , dị cảm, buồn ngủ, chóng mặt	Phù não, bệnh não ⁴ , rối loạn ngoại tháp ⁵ , bệnh thần kinh ngoại biên, mất điều hòa, giảm mê, rối loạn chức năng	Bệnh não gan, hội chứng Guillain-Barre, rung giật nhãn cầu	
Rối loạn mắt	Suy giảm thị lực ⁶	Xuất huyết võng mạc	Rối loạn thần kinh thị giác ⁷ , phù gai thị ⁸ , khủng hoảng thị lực, nhìn đôi, viêm củng mạc, viêm bờ mi	Teo dây thần kinh thị giác, mờ giác mạc	
Rối loạn tai và mê đạo			Điếc đột ngột, chóng mặt, ù tai		
Rối loạn tim		Loạn nhịp thất, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm	Rung thất, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, điện tâm đồ QT kéo dài, nhịp nhanh thất	Xoắn đỉnh, block nhĩ thất hoàn toàn, block nhánh, nhịp nút nhĩ – thất	
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch	Viêm tắc tĩnh mạch, viêm bạch huyết		
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Suy hô hấp ⁹	Hội chứng suy hô hấp cấp, phù phổi			
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy, nôn, đau bụng, buồn nôn	Viêm mô, khó tiêu, táo bón, viêm lợi	Viêm phúc mạc, viêm tụy, sung lười, viêm tá tràng, viêm dạ dày ruột, viêm lười		

Rối loạn gan mật	Xét nghiệm chức năng gan bất thường	Vàng da, vàng da ứ mật, viêm gan ¹⁰	Suy gan, gan to, viêm túi mật, sỏi mật		
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban	Viêm da tróc vảy, rụng tóc, phát ban dát sần, ngứa, ban đỏ	Hội chứng Stevens-Johnson ⁸ , nhạy cảm với ánh sáng, ban xuất huyết, mày đay, dị ứng viêm da, phát ban sần, phát ban điểm vàng, chàm	hoại tử biểu bì nhiễm độc ⁸ , phản ứng do thuốc với sự tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) ⁸ , phù mạch, dày sừng ánh sáng*, pseudoporphyria, hồng ban đa dạng, bệnh vẩy nến, phát ban do thuốc	Lupus ban đỏ ở da*, tàn nhang*, đốm tăng sắc tố trên da*
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng	Viêm khớp		Viêm màng bụng*
Rối loạn thận và tiết niệu		Suy thận cấp, đái ra máu	Hoại tử ống thận, protein niệu, viêm thận		
Rối loạn toàn thân và tại vị trí sử dụng	Sốt	Đau ngực, phù mắt ¹¹ , suy nhược, ớn lạnh	Phản ứng tại chỗ tiêm truyền, bệnh giống cúm		
Xét nghiệm		Creatinin máu tăng	Urê máu tăng, cholesterol máu tăng		

* ADR xác định sau khi thuốc được lưu hành ra thị trường

¹ Bao gồm sốt giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính.

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

³ Bao gồm cứng cổ và co thắt cơ toàn thân (tetany).

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

⁵ Bao gồm chứng nằm ngời không yên và parkinson.

⁶ Xem phần “Suy giảm thị lực” trong mục “Mô tả các tác dụng không mong muốn được chọn lựa”.

⁷ Viêm dây thần kinh thị giác kéo dài đã được báo cáo sau khi thuốc được lưu hành ra thị trường. Xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”.

⁸ Xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”.

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

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

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

Mô tả các tác dụng không mong muốn được chọn lựa.

Suy giảm thị lực

Trong các thử nghiệm lâm sàng, suy giảm thị lực (bao gồm mờ mắt, sợ ánh sáng, mù lục, loạn sắc thị, mù màu, chứng nhìn xanh, rối loạn mắt, nhìn quảng sáng, quáng gà, rung giật nhãn cầu, thích nghi ánh sáng, mắt nhược thị, thị lực giảm, độ sáng thị giác, khiếm khuyết trường thị giác, thủy tinh thể floaters, và chứng thấy sắc vàng) với voriconazol rất phổ biến. Những suy giảm thị lực này là thoáng qua và có thể hồi phục hoàn toàn, với phần lớn sẽ tự khỏi trong vòng 60 phút và không quan sát thấy ảnh hưởng thị giác lâu dài đáng kể về mặt lâm sàng. Có bằng chứng về sự suy giảm khi dùng voriconazol liều lặp lại. Suy giảm thị lực nói chung là nhẹ, hiếm khi phải ngừng thuốc và không liên quan đến di chứng lâu dài. Suy giảm thị lực có thể liên quan đến nồng độ và/hoặc liều cao hơn trong huyết tương.

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

Đã có các báo cáo sau khi thuốc được lưu hành ra thị trường về các tác dụng không mong muốn kéo dài trên thị giác.

Phản ứng trên da

Các phản ứng ngoài da rất phổ biến 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 sản phẩm thuốc đồng thời. Phần lớn phát ban ở mức độ nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân đã phát triển các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCAR), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) (ít gặp), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) (hiếm gặp), phản ứng do thuốc với sự tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) (hiếm gặp) và ban đỏ đa dạng (hiếm gặp) trong khi điều trị bằng voriconazol.

Nếu một bệnh nhân phát ban, họ nên được theo dõi chặt chẽ và ngừng sử dụng voriconazol nếu các tổn thương tiến triển. Các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng như tàn nhang, đốm tăng sắc tố trên da và dày sừng ánh sáng đã được báo cáo, đặc biệt là khi điều trị lâu dài.

Đã có báo cáo về ung thư biểu mô tế bào vảy của da (bao gồm SCC da tại chỗ, 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 bất thường

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

Voriconazol có liên quan đến các trường hợp nhiễm độc gan nghiêm trọng ở những bệnh nhân có các tình trạng cơ bản 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 nhân mô, so sánh, đa trung tâm, so sánh voriconazol và itraconazol như là biện pháp dự phòng chính ở người lớn và thanh thiếu niên có HSCT dị hợp bẩm sinh mà không có

IFI đã được chứng minh hoặc có khả năng xảy ra trước đó, việc ngừng vĩnh viễn voriconazol do AEs được báo cáo ở 39,3% đối tượng so với 39,6% đối tượng trong nhóm sử dụng itraconazol. Các AE gan cấp cứu khi điều trị dẫn đến việc ngừng thuốc nghiên cứu vĩnh viễn cho 50 đối tượng (21,4%) được điều trị bằng voriconazol và cho 18 đối tượng (7,1%) được điều trị bằng itraconazol.

Trẻ em

Tính an toàn của voriconazol đã được nghiên cứu ở 288 bệnh nhi từ 2 đến <12 tuổi (169) và 12 đến <18 tuổi (119) được dùng voriconazol để dự phòng (183) và sử dụng điều trị (105) trong các thử nghiệm lâm sàng. Tính an toàn của voriconazol cũng được nghiên cứu ở 158 bệnh nhi khác từ 2 đến <12 tuổi trong các chương trình từ thiện. Nhìn chung, tính an toàn của voriconazol ở trẻ em tương tự như ở người lớn. Tuy nhiên, một xu hướng đối với tần suất tăng men gan cao hơn, được báo cáo là các tác dụng không mong muốn trong các thử nghiệm lâm sàng đã được quan sát thấy ở bệnh nhân trẻ em so với người lớn (14,2% transaminase tăng ở bệnh nhi so với 5,3% ở người lớn). Dữ liệu sau khi thuốc được lưu hành ra thị trường cho thấy có thể có tỷ lệ xuất hiện các phản ứng da (đặc biệt là ban đỏ) ở trẻ em cao hơn so với người lớn. Trong 22 bệnh nhân dưới 2 tuổi được sử dụng voriconazol trong một chương trình sử dụng từ thiện, các phản ứng có hại sau đây (không thể loại trừ mối quan hệ với voriconazol) đã được báo cáo: phản ứng nhạy cảm với ánh sáng (1), 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 những báo cáo sau sau khi thuốc được lưu hành ra thị trường về viêm tụy ở bệnh nhi.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Quá liều:

Trong các thử nghiệm lâm sàng, có 3 trường hợp vô tình dùng quá liều. Tất cả đều xảy ra ở bệnh nhi, những người đã nhận được gấp 5 lần liều voriconazol tiêm tĩnh mạch được khuyến cáo. Một tác dụng không mong muốn duy nhất của chứng sợ ánh sáng trong thời gian 10 phút đã được báo cáo.

Xử trí:

Không có thuốc giải độc cho voriconazol.

Voriconazol bị thẩm tách với độ thanh thải 121 ml/phút. Trong trường hợp quá liều, thẩm tách máu có thể giúp loại bỏ voriconazol.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: J02A C03

Cơ chế tác dụng

Voriconazol là một chất chống nấm triazol. Cơ chế tác dụng chính của voriconazol là ức chế quá trình khử methyl 14 alpha-lanosterol qua trung gian cytochrom P450 của nấm, một bước thiết yếu trong sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Sự tích lũy 14 alpha-methyl sterols dẫn đến sự mất đi sau đó của ergosterol trong màng tế bào nấm và có thể chịu trách nhiệm cho hoạt động chống nấm của voriconazol. Voriconazol đã được chứng minh là có tính chọn lọc đối với các enzym cytochrom P-450 của nấm hơn là các hệ thống enzym cytochrom P-450 khác nhau của động vật có vú.

Liên quan dược động học/dược lực học

Trong 10 nghiên cứu điều trị, giá trị trung bình cho nồng độ trung bình và tối đa trong huyết tương ở các đối tượng cụ thể trong các nghiên cứu là 2425 ng/ml (khoảng giữa phần tư 1193 đến 4380 ng/ml) và 3742 ng/ml (khoảng giữa phần tư 2027 đến 6302 ng/ml), tương ứng. Không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ voriconazol trong huyết tương trung bình, tối đa hoặc tối thiểu và hiệu

quả trong các nghiên cứu điều trị và mối liên quan này chưa được phát hiện trong các nghiên cứu dự phòng.

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

Điểm nhạy cảm

Cần lấy mẫu để nuôi cấy nấm và các nghiên cứu khác trong phòng thí nghiệm (huyết thanh học, mô bệnh học) trước khi điều trị để phân lập và xác định các sinh vật gây bệnh. Liệu pháp có thể được tiến hành trước khi biết kết quả của quá trình nuôi cấy và các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm khác; tuy nhiên, khi có những kết quả này, liệu pháp chống nhiễm trùng nên được điều chỉnh cho phù hợp.

Các loài thường xuyên liên quan đến việc gây nhiễm trùng ở người bao gồm *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* và *C. krusei*, tất cả chúng thường biểu hiện nồng độ ức chế tối thiểu (MICs) dưới 1 mg/L đối với voriconazol.

Tuy nhiên, hoạt tính *in vitro* của voriconazol chống lại các loài *Candida* không đồng đều. Cụ thể, đối với *C. glabrata*, MIC của voriconazol đối với các chủng phân lập kháng fluconazol cao hơn tỷ lệ so với các chủng phân lập nhạy cảm với fluconazol. Do đó, mọi nỗ lực cần được thực hiện để xác định *Candida* ở cấp độ loài. Nếu có sẵn thử nghiệm tính nhạy cảm với kháng nấm, kết quả MIC có thể được giải thích bằng cách sử dụng các tiêu chí điểm nhạy cảm do Ủy ban Châu Âu về Thử nghiệm Tính nhạy cảm với Kháng sinh (EUCAST) thiết lập.

Điểm nhạy cảm EUCAST

Các loài <i>Candida</i> và <i>Aspergillus</i>	Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) Điểm nhạy cảm (mg/L)	
	≤S (Nhạy cảm)	>R (Đề kháng)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida dubliniensis</i> ¹	0,06	0,25
<i>Candida glabrata</i>	Không đủ chứng cứ (IE)	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	IE	IE
Các điểm nhạy cảm không liên quan đến loài cho <i>Candida</i> ³	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	IE ⁵	IE ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	IE ⁵	IE ⁵
Điểm nhạy cảm không liên quan đến loài ⁶	IE	IE

¹ Các chủng có giá trị MIC trên điểm ngắt Nhạy cảm/Trung gian (S/I) rất hiếm hoặc chưa được báo cáo. Các thử nghiệm định tính và tính nhạy cảm với kháng nấm trên bất kỳ chủng nào như vậy phải được lặp lại và nếu kết quả được xác nhận thì chủng này được gửi đến phòng thí nghiệm đối chứng. Cho đến khi có bằng chứng về đáp ứng lâm sàng đối với các chủng phân lập được xác nhận với MIC cao hơn ngưỡng kháng thuốc hiện tại, chúng sẽ được báo cáo là kháng thuốc. Đáp ứng lâm sàng 76% đạt được trong các trường hợp nhiễm trùng do các loài được liệt kê dưới đây khi MIC thấp hơn hoặc bằng giới hạn dịch tễ học. Do đó, các quần thể

hoang dã của *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* và *C. tropicalis* được coi là dễ mắc bệnh.

² Giá trị giới hạn dịch tễ học (ECOFF) đối với các loài này nói chung cao hơn so với *C. albicans*.

³ Các điểm nhạy cảm không liên quan đến loài đã được xác định chủ yếu dựa trên dữ liệu PK/PD và không phụ thuộc vào sự phân bố MIC của các loài *Candida* cụ thể. Chúng chỉ được sử dụng cho các sinh vật không có các điểm nhạy cảm cụ thể.

⁴ Vùng không chắc chắn kỹ thuật (ATU) là 2. Báo cáo là R với nhận xét sau: "Trong một số tình huống lâm sàng (dạng nhiễm trùng không xâm lấn) voriconazol có thể được sử dụng với điều kiện đảm bảo nồng độ đủ".

⁵ ECOFF cho các loài này nói chung là độ pha loãng cao hơn một lần hai lần so với *A. fumigatus*.

⁶ Các điểm nhạy cảm không liên quan đến loài chưa được xác định.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc tính dược động học chung

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

Dược động học của voriconazol là không tuyến tính do sự bão hòa chuyển hóa của nó. Sự gia tăng nồng độ nhiều hơn tỷ lệ được quan sát thấy khi tăng liều. Người ta ước tính rằng, trung bình, tăng liều uống từ 200 mg x 2 lần/ngày lên 300 mg x 2 lần/ngày dẫn đến nồng độ (AUC_τ) tăng gấp 2,5 lần. Liều duy trì đường uống 200 mg (hoặc 100 mg cho bệnh nhân dưới 40 kg) đạt được mức nồng độ voriconazol tương tự như 3 mg/kg tiêm tĩnh mạch. Liều duy trì đường uống 300 mg (hoặc 150 mg cho bệnh nhân dưới 40 kg) đạt được mức phơi nhiễm tương tự như 4 mg/kg tiêm tĩnh mạch. Khi áp dụng các chế độ liều nạp vào tĩnh mạch hoặc đường uống được khuyến cáo, nồng độ thuốc trong huyết tương gần với trạng thái ổn định sẽ đạt được trong vòng 24 giờ đầu tiên dùng thuốc. Nếu không có liều nạp, sự tích lũy xảy ra khi dùng nhiều lần hai lần mỗi ngày với nồng độ voriconazol trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được vào ngày thứ 6 ở 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 ước tính là 96%. Khi dùng voriconazol trong bữa ăn có nhiều chất béo, C_{max} và AUC_τ lần lượt giảm 34% và 24%. Sự hấp thu của voriconazol không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi của pH dạ dày.

Phân bố

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

Chuyển hóa

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

Sự thay đổi dược động học của voriconazol giữa các cá thể là cao.

Các nghiên cứu *in vivo* chỉ ra rằng CYP2C19 tham gia đáng kể vào 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 là những người chuyển hóa kém. Đối với người da trắng và da đen, tỷ lệ người chuyển hóa kém là 3-5%. Các nghiên cứu được thực hiện trên các đối tượng khỏe mạnh là người da trắng và Nhật Bản đã chỉ ra rằng những người chuyển hóa kém có nồng độ voriconazol (AUC_{τ}) cao hơn 4 lần so với những người chuyển hóa rộng rãi đồng hợp tử của họ. Đối tượng là người chuyển hóa rộng rãi dị hợp tử có mức độ phơi nhiễm voriconazol cao hơn trung bình gấp 2 lần so với đối tượng chuyển hóa rộng rãi đồng hợp tử của họ.

Chất chuyển hóa chính của voriconazol là N-oxit, chiếm 72% các chất chuyển hóa được đánh dấu phóng xạ di chuyển 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 qua chuyển hóa ở gan với ít hơn 2% liều dùng được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Sau khi dùng một liều voriconazol được đánh dấu phóng xạ, khoảng 80% hoạt độ phóng xạ được phục hồi trong nước tiểu sau nhiều lần tiêm tĩnh mạch và 83% trong nước tiểu sau nhiều lần uống. Phần lớn (> 94%) tổng hoạt độ phóng xạ được thải trừ trong 96 giờ đầu sau khi dùng cả đường uống và đường tiêm tĩnh mạch.

Thời gian bán thải của voriconazol phụ thuộc vào liều lượng và khoảng 6 giờ với liều 200 mg (uống). Do được động học không tuyến tính, thời gian bán thải không hữu ích trong việc dự đoán sự tích tụ hoặc thải trừ của voriconazol.

Dược động học ở nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

Trong một nghiên cứu uống đa liều, C_{max} và AUC_{τ} đối với phụ nữ trẻ khỏe mạnh cao hơn lần lượt là 83% và 113% so với nam giới trẻ khỏe mạnh (18-45 tuổi). Trong cùng một nghiên cứu, không có sự khác biệt đáng kể về C_{max} và AUC_{τ} được quan sát thấy giữa nam cao tuổi khỏe mạnh và nữ cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi).

Trong nghiên cứu lâm sàng, không có điều chỉnh liều lượng được thực hiện trên cơ sở giới tính. Tính an toàn và nồng độ trong huyết tương quan sát được ở bệnh nhân nam và nữ là tương tự nhau. Do đó, không cần điều chỉnh liều lượng dựa trên giới tính.

Người già

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

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

Trẻ em

Liều khuyến cáo ở trẻ em và trẻ vị thành niên dựa trên phân tích dược động học quần thể dữ liệu thu được từ 112 bệnh nhi suy giảm miễn dịch từ 2 đến <12 tuổi và 26 trẻ vị thành niên bị suy giảm miễn dịch từ 12 đến <17 tuổi. Nhiều liều tiêm tĩnh mạch 3, 4, 6, 7 và 8 mg/kg x 2 lần/ngày và nhiều liều uống (dùng bột pha hỗn dịch uống) 4 mg/kg, 6 mg/kg và 200 mg x 2 lần/ngày được đánh giá trong 3 nghiên cứu dược động học ở trẻ em. Liều nạp tĩnh mạch 6 mg/kg tiêm tĩnh mạch hai lần mỗi ngày vào ngày thứ nhất, tiếp theo là 4 mg/kg liều tiêm tĩnh mạch hai lần mỗi ngày và

viên nén 300 mg uống hai lần mỗi ngày đã được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học ở trẻ vị thành niên. Sự thay đổi giữa các đối tượng lớn hơn được quan sát thấy ở bệnh nhân trẻ em so với người lớn.

So sánh dữ liệu dược động học ở trẻ em và người lớn chỉ ra rằng tổng nồng độ dự đoán (AUC_{τ}) ở trẻ em sau khi dùng liều truyền tĩnh mạch 9 mg/kg tương đương với ở người lớn sau khi dùng liều nạp 6 mg/ g qua đường tĩnh mạch. Tổng nồng độ dự đoán ở trẻ em sau khi tiêm liều duy trì 4 và 8 mg/ g x 2 lần / ngày tương ứng với ở người lớn sau 3 và 4 mg/kg tiêm tĩnh mạch 2 lần/ngày, tương ứng. Tổng nồng độ dự đoán ở trẻ em sau khi uống liều duy trì 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. Liều tiêm tĩnh mạch 8 mg/kg sẽ cung cấp nồng độ voriconazol cao hơn khoảng 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

Liều duy trì tĩnh mạch cao hơn ở bệnh nhi so với người lớn phản ánh khả năng thải trừ cao hơn ở bệnh nhi 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 những bệnh nhi kém hấp thu và trọng lượng cơ thể rất thấp so với tuổi của chúng. Trong trường hợp đó, khuyến cáo sử dụng voriconazol tiêm tĩnh mạch.

Nồng độ voriconazol ở phần lớn trẻ vị thành niên tương đương với ở người lớn dùng cùng một chế độ dùng thuốc. Tuy nhiên, mức độ phơi nhiễm voriconazol thấp hơn đã được quan sát thấy ở một số thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thể thấp so với người lớn. Có khả năng những đối tượng này có thể chuyển hóa voriconazol tương tự như ở trẻ em hơn là người lớn. Dựa trên phân tích dược động học dân số, thanh thiếu niên từ 12 đến 14 tuổi có trọng lượng dưới 50 kg nên dùng liều dành cho trẻ em.

Suy thận

Trong một nghiên cứu với liều đơn uống (200 mg) ở những đối tượng có chức năng thận bình thường và suy thận từ nhẹ (độ thanh thải creatinin 41-60 ml/phút) đến nặng (độ thanh thải creatinin <20 ml/phút), dược động học của voriconazol bị ảnh hưởng không có ý nghĩa ở bệnh nhân suy thận. Sự liên kết với protein huyết tương của voriconazol là tương tự ở những đối tượng bị suy thận ở các mức độ khác nhau.

Suy gan

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

Trong một nghiên cứu uống đa liều, AUC_{τ} cũng tương tự ở những đối tượng bị xơ gan trung bình (Child-Pugh B) được dùng liều duy trì 100 mg hai lần mỗi ngày và những bệnh nhân 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).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Điều kiện bảo quản: Bảo quản dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất:

Pharmathen International SA

Industrial Park Sapes, Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi 69300, Hy Lạp.

Cơ sở đóng gói thứ cấp:

Pharmathen SA

Dervenakion 6, Pallini Attiki, 15351, Hy Lạp.