

Rx

VORICOM 200

- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
- Để xa tầm tay trẻ em.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Không bẻ viên theo vạch.

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: voriconazole 200 mg

Thành phần tá dược: lactose monohydrate, starch-1500, povidone K-30, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, opadry 85F520145 (Yellow), carnauba wax, purified water*

Thành phần tá dược bao Opadry 85F520145 (Yellow): polyvinyl alcohol-part. hydrolyzed, titanium dioxide, macrogol/PEG, talc, iron oxide yellow, FD&C blue #2/indigo carmine aluminum.

* dung môi bay hơi trong quá trình sản xuất

2. Dạng bào chế: viên nén bao phim

Mô tả: Viên nén bao phim hai mặt lõm hình thuôn dài, màu vàng nhạt, một mặt có chữ ACME và một mặt có khía.

3. Chỉ định:

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

Điều trị thâm nhiễm *Aspergillus*.

Điều trị nhiễm *Candida* ở bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính

Điều trị nhiễm *Candida* xâm lấn nghiêm trọng kháng fluconazol (bao gồm cả *C. krusei*).

Điều trị nhiễm nấm nghiêm trọng do *Scedosporium spp.* và *Fusarium spp.*

Voriconazole nên 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 người nhận ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài (HSCT) có nguy cơ cao.

4. Cách dùng, liều dùng:

Liều dùng:

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

Điều trị



Người lớn

Phải bắt đầu điều trị bằng phác đồ liều tấn công được chỉ định là voriconazole tiêm tĩnh mạch hoặc uống để đạt được nồng độ trong huyết tương vào ngày 1 gần với trạng thái ổn định. Trên cơ sở sinh khả dụng đường uống cao (96%), việc chuyển đổi giữa đường tiêm tĩnh mạch và đường uống là phù hợp khi có chỉ định lâm sàng.

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

	Đường tĩnh mạch	Đường uống	
		Bệnh nhân $\geq 40\text{kg}^*$	Bệnh nhân $< 40\text{ kg}^*$
Liều tấn công (24 giờ đầu)	6 mg/kg mỗi 12 giờ	400 mg mỗi 12 giờ	200 mg mỗi 12 giờ
Liều duy trì (sau 24 giờ đầu tiên)	4 mg/kg 2 lần/ngày	200 mg 2 lần/ngày	100 mg 2 lần/ngày

** cũng áp dụng cho bệnh nhân từ 15 tuổi trở lên.*

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị nên càng ngắn càng tốt tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng và nấm học của bệnh nhân. Tiếp xúc lâu dài với voriconazole trên 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi phải đánh giá cẩn thận sự cân bằng giữa lợi ích và rủi ro.

Điều chỉnh liều (người lớn)

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

Nếu bệnh nhân không thể dung nạp điều trị ở liều cao hơn, hãy giảm liều uống từng bước 50 mg xuống mức 200 mg hai lần mỗi ngày (hoặc 100 mg hai lần mỗi ngày đối với bệnh nhân nặng dưới 40 kg).

Trong trường hợp sử dụng như điều trị dự phòng, tham khảo bên dưới.

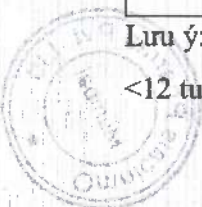
Trẻ em (2 đến <12 tuổi) và thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thể thấp (12 đến 14 tuổi và <50 kg)

Voriconazole nên dùng liều như trẻ em vì những thanh thiếu niên này có thể chuyển hóa voriconazole giống như trẻ em hơn là người lớn.

Phác đồ dùng thuốc được khuyến nghị như sau:

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

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



Nên bắt đầu điều trị bằng phác đồ tiêm tĩnh mạch và chỉ nên xem xét phác đồ uống sau khi có sự cải thiện lâm sàng đáng kể. Cần lưu ý rằng liều tiêm tĩnh mạch 8 mg/kg sẽ mang lại mức phơi nhiễm voriconazole cao hơn khoảng 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

Những khuyến nghị về liều uống cho trẻ em này dựa trên các nghiên cứu trong đó voriconazole được dùng dưới dạng bột hỗn dịch uống. Sự tương đương sinh học giữa bột hỗn dịch uống và viên nén chưa được nghiên cứu ở trẻ em. Xem xét thời gian vận chuyển qua dạ dày-ruột giả định là hạn chế ở bệnh nhi, sự hấp thu của viên nén ở trẻ em có thể khác so với người lớn. Do đó nên sử dụng dạng hỗn dịch uống ở trẻ em từ 2 đến <12 tuổi.

Tất cả các thanh thiếu niên khác (12 đến 14 tuổi và ≥ 50 kg; 15 đến 17 tuổi không kể cân nặng)

Liều dùng như người lớn.

Điều chỉnh liều (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 không đầy đủ với điều trị, có thể tăng liều thêm 1 mg/kg từng bước (hoặc tăng thêm 50 mg nếu ban đầu sử dụng liều uống tối đa 350 mg). Nếu bệnh nhân không thể dung nạp điều trị, hãy giảm liều 1 mg/kg mỗi bước (hoặc 50 mg mỗi bước nếu ban đầu sử dụng liều uống tối đa 350 mg).

Sử dụng ở bệnh nhi từ 2 đến <12 tuổi bị suy gan hoặc thận chưa được nghiên cứu.

Dự phòng ở người lớn và trẻ em

Điều trị dự phòng nên được bắt đầu vào ngày cấy ghép và có thể được thực hiện trong tối đa 100 ngày. Điều trị dự phòng nên càng ngắn càng tốt tùy thuộc vào nguy cơ phát triển nhiễm nấm xâm lấn (IFI) được xác định bởi tình trạng giảm bạch cầu trung tính hoặc ức chế miễn dịch. Nó chỉ có thể được tiếp tục tối đa 180 ngày sau khi ghép trong trường hợp tiếp tục bị ức chế miễn dịch hoặc bệnh ghép chống lại vật chủ (GvHD).

Liều lượng

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

Thời gian điều trị dự phòng

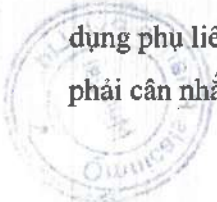
Tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng voriconazole lâu hơn 180 ngày chưa được nghiên cứu đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng.

Sử dụng voriconazole trong điều trị dự phòng trong hơn 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi phải đánh giá cẩn thận sự cân bằng lợi ích-nguy cơ.

Hướng dẫn sau đây dùng cho cả điều trị và dự phòng

Điều chỉnh liều

Với mục đích dự phòng, không nên điều chỉnh liều trong trường hợp thiếu hiệu quả hoặc các tác dụng phụ liên quan đến điều trị. Trong trường hợp xảy ra các tác dụng phụ liên quan đến điều trị, phải cân nhắc việc ngừng sử dụng voriconazole và sử dụng các thuốc kháng nấm thay thế.



Điều chỉnh liều trong trường hợp dùng phối hợp

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

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

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

Người cao tuổi

Không cần thiết điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận

Dược động học của voriconazole dùng đường uống không bị ảnh hưởng bởi suy thận. Vì vậy, không cần điều chỉnh liều uống cho bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng.

Voriconazole được thẩm tách máu với độ thanh thải 121 ml/phút. Một đợt chạy thận nhân tạo kéo dài 4 giờ không loại bỏ đủ lượng voriconazole để đảm bảo điều chỉnh liều.

Suy gan

Nên sử dụng chế độ liều tấn công tiêu chuẩn nhưng giảm một nửa liều duy trì ở những bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A và B) đang dùng voriconazole.

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

Có rất ít dữ liệu về sự an toàn của voriconazole ở những bệnh nhân có xét nghiệm chức năng gan bất thường (aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT], phosphatase kiềm [ALP] hoặc tổng lượng bilirubin >5 lần giới hạn trên của mức bình thường).

Voriconazole có liên quan đến việc 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 sử dụng ở những bệnh nhân bị suy gan nặng nếu lợi ích vượt trội hơn nguy cơ tiềm ẩn. Bệnh nhân suy gan nặng phải được theo dõi cẩn thận về độc tính của thuốc.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của voriconazole ở trẻ em dưới 2 tuổi chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có không thể đưa ra khuyến nghị nào về liều lượng.

Cách dùng:

Voriconazole phải được uống ít nhất một giờ trước hoặc một giờ sau bữa ăn.

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.



Dùng đồng thời với các cơ chất của CYP3A4, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoziđ, quinidin hoặc ivabradin vì nồng độ trong huyết tương của các thuốc này tăng lên có thể dẫn đến kéo dài QTc và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.

Dùng đồng thời với rifampicin, carbamazepin, phenobarbital và St John's Wort vì những thuốc này có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương.

Chống chỉ định dùng đồng thời liều chuẩn của voriconazole với liều efavirenz 400 mg mỗi ngày một lần hoặc cao hơn vì efavirenz làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương ở những người khỏe mạnh ở những liều này. Voriconazole cũng làm tăng đáng kể nồng độ efavirenz trong huyết tương.

Dùng đồng thời với ritonavir liều cao (400 mg trở lên, hai lần mỗi ngày) vì ritonavir làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương ở những người khỏe mạnh ở liều này.

Dùng đồng thời với các alkaloid nấm cựa gà (ergotamin, dihydroergotamin), là chất nền của CYP3A4, do tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này có thể dẫn đến hội chứng ergotism.

Dùng đồng thời với sirolimus vì voriconazole có thể làm tăng đáng kể nồng độ sirolimus trong huyết tương.

Dùng đồng thời voriconazole với naloxegol, chất nền của CYP3A4, vì nồng độ naloxegol trong huyết tương tăng lên có thể thúc đẩy các triệu chứng cai nghiện opioid.

Dùng đồng thời voriconazole với tolvaptan vì các chất ức chế CYP3A4 mạnh như voriconazole làm tăng đáng kể nồng độ tolvaptan trong huyết tương.

Sử dụng đồng thời voriconazole với luraidon vì mức phơi nhiễm lurasidon tăng đáng kể có khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng.

Dùng đồng thời với venetoclax khi bắt đầu và trong giai đoạn chuẩn độ liều venetoclax vì voriconazole có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ venetoclax trong huyết tương và tăng nguy cơ mắc hội chứng ly giải khối u.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Quá mẫn

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

Tim mạch

Voriconazole có liên quan đến kéo dài khoảng QTc. Đã có những trường hợp hiếm gặp ở những bệnh nhân dùng voriconazole có yếu tố nguy cơ, chẳng hạn như tiền sử hóa trị độc tim, bệnh cơ tim, hạ kali máu và các thuốc dùng đồng thời có thể đã góp phần. Voriconazole nên được dùng thận trọng cho bệnh nhân có các yếu tố thúc đẩy loạn nhịp, chẳng hạn như:

- Kéo dài QTc bẩm sinh hoặc mắc phải.
- Bệnh cơ tim, đặc biệt là khi có suy tim.
- Nhịp tim chậm xoang.



- Rối loạn nhịp tim có triệu chứng hiện tại.
- Dùng đồng thời các thuốc được biết là kéo dài khoảng QTc. Các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magie máu và hạ calci máu cần được theo dõi và điều chỉnh, nếu cần thiết, trước khi bắt đầu và trong khi điều trị voriconazole. Một nghiên cứu đã được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh đã kiểm tra tác dụng đối với khoảng QTc của liều voriconazole duy nhất lên đến 4 lần liều hàng ngày thông thường. Không có đối tượng nào trải qua khoảng thời gian vượt quá ngưỡng có khả năng liên quan đến lâm sàng là 500 msec.

Độc tính trên gan

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có trường hợp phản ứng trên gan nghiêm trọng trong khi điều trị bằng voriconazole (bao gồm viêm gan lâm sàng, ứ mật và suy gan tối cấp, bao gồm cả tử vong). Các trường hợp phản ứng trên gan được ghi nhận xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân có bệnh nền nghiêm trọng (chủ yếu là bệnh máu ác tính).

Phản ứng trên gan thoáng qua, bao gồm viêm gan và vàng da, đã xảy ra ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ khác có thể xác định. Rối loạn chức năng gan thường có thể hồi phục khi ngừng điều trị.

Theo dõi chức năng gan

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

Nếu các xét nghiệm chức năng gan tăng rõ rệt, nên ngừng voriconazole, trừ khi đánh giá y tế về lợi ích rủi ro của việc điều trị cho bệnh nhân biện minh cho việc tiếp tục sử dụng. Theo dõi chức năng gan nên được thực hiện ở cả trẻ em và người lớn.

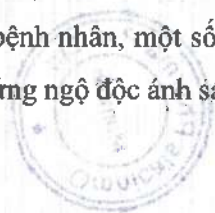
Các phản ứng bất lợi trên da liễu

- Độc tính quang học

Ngoài ra, voriconazole có liên quan đến độc tính quang học bao gồm các phản ứng như tàn nhang, đồi mồi, lentigo, dày sừng ánh sáng và pseudoporphyria. Khuyến cáo rằng tất cả bệnh nhân, kể cả trẻ em, tránh tiếp xúc với ánh sáng mặt trời trực tiếp trong quá trình điều trị bằng voriconazole và sử dụng các biện pháp như quần áo bảo hộ và kem chống nắng có chỉ số chống nắng (SPF) cao.

- Ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC)

Ung thư biểu mô tế bào vảy của da (bao gồm SCC tại chỗ hoặc bệnh Bowen) đã được báo cáo ở bệnh nhân, một số người đã báo cáo các phản ứng ngộ độc ánh sáng trước đó. Nếu xảy ra phản ứng ngộ độc ánh sáng nên được tư vấn đa ngành, cần xem xét ngừng voriconazole và sử dụng các



thuốc kháng nấm thay thế và bệnh nhân nên được chuyển đến bác sĩ da liễu. Tuy nhiên, nếu tiếp tục sử dụng voriconazole, cần thực hiện đánh giá da liễu một cách có hệ thống và thường xuyên, để cho phép phát hiện sớm và xử trí các tổn thương tiền ác tính. Nên ngưng voriconazole nếu xác định được tổn thương da tiền ác tính hoặc ung thư biểu mô tế bào vảy.

• Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da

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

Biến cố tuyến thượng thận

Các trường hợp suy thượng thận hồi phục đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng azol bao gồm voriconazole. Suy 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 không có corticosteroid, suy thượng thận có liên quan đến ức chế trực tiếp quá trình tạo steroid bằng azol.

Ở những bệnh nhân dùng corticosteroid, ức chế chuyển hóa CYP3A4 liên quan đến voriconazole có thể dẫn đến dư thừa corticosteroid và ức chế tuyến thượng thận. Hội chứng Cushing có và không có suy thượng thận sau đó cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng voriconazole đồng thời với corticosteroid.

Bệnh nhân đang điều trị lâu dài bằng voriconazole và corticosteroid (bao gồm corticosteroid dạng hít, ví dụ: budesonid và corticosteroid dạng xịt mũi) cần được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong khi điều trị và khi ngưng voriconazole. Bệnh nhân nên được hướng dẫn tìm kiếm sự chăm sóc y tế ngay lập tức nếu thấy phát triển các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng Cushing hoặc suy thượng thận.

Điều trị lâu dài

Dùng thuốc lâu dài (điều trị hoặc dự phòng) trên 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi phải đánh giá cẩn thận sự cân bằng giữa lợi ích và rủi ro và do đó các bác sĩ nên xem xét sự cần thiết phải hạn chế sử dụng voriconazole.

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 điều trị voriconazole lâu dài.

Viêm màng xương không nhiễm trùng với nồng độ fluorid và phosphatase kiềm tăng cao đã được báo cáo ở bệnh nhân cấy ghép.

Nếu bệnh nhân bị đau xương và các phát hiện X quang phù hợp với viêm màng xương, cần cân nhắc ngưng voriconazole sau khi tham khảo ý kiến đa chuyên khoa.

Phản ứng bất lợi trên thị giác



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

Phản ứng bất lợi trên thận

Suy thận cấp đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị bệnh nặng đang điều trị bằng voriconazole. Bệnh nhân đang được điều trị bằng voriconazole có khả năng được điều trị đồng thời với các thuốc gây độc 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 chức năng thận bất thường. Điều này nên bao gồm các xét nghiệm, đặc biệt là creatinine huyết thanh.

Theo dõi chức năng tuyến tụy

Bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em, có các yếu tố nguy cơ viêm tụy cấp (ví dụ: hóa trị gần đây, ghép tế bào gốc tạo máu [HSCT]), cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị voriconazole. Có thể cân nhắc theo dõi amylase hoặc lipase huyết thanh trong tình huống lâm sàng này.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới hai tuổi chưa được thiết lập. Voriconazole được chỉ định cho bệnh nhi từ hai tuổi trở lên. Tần suất tăng enzym gan cao hơn đã được quan sát thấy ở 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, nên tiêm voriconazole tĩnh mạch.

• Phản ứng bất lợi trên da liễu nghiêm trọng (bao gồm SCC)

Tần suất phản ứng nhiễm độc ánh sáng cao hơn ở trẻ em. Các biện pháp nghiêm ngặt để bảo vệ tránh ánh sáng được bảo đảm trong quần thể bệnh nhân này. Ở trẻ em bị tổn thương do ánh sáng như tàn nhang hoặc đồi mồi, nên tránh ánh nắng mặt trời và theo dõi da liễu ngay cả sau khi ngừng điều trị.

Dự phòng

Trong trường hợp các tác dụng bất lợi liên quan đến điều trị (nhiễm độc gan, phản ứng da liễu nghiêm trọng bao gồm độc tính ánh sáng và SCC, rối loạn thị giác nghiêm trọng hoặc kéo dài và viêm màng ngoài tim), phải xem xét ngừng voriconazole và sử dụng các thuốc chống nấm thay thế.

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

Khuyến cáo theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin khi phenytoin được dùng đồng thời với voriconazole.

Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và phenytoin trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.

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

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



Glasdegib (chất nền CYP3A4)

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

Thuốc ức chế tyrosine kinase (chất nền CYP3A4)

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

Rifabutin (chất cảm ứng CYP450 mạnh)

Khuyến cáo theo dõi cẩn thận công thức máu toàn phần và phản ứng bất lợi với rifabutin (ví dụ: viêm màng bồ đào) khi dùng đồng thời rifabutin với voriconazole. Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và rifabutin trừ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ.

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

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

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

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

Methadon (chất nền CYP3A4)

Khuyến cáo thường xuyên theo dõi các phản ứng bất lợi và độc tính liên quan đến methadon, bao gồm kéo dài QTc, khi dùng đồng thời với voriconazole vì nồng độ methadon tăng sau khi dùng đồng thời voriconazole. Có thể cần giảm liều methadon.

Các opiat tác dụng ngắn (chất nền CYP3A4)

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

Các opiat tác dụng dài (chất nền CYP3A4)

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

Fluconazole (chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4)



Dùng đồng thời voriconazole đường uống và fluconazole đường uống dẫn đến tăng đáng kể C_{max} và AUC của voriconazole ở những người khỏe mạnh. Việc giảm liều và/hoặc tần suất voriconazole và fluconazole sẽ loại bỏ tác dụng này chưa được thiết lập. Khuyến cáo theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến voriconazole nếu voriconazole được sử dụng tuần tự sau fluconazole.

Cảnh báo liên quan tá dược

Thuốc chứa lactose, không dùng cho bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc người kém hấp thu glucose-galactose.

Thuốc chứa dưới 1mmol natri (23 mg) trên một đơn vị liều, có thể tuyên bố “không natri”.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

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

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn đối với con người vẫn chưa được biết. Voriconazole không được sử dụng trong khi mang thai trừ khi lợi ích cho người mẹ rõ ràng lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

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

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

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

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

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

Trừ những trường hợp cụ thể khác, các nghiên cứu tương tác thuốc đã được thực hiện ở các đối tượng nam giới trưởng thành khỏe mạnh sử dụng nhiều liều để đạt trạng thái ổn định với voriconazole uống ở mức 200 mg hai lần mỗi ngày (BID). Những kết quả này có liên quan đến các quần thể và đường dùng khác.



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

Bảng tương tác

Tương tác giữa voriconazole và các sản phẩm thuốc khác được liệt kê trong bảng dưới đây (một lần mỗi ngày là "QD", hai lần mỗi ngày là "BID", ba lần mỗi ngày là "TID" và không được xác định là "ND"). Hướng của mũi tên cho mỗi tham số được động học dựa trên khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ trung bình hình học với ý nghĩa nằm trong ($\leftrightarrow$), dưới ($\downarrow$) hoặc trên ($\uparrow$) phạm vi 80-125%. Dấu (*) biểu thị tương tác hai chiều. AUC, AUC_t và AUC_{0-∞} đại diện cho diện tích dưới đường cong trong một khoảng thời gian định lượng, từ thời gian 0 đến thời gian với phép đo có thể phát hiện được và từ thời gian tương ứng bằng không đến vô cùng.

Các tương tác trong bảng được trình bày theo thứ tự sau: chống chỉ định, những người 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 trên lâm sàng.

Thuốc <i>[Cơ chế tương tác]</i>	Tương tác Thay đổi trung bình hình học (%)	Khuyến nghị liên quan đến sử dụng đồng thời
Astemizol, cisaprid, pimoizid, quinidin, terfenadin và ivabradin <i>[Chất nền CYP3A4]</i>	Mặc dù không được nghiên cứu, nồng độ trong huyết tương tăng lên của các thuốc này có thể dẫn đến kéo dài QTc và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.	Chống chỉ định
Carbamazepin và các barbiturat tác dụng kéo dài (ví dụ, phenobarbital, mephobarbital) <i>[chất gây cảm ứng CYP450 mạnh]</i>	Mặc dù không được nghiên cứu, carbamazepin và các barbiturat tác dụng dài có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole huyết tương	Chống chỉ định
Efavirenz (chất ức chế sao chép ngược không nucleosid) <i>[chất cảm ứng CYP450; chất ức chế và chất nền CYP3A4]</i> Efavirenz 400 mg QD, dùng đồng thời với voriconazole 200 mg BID*	Efavirenz C _{max} ↑ 38% Efavirenz AUC ↑ 44% Voriconazole C _{max} ↓ 61%	Chống chỉ định sử dụng liều tiêu chuẩn của voriconazole với liều efavirenz 400 mg QD hoặc cao hơn. Voriconazole có thể được dùng đồng thời với efavirenz nếu liều duy trì voriconazole được tăng



Efavirenz 300 mg QD, dùng đồng thời với voriconazole 400 mg BID*	Voriconazole AUC ↓ 77% So sánh với efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC ↑ 17% So sánh với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole AUC ↓ 7%	lên đến 400 mg BID và liều efavirenz giảm xuống còn 300 mg QD. Khi ngừng điều trị voriconazole, liều ban đầu của efavirenz nên được phục hồi.
Các ergot alkaloid (ví dụ, ergotamine và dihydroergotamine) [chất nền CYP3A4]	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các ergot alkaloid và dẫn đến ergotism.	Chống chỉ định
Lurasidon [chất nền CYP3A4]	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của lurasidon.	Chống chỉ định
Naloxegol [chất nền CYP3A4]	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của naloxegol.	Chống chỉ định
Rifabutin [chất cảm ứng CYP450 mạnh] 300 mg QD 300 mg QD (dùng đồng thời với voriconazole 350 mg BID)* 300 mg QD (dùng đồng thời với voriconazole 400 mg BID)*	Voriconazole C_{max} ↓ 69% Voriconazole AUC ↓ 78% So sánh với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole AUC ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC ↑ 331% So sánh với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole AUC ↑ 87%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và rifabutin trừ khi lợi ích lớn hơn rủi ro. Liều duy trì voriconazole có thể tăng lên 5 mg/kg tiêm tĩnh mạch BID hoặc từ 200 mg đến 350 mg BID đường uống (100 mg đến 200 mg BID đường uống ở bệnh nhân dưới 40 kg). Theo dõi tế bào máu đầy đủ và phản ứng bất lợi đối với rifabutin (ví dụ: viêm màng bồ đào) được khuyến cáo khi



		rifabutin dùng đồng thời với voriconazole.
Rifampicin (600 mg QD) [chất cảm ứng CYP450 tiềm năng]	Voriconazole C_{max} ↓ 93% Voriconazole AUC ↓ 96%	Chống chỉ định
Ritonavir (ức chế protease) [chất cảm ứng CYP450 tiềm năng; chất ức chế và chất nền CYP3A4] Liều cao (400 mg BID) Liều thấp (100 mg BID)*	Ritonavir C_{max} and AUC ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole AUC ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC ↓ 13% Voriconazole C_{max} ↓ 24% Voriconazole AUC ↓ 39%	Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazole và ritonavir liều cao (400 mg trở lên BID). Cần tránh dùng đồng thời voriconazole và ritonavir liều thấp (100 mg BID) trừ khi đánh giá lợi ích/nguy cơ đối với bệnh nhân biện minh cho việc sử dụng voriconazole.
St. John's Wort [chất cảm ứng CYP450; P-gp] 300 mg TID (dùng đồng thời với voriconazole 400 mg liều đơn)	Trong một nghiên cứu độc lập được công bố, Voriconazole AUC _{0-∞} ↓ 59%	Chống chỉ định
Tolvaptan [chất nền CYP3A]	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của tolvaptan.	Chống chỉ định
Venetoclax [chất nền CYP3A]	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của venetoclax.	Dùng đồng thời voriconazole chống chỉ định khi bắt đầu và trong giai đoạn chuẩn độ liều venetoclax. Giảm liều venetoclax là cần thiết khi dùng thuốc ổn định hàng ngày; nên theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu độc tính.



Fluconazol (200 mg QD) [chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4]	Voriconazole C_{max} ↑ 57% Voriconazole AUC ↑ 79% Fluconazole C_{max} ND Fluconazole AUC ND	Việc giảm liều và/hoặc tần suất voriconazole và fluconazol sẽ loại bỏ tác dụng này chưa được thiết lập. Theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến voriconazole nếu voriconazole được sử dụng sau fluconazol.
Phenytoin [chất nền CYP2C9 và chất cảm ứng tiềm năng CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (dùng đồng thời với voriconazole 400 mg BID)*	Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole AUC ↓ 69% Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUC ↑ 81% So sánh với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole AUC ↑ 39%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và phenytoin trừ khi lợi ích lớn hơn rủi ro. Nên theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin trong huyết tương. Phenytoin có thể được dùng đồng thời với voriconazole nếu liều duy trì voriconazole tăng lên 5 mg / kg IV BID hoặc từ 200 mg đến 400 mg BID đường uống (100 mg đến 200 mg BID đường uống ở bệnh nhân dưới 40 kg)
Letermovir [chất cảm ứng CYP2C9 và CYP2C19]	Voriconazole C_{max} ↓ 39% Voriconazole AUC₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazole C_{12} ↓ 51%	Nếu dùng đồng thời voriconazole với letermovir không thể tránh được, theo dõi khả năng mất hiệu quả của voriconazole.
Flucloxacillin [chất cảm ứng CYP450]	Nồng độ voriconazole huyết tương giảm đáng kể đã được báo cáo.	Nếu dùng đồng thời voriconazole với flucloxacillin không thể tránh, theo dõi khả năng mất hiệu quả của voriconazole (ví dụ: theo dõi thuốc điều trị); tăng liều voriconazole có thể cần thiết.



Glasdegib [chất nền CYP3A4]	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của glasdegib và tăng nguy cơ kéo dài khoảng QTc.	Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, nên theo dõi ECG thường xuyên
Chất ức chế tyrosin kinase (ví dụ: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [chất nền CYP3A4]	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các chất ức chế tyrosin kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4.	Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, nên giảm liều thuốc ức chế tyrosine kinase
Thuốc chống đông Warfarin (30 mg liều đơn, kết hợp với 300 mg BID voriconazole) [chất nền CYP2C9] Các coumarin đường uống khác (ví dụ, phenprocoumon, acenocoumarol) [chất nền CYP2C9 và CYP3A4]	Tăng tối đa thời gian prothrombin là khoảng 2 lần. Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có thể làm tăng nồng độ coumarin trong huyết tương nên có thể gây tăng thời gian prothrombin.	Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc các xét nghiệm chống đông phù hợp khác và liều lượng thuốc chống đông máu nên được điều chỉnh cho phù hợp.
Ivacaftor [chất nền CYP3A4]	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của ivacaftor với nguy cơ tăng phản ứng bất lợi.	Khuyến cáo giảm liều ivacaftor.
Các benzodiazepin [chất nền CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg liều đơn đường tĩnh mạch) Midazolam (7,5 mg liều đơn đường uống)	Trong một nghiên cứu độc lập được công bố, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 lần Trong một nghiên cứu độc lập được công bố, Midazolam C_{max} ↑ 3.8 lần	Cần nhắc giảm liều các benzodiazepin



Các benzodiazepin khác (ví dụ: triazolam, alprazolam)	Midazolam $AUC_{0-\infty} \uparrow 10,3$ lần Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc benzodiazepin khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 và dẫn đến tác dụng an thần kéo dài.	
Thuốc ức chế miễn dịch [chất nền CYP3A4] Sirolimus (2 mg liều đơn) Everolimus [cũng là chất nền P-gP] Ciclosporin (ở những bệnh nhân được ghép thận ổn định được điều trị ciclosporin mạn tính)	Trong một nghiên cứu độc lập được công bố, Sirolimus $C_{max} \uparrow 6,6$ lần Sirolimus $AUC_{0-\infty} \uparrow 11$ lần Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của everolimus. Ciclosporin $C_{max} \uparrow 13\%$ Ciclosporin $AUC \uparrow 70\%$	Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazole và sirolimus. Không khuyến cáo dùng đồng thời voriconazole và everolimus vì voriconazole dự kiến sẽ làm tăng đáng kể nồng độ everolimus. Khi bắt đầu voriconazole ở những bệnh nhân đã dùng ciclosporin, khuyến cáo giảm một nửa liều ciclosporin và theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin. Nồng độ ciclosporin tăng có liên quan đến độc tính trên thận. Khi ngừng voriconazole, nồng độ ciclosporin phải được theo dõi cẩn thận và tăng liều khi cần thiết.
Tacrolimus (0,1 mg/kg liều đơn)	Tacrolimus $C_{max} \uparrow 117\%$ Tacrolimus $AUC_t \uparrow 221\%$ 	Khi bắt đầu voriconazole ở những bệnh nhân đã dùng tacrolimus, nên giảm liều tacrolimus xuống một phần ba liều ban đầu và mức tacrolimus được theo dõi cẩn thận. Nồng độ tacrolimus tăng có liên quan đến độc tính trên thận. Khi ngừng voriconazole, nồng



		độ tacrolimus phải được theo dõi cẩn thận và tăng liều khi cần thiết.
Các opiate tác dụng kéo dài [chất nền CYP3A4] Oxycodon (10 mg liều đơn)	Trong một nghiên cứu độc lập được công bố, Oxycodon C_{max} ↑ 1,7 lần Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 lần	Giảm liều oxycodon và các opiat tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: hydrocodon) nên được xem xét. Theo dõi thường xuyên các phản ứng bất lợi liên quan đến opiat
Methadon (32-100 mg QD) [chất nền CYP3A4]	R-methadon (hoạt tính) C_{max} ↑ 31% R-methadon (hoạt tính) AUC ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC ↑ 103%	Khuyến cáo thường xuyên theo dõi các phản ứng bất lợi và độc tính liên quan đến methadon, bao gồm kéo dài QTc. Có thể cần giảm liều methadon.
NSAIDs [chất nền CYP2C9] Ibuprofen (400 mg liều đơn) Diclofenac (50 mg liều đơn)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Khuyến cáo thường xuyên theo dõi các phản ứng bất lợi và độc tính liên quan đến NSAID. Có thể cần giảm liều NSAID.
Omeprazol (40 mg QD)* [chất ức chế CYP2C19; chất nền CYP2C19 và CYP3A4]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazole AUC ↑ 280% Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUC ↑ 41% Các chất ức chế bơm proton khác là chất nền của CYP2C19 cũng có thể bị ức chế bởi voriconazole và có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này.	Không khuyến cáo điều chỉnh liều voriconazole. Khi bắt đầu voriconazole ở những bệnh nhân đã nhận được liều omeprazole 40 mg hoặc hơn, khuyến cáo giảm một nửa liều omeprazol.
Các thuốc tránh thai đường uống* [chất nền CYP3A4; chất ức chế CYP2C19] Norethisterone/ethinylestradiol (1mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC ↑ 53% Voriconazole C_{max} ↑ 14% Voriconazole AUC ↑ 46%	Khuyến cáo theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc tránh thai, ngoài các phản ứng đối với voriconazole.



Các opiate tác dụng ngắn [chất nền CYP3A4] Alfentanil (20 µg/kg liều đơn, kết hợp naloxon) Fentanyl (5 µg/kg liều đơn)	Trong một nghiên cứu độc lập được công bố, Alfentanil AUC_{0-∞} ↑ 6 lần Trong một nghiên cứu độc lập được công bố, Fentanyl AUC_{0-∞} ↑ 1,34 lần	Cần cân nhắc giảm liều alfentanil, fentanyl và các 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 mở rộng và thường xuyên suy hô hấp và các phản ứng bất lợi liên quan đến opiat khác.
Các statin (ví dụ, lovastatin) [chất nền CYP3A4]	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ statin trong huyết tương được chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể dẫn đến tiêu cơ vân.	Nếu việc dùng đồng thời voriconazole với các statin chuyển hóa bởi CYP3A4 không thể tránh được, cần xem xét giảm liều statin
Các sulfonylurea (ví dụ, tolbutamid, glipizid, glyburid) [chất nền CYP2C9]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ sulfonylurea trong huyết tương và gây hạ đường huyết.	Nên theo dõi cẩn thận lượng đường trong máu. Cần cân nhắc giảm liều sulfonylurea.
Các alkaloid dừa cạn (ví dụ, vincristin và vinblastin) [chất nền CYP3A4]	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các alkaloid dừa cạn và dẫn đến độc tính thần kinh.	Cần nhắc giảm liều các alkaloid dừa cạn
Các thuốc ức chế HIV Protease khác (ví dụ, saquinavir, amprenavir và nelfinavir)* [chất nền và chất ức chế CYP3A4]	Không được nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu <i>in vitro</i> cho thấy voriconazole có thể ức chế sự trao đổi chất của các chất ức chế HIV protease và sự trao đổi chất của voriconazole cũng có thể bị ức chế bởi các chất ức chế HIV protease.	Theo dõi cẩn thận bất kỳ sự xuất hiện nào của độc tính thuốc và/hoặc thiếu hiệu quả, và có thể điều chỉnh liều nếu cần thiết.
Các thuốc ức chế sao chép ngược không nucleoside khác (NNRTIs) (ví dụ, delavirdin, efavirenz)*	Không được nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu <i>in vitro</i> cho thấy sự trao đổi chất của voriconazole có thể bị ức chế bởi NNRTI và voriconazole có thể ức chế sự trao	Theo dõi cẩn thận bất kỳ sự xuất hiện nào của độc tính thuốc và/hoặc thiếu hiệu quả, và có thể điều chỉnh liều nếu cần thiết.



[chất nền, chất ức chế CYP3A4 hoặc chất cảm ứng CYP450]	đôi chất của NNRTI. Những phát hiện về tác dụng của efavirenz đối với voriconazole cho thấy sự trao đổi chất của voriconazole có thể được gây ra bởi NNRTI.	
Tretinoin [chất nền CYP3A4]	Mặc dù không được nghiên cứu, voriconazole có thể làm tăng nồng độ tretinoin và tăng nguy cơ phản ứng bất lợi (bệnh giả u não, tăng calci máu).	Điều chỉnh liều tretinoin được khuyến cáo trong khi điều trị bằng voriconazole và sau khi ngưng.
Cimetidin (400 mg BID) [chất ức chế CYP450 không cụ thể và tăng pH dạ dày]	Voriconazole C_{max} ↑ 18% Voriconazole AUC ↑ 23%	Không cần điều chỉnh liều
Digoxin (0,25 mg QD) [chất nền P-gp]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC ↔	Không cần điều chỉnh liều
Indinavir (800 mg TID) [chất nền và ức chế CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUC ↔	Không cần điều chỉnh liều
Kháng sinh macrolid Erythromycin (1 g BID) [chất ức chế CYP3A4] Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazole C_{max} and AUC ↔ Voriconazole C_{max} and AUC ↔ Tác dụng của voriconazole đối với erythromycin hoặc azithromycin vẫn chưa được biết.	Không cần điều chỉnh liều
Acid mycophenolic (1 g liều đơn) [chất nền UDP-glucuronyl transferase]	Acid mycophenolic C_{max} ↔ Acid mycophenolic AUC _t ↔	Không cần điều chỉnh liều
Các corticosteroid Prednisolon (60 mg liều đơn) [chất nền CYP3A4]	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon AUC _{0-∞} ↑ 34%	Không cần điều chỉnh liều Bệnh nhân đang điều trị lâu dài bằng voriconazole và corticosteroid (bao gồm corticosteroid dạng hít, ví dụ: budesonide và corticosteroid



		dạng xịt mũi) cần được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong khi điều trị và khi ngừng voriconazole
Ranitidin (150 mg BID) [tăng pH dạ dày]	Voriconazole C_{max} and AUC $\leftrightarrow$	Không cần điều chỉnh liều

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Tóm tắt thông tin an toàn

Hồ sơ an toàn của voriconazole ở người lớn dựa trên cơ sở dữ liệu an toàn tích hợp của hơn 2000 đối tượng (bao gồm 1603 bệnh nhân trưởng thành trong các thử nghiệm điều trị) và thêm 270 người lớn trong các thử nghiệm dự phòng. Điều này đại diện cho một quần thể không đồng nhất, bao gồm bệnh nhân ác tính huyết học, bệnh nhân nhiễm HIV bị nhiễm nấm candida thực quản và nhiễm nấm kháng trị, bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính bị nhiễm nấm candida hoặc aspergillosis và tình nguyện viên khỏe mạnh.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất được báo cáo là suy giảm thị lực, sốt, phát ban, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, đau đầu, phù ngoại biên, xét nghiệm chức năng gan bất thường, suy hô hấp và đau bụng.

Mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi nói chung là nhẹ đến trung bình. Không có sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng được nhìn thấy khi dữ liệu an toàn được phân tích theo độ tuổi, chủng tộc hoặc giới tính.

Bảng tác dụng không mong muốn

Trong bảng dưới đây, vì phần lớn các nghiên cứu có tính chất mở, tất cả các phản ứng bất lợi và tần suất ở 1873 người trưởng thành từ các nghiên cứu điều trị tổng hợp (1603) và dự phòng (270), được liệt kê theo hệ cơ quan.

Tần suất được phân loại như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$); chưa rõ (chưa thể thống kê từ các dữ liệu hiện có).

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

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



Hệ cơ quan	Rất thường gặp (≥1/10)	Thường gặp (≥1/100 đến <1/10)	Ít gặp (≥1/1000 đến <1/100)	Hiếm gặp (≥1/10000 đến <1/1,000)	Chưa rõ
Nhiễm khuẩn và nhiễm trùng		Viêm xoang	Viêm đại tràng giả mạc		
U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)					ung thư biểu mô tế bào vảy (bao gồm SCC da tại chỗ, hoặc bệnh Bowen)*
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Mất bạch cầu hạt ¹ , giảm ba dòng, giảm tiểu cầu ² , giảm bạch cầu, thiếu máu	Suy tủy xương, hạch bạch huyết, tăng bạch cầu tái tạo	Đông máu nội mạch lan toả	
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn	Phản ứng phản vệ	
Rối loạn nội tiết			Suy thượng thận, suy giáp	Cường giáp	
Rối loạn chuyển hoá 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 nhảm lẫn			



Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Co giật, ngất, run, tăng trương lực ³ , dị cảm, buồn ngủ, chóng mặt	Phù não, bệnh não ⁴ , rối loạn ngoại tháp ⁵ , bệnh thần kinh ngoại vi, mất điều hòa, giảm cảm giác, rối loạn vị giác	Bệnh não gan, hội chứng Guillain-Barre, rung giật nhãn cầu	
Rối loạn mắt	Suy giảm thị lực ⁶	Xuất huyết nội mạc	Rối loạn thần kinh thị giác ⁷ , phù gai thị ⁸ , con trợn ngược mắt, song thị, viêm màng cứng mắt, viêm bờ mi	Teo dây thần kinh thị giác, đục giác mạc	
Rối loạn tai và trung đạo			Mất thính lực, chóng mặt, ù tai		
Rối loạn tim		Rối loạn nhịp thất trên, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm	Rung thất, ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, điện tâm đồ QT kéo dài, nhịp nhanh trên thất	Xoắn đỉnh, block nhĩ thất hoàn toàn, block nhánh, nhịp nút	
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch	Huyết khối, viêm hạch 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 hoá	Tiêu chảy, nôn, đau bụng, buồn nôn	Viêm môi, khó tiêu, táo bón, viêm nước	Viêm phúc mạc, viêm tụy, sung lười, viêm tá		

				trắng, viêm dạ dày ruột, viêm hời			
Rối loạn gan mật	Xét nghiệm chức năng gan bất thường	Vàng da, vàng da, viêm gan ¹⁰	Suy gan, gan to, viêm túi mật, sỏi đường mật	Hoại tử biểu bì nhiễm độc ⁸ , phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (DRESS) ⁸ , phù mạch, dày sừng quang hóa*, giả porphyrin, ban đỏ đa dạng, bệnh vẩy nến, phát ban do thuốc			
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 , nhiễm độc ánh sáng, ban xuất huyết, mày đay, viêm da dị ứng, phát ban sẩn, phát ban dát, chàm	Bệnh lupus ban đỏ ở da*, tàn nhang*, đồi mồi*			
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng	Viêm khớp	Viêm màng xương*			
Rối loạn thận và tiết niệu		Suy thận cấp tính, tiểu máu	Hoại tử ống thận, protein niệu, viêm thận				
Rối loạn chung	Sốt	Đau ngực, phù mắt ¹¹ , suy nhược, ớn lạnh	Phản ứng tại chỗ tiêm, bệnh giống cúm				
Xét nghiệm		Creatinine máu tăng	Urea máu tăng, cholesterol máu tăng				



**ADR được xác định sau khi đưa thuốc ra thị trường*

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

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

³ Bao gồm cứng gáy và co giật.

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

⁵ Bao gồm chứng ngồi không yên và bệnh Parkinson.

⁶ Xem đoạn "Suy giảm thị lực"

⁷ Viêm dây thần kinh thị giác kéo dài đã được báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường. Xem phần Cảnh báo

⁸ Xem phần Cảnh báo

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

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

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

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia.

11. Quá liều và cách xử trí:

Trong các thử nghiệm lâm sàng có 3 trường hợp vô tình dùng quá liều. Tất cả đều xảy ra ở bệnh nhân nhi, những người đã nhận được liều voriconazole tiêm tĩnh mạch gấp năm lần khuyến cáo. Một phản ứng bất lợi duy nhất của chứng sợ ánh sáng kéo dài 10 phút đã được báo cáo.

Không có thuốc giải độc cho voriconazole.

Voriconazole được thẩm tách máu với độ thanh thải 121 ml/phút. Trong trường hợp quá liều, chạy thận nhân tạo có thể giúp loại bỏ voriconazole khỏi cơ thể.

12. Đặc tính dược lực học:

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

Mã ATC: J02AC03

Cơ chế tác dụng:

Voriconazole là tác nhân kháng nấm triazol. Phương thức hoạt động chính của voriconazole là ức chế quá trình khử methyl alpha-lanosterol qua trung gian cytochrom P450 của nấm, một bước thiết yếu trong sinh tổng hợp ergosterol nấm. Sự tích lũy của 14 sterol alpha-methyl tương quan với sự mất ergosterol sau đó trong màng tế bào nấm có thể đóng vai trò cho khả năng kháng nấm của voriconazole. Voriconazole đã được chứng minh là chọn lọc hơn đối với các enzym cytochrom P-450 của nấm so với các hệ thống enzym cytochrom P-450 khác nhau của động vật có vú.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Trong 10 nghiên cứu điều trị, nồng độ trung bình trong huyết tương trung bình và tối đa ở các đối tượng riêng lẻ trong các nghiên cứu lần lượt là 2425 ng/ml (phạm vi liên phân vị 1193 đến 4380 ng/ml) và 3742 ng/ml (phạm vi liên phân vị 2027 đến 6302 ng/ml), tương ứng. Mối liên quan tích cực giữa nồng độ voriconazole huyết tương trung bình, tối đa hoặc tối thiểu và hiệu quả trong các



nguyên cứu điều trị không được tìm thấy và mối quan hệ này chưa được phát hiện trong các nghiên cứu dùng thuốc dự phòng.

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

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Trên *in vitro*, voriconazole hiển thị hoạt tính kháng nấm phổ rộng với khả năng kháng nấm chống lại các loài *Candida* (bao gồm *C. krusei* kháng fluconazol và các chủng kháng *C. glabrata* và *C. albicans*) và hoạt tính diệt nấm chống lại tất cả các loài *Aspergillus* được thử nghiệm. Ngoài ra, voriconazole cho thấy hoạt tính diệt nấm trong ống nghiệm chống lại các mầm bệnh nấm mới nổi, bao gồm cả những mầm bệnh như *Scedosporium* hoặc *Fusarium* có tính nhạy cảm hạn chế với các tác nhân chống nấm hiện có.

Hiệu quả lâm sàng được định nghĩa là đáp ứng một phần hoặc toàn bộ, đã được chứng minh đối với *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 của *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, và *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., bao gồm *S. apiospermum*, *S. prolificans*; và *Fusarium* spp.

Các bệnh nhiễm nấm được điều trị khác (thường có đáp ứng một phần hoặc toàn bộ) bao gồm các trường hợp riêng biệt của *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. trong đó có nhiễm *T. beigeli*.

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

Hoạt tính *in vitro* chống lại các mầm bệnh sau đây đã được chứng minh, nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa được biết: *Curvularia* spp. và *Sporothrix* spp.

Điểm gây

Cần lấy mẫu nuôi cấy nấm và các xét nghiệm liên quan khác trong phòng thí nghiệm (huyết thanh học, mô bệnh học) trước khi điều trị để phân lập và xác định vi sinh vật gây bệnh. Điều trị có thể được thiết lập trước khi kết quả nuôi cấy và các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm khác được biết đến; tuy nhiên, một khi những kết quả này trở nên có sẵn, liệu pháp chống nhiễm khuẩn nên được điều chỉnh cho phù hợp.



Các loài thường xuyên nhất liên quan đến việc gây nhiễm khuẩn ở người bao gồm *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* và *C. krusei*, tất cả đều thường thể hiện nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) dưới 1 mg/L đối với voriconazole.

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

Điểm gãy EUCAST

Các loài <i>Candida</i> và <i>Aspergillus</i>	Điểm gãy nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) (mg/L)	
	≤S (nhạy cảm)	>R (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 bằng chứng (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
Điểm gãy không liên quan đến loài <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 gãy không liên quan đến loài ⁶	IE	IE

¹ Các chủng có giá trị MIC trên điểm gãy nhạy cảm/trung gian (S/I) rất hiếm hoặc chưa được báo cáo. Các xét nghiệm nhận dạng và tính nhạy cảm kháng nấm trên bất kỳ phân lập nào như vậy phải được lặp lại và nếu kết quả được xác nhận, phân lập được gửi đến phòng thí nghiệm tham chiếu. Cho đến khi có bằng chứng liên quan đến đáp ứng lâm sàng đối với các chủng phân lập được xác nhận với MIC trên điểm gãy kháng thuốc hiện tại, chúng cần được báo cáo là kháng thuốc. Đáp ứng lâm sàng đạt được 76% trong các trường hợp nhiễm khuẩn do các loài được liệt kê dưới đây khi MIC thấp hơn hoặc bằng các ngưỡng dịch tễ học.



Do đó, các quần thể hoang dã của *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* và *C. tropicalis* được coi là nhạy cảm.

²Các giá trị cắt dịch tế học (ECOFFs) đối với các loài này nói chung cao hơn so với *C. albicans*.

³Các điểm gãy không liên quan đến loài đã được xác định chủ yếu trên cơ sở dữ liệu PK / PD và độc lập với sự phân bố MIC của các loài *Candida* cụ thể. Chúng chỉ được sử dụng cho các sinh vật không có điểm gãy cụ thể.

⁴Khu vực 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)-voriconazole có thể được sử dụng miễn là đảm bảo đủ phơi nhiễm".

⁵ECOFF cho các loài này nói chung là pha loãng gấp hai lần so với *A. fumigatus*.

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

13. Đặc tính dược động học:

Đặc tính dược động học chung

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

Dược động học của voriconazole không tuyến tính do quá trình chuyển hóa bão hòa. Sự gia tăng phơi nhiễm lớn hơn tỷ lệ được quan sát thấy khi tăng liều. Người ta ước tính rằng, trung bình, việc tăng liều uống từ 200 mg hai lần mỗi ngày lên 300 mg hai lần mỗi ngày sẽ dẫn đến mức phơi nhiễm (AUC) tăng gấp 2,5 lần. Liều duy trì đường uống 200 mg (hoặc 100 mg đối với bệnh nhân nhẹ hơn 40 kg) đạt được nồng độ voriconazole tương tự như 3 mg/kg tiêm tĩnh mạch. Liều duy trì qua đường uống 300 mg (hoặc 150 mg đối với bệnh nhân nhẹ hơn 40 kg) đạt mức phơi nhiễm tương tự như 4 mg/kg tiêm tĩnh mạch. Khi sử dụng chế độ liều tấn công tiêm tĩnh mạch hoặc đường uống được khuyến cáo, nồng độ trong huyết tương gần với trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 giờ đầu dùng thuốc. Nếu không có liều tấn công, sự tích lũy xảy ra khi dùng nhiều liều hai lần mỗi ngày với nồng độ voriconazole trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được vào ngày thứ 6 ở phần lớn các đối tượng.

Hấp thu

Voriconazole 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 voriconazole sau khi uống được ước tính là 96%. Khi dùng nhiều liều voriconazole cùng với bữa ăn nhiều chất béo, C_{max} và AUC giảm lần lượt là 34% và 24%. Sự hấp thu của voriconazole không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi pH dạ dày.

Phân bố



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

Chuyển hoá

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

Được động học của voriconazole biến đổi nhiều giữa các cá nhân.

Các nghiên cứu *in vivo* chỉ ra rằng CYP2C19 có liên quan đáng kể đến quá trình chuyển hóa của voriconazole. Enzym này thể hiện tính đa hình di truyền. Ví dụ, 15-20% dân số châu Á được cho là có khả năng chuyển hóa kém. Đối với người da trắng và người da đen, tỷ lệ người chuyển hóa kém là 3-5%. Các nghiên cứu được thực hiện trên các đối tượng khỏe mạnh người da trắng và Nhật Bản đã chỉ ra rằng những người chuyển hóa kém có mức phơi nhiễm voriconazole (AUC) trung bình cao gấp 4 lần so với những người chuyển hóa rộng đồng hợp tử của họ. Các đối tượng là những người chuyển hóa rộng rãi dị hợp tử có mức phơi nhiễm voriconazole trung bình cao gấp 2 lần so với những đối tượng chuyển hóa rộng đồng hợp tử của họ.

Chất chuyển hóa chính của voriconazole là N-oxide, chiếm 72% chất chuyển hóa được đánh dấu phóng xạ lưu hành trong huyết tương. Chất chuyển hóa này có hoạt tính kháng nấm tối thiểu và không góp phần vào hiệu quả chung của voriconazole.

Thải trừ

Voriconazole được thải trừ qua chuyển hóa ở gan với dưới 2% liều được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Sau khi dùng một liều voriconazole có đánh dấu phóng xạ, khoảng 80% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu sau khi tiêm tĩnh mạch nhiều lần và 83% trong nước tiểu sau khi dùng nhiều liều uống. Phần lớn (>94%) tổng lượng phóng xạ được bài tiết trong 96 giờ đầu tiên sau khi dùng cả liều uống và tiêm tĩnh mạch.

Thời gian bán hủy cuối cùng của voriconazole phụ thuộc vào liều lượng và khoảng 6 giờ ở liều 200 mg (uống). Do được động học phi tuyến tính, thời gian bán hủy cuối cùng không hữu ích trong việc dự đoán sự tích lũy hoặc đào thải voriconazole.

Được động học trên các nhóm bệnh nhân

Giới tính

Trong một nghiên cứu dùng nhiều liều qua đường uống, C_{max} và AUC ở phụ nữ trẻ khỏe mạnh lần lượt cao hơn 83% và 113% so với nam thanh niên khỏe mạnh (18-45 tuổi). Trong cùng một nghiên cứu, không có sự khác biệt đáng kể về C_{max} và AUC giữa nam giới lớn tuổi khỏe mạnh và nữ giới lớn tuổi khỏe mạnh (>65 tuổi).



Trong chương trình lâm sàng, không thực hiện điều chỉnh liều lượng dựa trên giới tính. Đặc tính an toàn và nồng độ trong huyết tương quan sát được ở bệnh nhân nam và nữ là tương tự nhau. Vì vậy, không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng dựa trên giới tính.

Người cao tuổi

Trong một nghiên cứu dùng nhiều liều qua đường uống, C_{max} và AUC ở nam giới lớn tuổi khỏe mạnh (>65 tuổi) lần lượt cao hơn 61% và 86% so với nam thanh niên khỏe mạnh (18-45 tuổi). Không có sự khác biệt đáng kể về C_{max} và AUC 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 thực hiện điều chỉnh liều lượng dựa trên tuổi tác. Một mối quan hệ giữa nồng độ trong huyết tương và tuổi tác đã được quan sát. Hồ sơ an toàn của voriconazole ở bệnh nhân trẻ và người già là tương tự nhau và do đó không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi.

Trẻ em

Liều khuyến cáo ở trẻ em và bệnh nhân vị thành niên dựa trên phân tích dược động học dân số từ dữ liệu thu được từ 112 bệnh nhi bị suy giảm miễn dịch từ 2 đến <12 tuổi và 26 bệnh nhân vị thành niên bị suy giảm miễn dịch từ 12 đến <17 tuổi. Nhiều liều tiêm tĩnh mạch 3, 4, 6, 7 và 8 mg/kg hai lần mỗi ngày và nhiều liều uống (dùng bột hỗn dịch uống) 4 mg/kg, 6 mg/kg và 200 mg hai lần mỗi ngày được đánh giá ở 3 nghiên cứu dược động học nhi khoa. Liều tấn công tiêm tĩnh mạch 6 mg/kg tiêm tĩnh mạch hai lần mỗi ngày vào ngày 1, sau đó là liều tiêm tĩnh mạch 4 mg/kg hai lần mỗi ngày và viên uống 300 mg hai lần mỗi ngày đã được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học ở thanh thiếu niên. Sự khác biệt giữa các đối tượng lớn hơn đã được quan sát thấy ở bệnh nhân nhi so với người lớn.

Một so sánh dữ liệu dược động học ở trẻ em và người lớn chỉ ra rằng tổng phơi nhiễm (AUC) dự đoán ở trẻ em sau khi dùng liều tấn công 9 mg/kg tiêm tĩnh mạch tương đương với ở người lớn sau khi dùng liều tấn công tiêm tĩnh mạch 6 mg/kg. Tổng mức phơi nhiễm được dự đoán ở trẻ em sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy trì 4 và 8 mg/kg hai lần mỗi ngày tương đương với ở người lớn sau khi tiêm tĩnh mạch liều 3 và 4 mg/kg hai lần mỗi ngày. Tổng phơi nhiễm 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 khi uống liều 200 mg hai lần mỗi ngày. Liều tiêm tĩnh mạch 8 mg/kg sẽ mang lại mức phơi nhiễm voriconazole cao hơn khoảng 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

Liều duy trì tiêm tĩnh mạch cao hơn ở bệnh nhi so với người lớn phản ánh khả năng đào thải cao hơn ở bệnh nhi do tỷ lệ khối lượng gan trên khối lượng cơ thể lớn hơn. Tuy nhiên, khả dụng sinh học đường uống có thể bị hạn chế ở những bệnh nhân nhi bị kém hấp thu và có trọng lượng cơ thể rất thấp so với độ tuổi của chúng. Trong trường hợp đó, nên dùng voriconazole tiêm tĩnh mạch.

Mức độ phơi nhiễm voriconazole ở phần lớn bệnh nhân vị thành niên tương đương với mức độ phơi nhiễm ở người lớn sử dụng chế độ liều tương tự. Tuy nhiên, mức độ phơi nhiễm voriconazole thấp



hơn đã được quan sát ở một số thanh thiếu niên có cân nặng thấp hơn người lớn. Có khả năng những đối tượng này có thể chuyển hóa voriconazole giống với trẻ em hơn là người lớn. Dựa trên phân được động học dân số, thanh thiếu niên từ 12 đến 14 tuổi có cân nặng dưới 50 kg nên dùng liều dành cho trẻ em.

Suy thận

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

Suy gan

Sau khi uống liều đơn (200 mg), AUC ở 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 gắn kết với protein của voriconazole không bị ảnh hưởng do chức năng gan bị suy giảm.

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

14. Quy cách đóng gói: Hộp 2 vỉ x 4 viên

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

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

The ACME Laboratories Ltd.

Địa chỉ: Dhulivita, Dhamrai, Dhaka, Bangladesh

17. Tên, địa chỉ cơ sở đăng ký thuốc:

Omnicals Pharma Private Limited,

Địa chỉ: Navi Mumbai, Ấn Độ.

