



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Hướng dẫn sử dụng thuốc

VORILE

(Bột đông khô pha tiêm Voriconazole 200 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của bác sĩ

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi lọ chứa:

Thành phần hoạt chất: Voriconazole 200 mg.

Thành phần tá dược: Hydroxypropyl beta cyclodextrin, acid hydrochloric.

Dạng bào chế: Bột đông khô pha tiêm.

Mô tả: Bột (hoặc bánh) đông khô màu trắng đến trắng ngà.

CHỈ ĐỊNH

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

Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.

Điều trị nhiễm nấm *Candida* huyết ở bệnh nhân không có tình trạng giảm bạch cầu trung tính.

Điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn nghiêm trọng kháng fluconazole (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 nấm tiến triển, có thể đe dọa tính mạng.

Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở những người ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài (HSCT) có nguy cơ cao.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

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

Khuyến cáo dùng voriconazole với tốc độ tối đa 3 mg/kg mỗi giờ trong 1 đến 3 giờ.

Voriconazole cũng có dạng bào chế viên nén bao phim 50 mg và 200 mg và bột 40 mg/ml dưới dạng hỗn dịch uống.

Liều dùng

Điều trị

Người lớn

Phải bắt đầu điều trị với phác đồ liều nạp được chỉ định của voriconazole đường tĩnh mạch hoặc đường uống để đạt được nồng độ huyết tương ngày thứ nhất gần với trạng thái ổn định. Dựa trên cơ sở về tính sinh khả dụng đường uống cao (96%), việc chuyển đổi giữa đường truyền tĩnh mạch và đường uống có thể thực hiện được khi có chỉ định lâm sàng.

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

	Đường tĩnh mạch	Đường uống	
		Bệnh nhân từ 40 kg trở lên*	Bệnh nhân dưới 40 kg*
Chế độ liều nạp	6 mg/kg mỗi 12 giờ	400 mg mỗi 12 giờ	200 mg mỗi 12 giờ

(trong 24 giờ đầu)			
Liều duy trì (sau 24 giờ đầu)	4 mg/kg x 2 lần/ngày	200 mg x 2 lần/ngày	100 mg x 2 lần/ngày

*Điều này 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 tình trạng nhiễm nấm của bệnh nhân. Việc tiếp xúc lâu dài với voriconazole hơn 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi phải có sự đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

Điều chỉnh liều (Người lớn)

Nếu bệnh nhân không thể dung nạp đường tĩnh mạch ở liều 4 mg/kg x 2 lần/ngày, giảm liều xuống còn 3 mg/kg x 2 lần/ngày.

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

Nếu bệnh nhân không thể đáp ứng điều trị ở liều cao hơn thì giảm liều uống từng bước 50 mg mỗi lần xuống tới liều duy trì 200 mg x 2 lần/ngày (hoặc 100 mg x 2 lần/ngày đối với bệnh nhân dưới 40 kg).

Trong trường hợp điều trị dự phòng, tham khảo thông tin phần dưới đây.

Trẻ em (từ 2 đến dưới 12 tuổi) và trẻ vị thành niên có trọng lượng cơ thể thấp (từ 12 đến 14 tuổi và <50 kg)

Voriconazole nên được dùng liều trẻ em vì sự chuyển hoá voriconazole ở những trẻ vị thành niên này giống như ở trẻ em hơn là ở người lớn.

Phác đồ dùng thuốc được khuyến cáo như sau:

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

Chú ý: Dựa trên phân tích dược động học quần thể ở 112 trẻ em bị suy giảm miễn dịch trong độ tuổi từ 2 đến dưới 12 và 26 bệnh nhân vị thành niên suy giảm miễn dịch trong độ tuổi từ 12 đến dưới 17.

Khuyến cáo nên bắt đầu điều trị bằng phác đồ tiêm truyền tĩnh mạch, và phác đồ đường uống chỉ nên được xem xét sau khi có cải thiện lâm sàng đáng kể. Nên lưu ý rằng một liều 8 mg/kg đường truyền tĩnh mạch sẽ tạo ra phơi nhiễm voriconazole cao gấp 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

Tất cả trẻ vị thành niên khác (từ 12 đến 14 tuổi và ≥ 50 kg, từ 15 đến 17 tuổi bất kể cân nặng cơ thể).

Voriconazole nên được chỉ định liều người lớn.

Điều chỉnh liều lượng [Trẻ em (từ 2 đến 12 tuổi) và trẻ vị thành niên có trọng lượng cơ thể thấp (12 đến 14 tuổi và <50 kg)].

Nếu phản ứng của bệnh nhân với điều trị là không đủ, liều tiêm truyền tĩnh mạch có thể tăng thêm 1 mg/kg theo từng bước. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp được điều trị, hãy giảm liều tiêm truyền tĩnh mạch xuống 1 mg/kg theo từng bước.

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

Điều trị dự phòng ở người lớn và trẻ em

Điều trị dự phòng nên được bắt đầu vào ngày được cấy ghép và có thể được sử dụng trong thời gian 100 ngày. Điều trị dự phòng nên được diễn ra trong khoảng thời gian 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. Chỉ nên tiếp tục điều trị tới 180 ngày sau khi cấy ghép trong trường hợp tiếp diễn ức chế miễn dịch hoặc bệnh ghép chống chủ (GvHD).

Liều dùng

Phác đồ điều trị dự phòng tương tự 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 khi sử dụng voriconazole nhiều hơn 180 ngày vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng.

Việc sử dụng voriconazole trong điều trị dự phòng trên 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi phải có sự đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

Những hướng dẫn sau áp dụng cho cả điều trị và dự phòng

Điều chỉnh liều dùng

Để điều trị dự phòng, điều chỉnh liều dùng không được khuyến cáo trong trường hợp thiếu hiệu quả hoặc các phản ứng có liên quan đến điều trị. Trong trường hợp các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị, phải ngưng dùng voriconazole và sử dụng các thuốc chống nấm thay thế.

Điều chỉnh liều dùng trong trường hợp sử dụng nhiều loại thuốc

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

Efavirenz có thể được dùng đồng thời với voriconazole nếu liều duy trì voriconazole tăng lên đến 400 mg mỗi 12 giờ và liều efavirenz giảm đi 50%, tức là 300 mg x 1 lần/ngày. Khi ngưng dùng voriconazole, nên dùng lại liều ban đầu của efavirenz.

Người cao tuổi

Không cần thiết điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận

Ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thận từ trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút), xảy ra hiện tượng tích lũy tá dược Hydroxypropyl beta cyclodextrin. Nên dùng voriconazole đường uống cho những bệnh nhân này, trừ khi đánh giá lợi ích rủi ro đối với bệnh nhân chứng minh việc nên sử dụng voriconazole tiêm tĩnh mạch. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ creatinine trong huyết thanh ở những bệnh nhân này và nếu tình trạng tăng xảy ra, nên cân nhắc chuyển sang điều trị bằng voriconazole đường uống.

Voriconazole được thẩm tách máu với độ thanh thải 121 ml/phút. Một đợt thẩm tách máu kéo dài 4 giờ không loại bỏ lượng voriconazole lớn đến mức cần điều chỉnh liều.

Tá dược Hydroxypropyl beta cyclodextrin được thẩm tách máu với độ thanh thải $37,5 \pm 24$ ml/phút.

Suy gan

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

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

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

Voriconazole có liên quan đến việc tăng các chỉ số xét nghiệm chức năng gan và các dấu hiệu lâm sàng của tổn thương gan, ví dụ như vàng da, và chỉ nên được sử dụng ở những bệnh nhân bị suy gan nặng nếu thấy lợi ích nhiều hơn so với các nguy cơ tiềm ẩn. Bệnh nhân suy gan nặng cần 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 vẫn chưa được xác định. Dữ liệu hiện tại đã được mô tả nhưng không có khuyến cáo nào về hàm lượng.

Hướng dẫn về pha thuốc:

Bột được pha với 19 ml nước cất pha tiêm hoặc 19 ml dung dịch tiêm truyền natri clorid 9 mg/ml (0,9%) để có được 20 ml dung dịch cô đặc có chứa 10 mg/ml voriconazole. Hủy bỏ lọ voriconazole nếu khoảng không trong lọ không đủ để chứa dung dịch pha. Khuyến nghị sử dụng một ống tiêm 20 ml tiêu chuẩn (không tự động) để đảm bảo lấy được chính xác dung tích (19,0 ml) nước cất pha tiêm hoặc [9 mg/ml (0,9%)] dung dịch tiêm truyền natri clorid. Sản phẩm này chỉ dùng một lần, và các phần dung dịch không được sử dụng nên được hủy bỏ. Dung dịch trong không màu hoặc gần như không màu và chỉ sử dụng khi dung dịch không có tiểu phân nhìn thấy được.

Để sử dụng, dung dịch hoàn nguyên cần được pha với thể tích dịch truyền phù hợp được khuyến nghị (chi tiết bên dưới) để có được dung dịch voriconazole cuối cùng có nồng độ 0,5-5 mg / ml.

Dung dịch hoàn nguyên có thể pha loãng với:

Dung dịch tiêm truyền natri clorid 9 mg/ml (0.9%)

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch natri lactate hỗn hợp

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 5% Glucose và Lactated Ringer's

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 5% Glucose và 0,45% natri clorid

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 5% Glucose

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 5% Glucose trong 20 mEq kali clorid

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 0,45% natri clorid

Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch 5% Glucose và 0,9% natri clorid

Sự tương hợp của voriconazole với các chất pha loãng khác với những chất kể trên hiện chưa rõ.

Các thể tích yêu cầu để có được nồng độ 10 mg/ml voriconazole

Trọng lượng cơ thể (kg)	Thể tích của nồng độ voriconazole (10 mg/ml) cần cho:				
	Liều 3 mg/kg (số lượng lọ)	Liều 4 mg/kg (số lượng lọ)	Liều 6 mg/kg (số lượng lọ)	Liều 8 mg/kg (số lượng lọ)	Liều 9 mg/kg (số lượng lọ)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (3)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-

90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Mẫn cảm với voriconazole hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dùng chung với các cơ chất CYP3A4, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozone hoặc quinidine vì nồng độ huyết tương tăng của các sản phẩm thuốc này có thể dẫn đến QTc kéo dài và đôi khi xuất hiện hiện tượng xoắn đỉnh.

Dùng chung với rifampicin, carbamazepine, phenobarbital và St John's Wort vì những sản phẩm thuốc này có thể làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole huyết tương.

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

Dùng chung với liều cao ritonavir (400 mg và cao hơn 2 lần/ngày) vì ritonavir làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương ở những người khỏe mạnh ở liều này.

Dùng chung với alkaloid ergot (ergotamine, dihydroergotamine), là cơ chất CYP3A4, do nồng độ trong huyết tương tăng lên có thể dẫn đến hội chứng ergotism.

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

Dùng chung voriconazole với naloxegol, một cơ chất của CYP3A4, vì nồng độ naloxegol trong huyết tương tăng có thể gây tăng nặng triệu chứng của hội chứng cai nghiện opioid.

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

Dùng chung voriconazole với lurasidone vì sự gia tăng đáng kể nồng độ lurasidone có khả năng gây ra các phản ứng không mong muốn nghiêm trọng.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá mẫn

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

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị bằng đường tĩnh mạch không được quá 6 tháng.

Tìm mạch

Voriconazole có liên quan tới hội chứng QTc kéo dài. Có rất ít trường hợp có hiện tượng xoắn đỉnh ở bệnh nhân dùng voriconazole có các yếu tố nguy cơ, ví dụ như có tiền sử hóa trị liệu suy tim, bệnh cơ tim, hạ kali máu và các sản phẩm thuốc tương ứng. Voriconazole nên được sử dụng cẩn thận với những bệnh nhân có các bệnh nguy cơ loạn nhịp tim, ví dụ như:

- Hội chứng QTc kéo dài bẩm sinh hoặc mắc phải
- Bệnh cơ tim, đặc biệt khi có suy tim
- Nhịp xoang chậm
- Đang có triệu chứng loạn nhịp
- Thuốc dùng đồng thời được biết là làm kéo dài khoảng thời gian QTc và các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magnesi máu và hạ calci máu nên được theo dõi và điều chỉnh nếu cần, trước khi bắt đầu và trong khi điều trị bằng voriconazol. Một nghiên cứu đã được tiến hành ở những người tình nguyện khỏe mạnh đã kiểm tra tác dụng trên khoảng thời gian QTc với liều đơn voriconazole gấp 4

lần so với liều bình thường hàng ngày. Không có trường hợp có khoảng thời gian vượt quá ngưỡng có ý nghĩa lâm sàng là 500 mili giây.

Phản ứng liên quan đến truyền

Phản ứng liên quan đến truyền được quan sát thấy trong quá trình truyền voriconazole chủ yếu là đỏ bừng và buồn nôn. Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng, nên xem xét để dừng điều trị.

Nhiễm độc gan

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có một số ít những trường hợp phản ứng gan nghiêm trọng trong quá trình điều trị với voriconazole (bao gồm viêm gan, ứ mật và suy gan trầm trọng, bao gồm tử vong). Các trường hợp phản ứng ở gan được ghi nhận xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân có các tình trạng bệnh lý nghiêm trọng (chủ yếu là các ung thư máu ác tính). Các phản ứng gan thoáng qua, bao gồm viêm gan và vàng da, xảy ra ở những bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ khác. Thông thường sự rối loạn chức năng gan có thể trở lại bình thường khi ngưng điều trị.

Giám sát chức năng gan

Bệnh nhân dùng voriconazole phải được theo dõi cẩn thận về nhiễm độc gan. Quản lý lâm sàng nên bao gồm đánh giá xét nghiệm chức năng gan (đặc biệt là AST và ALT) khi bắt đầu điều trị với voriconazole và ít nhất là hàng tuần cho tháng điều trị đầu tiên. Thời gian điều trị càng ngắn càng tốt, tuy nhiên cần dựa vào đánh giá nguy cơ và lợi ích để tiếp tục điều trị, tần suất theo dõi có thể giảm xuống hàng tháng nếu không có thay đổi trong kết quả xét nghiệm chức năng gan.

Nếu các xét nghiệm chức năng gan tăng lên, nên ngưng dùng voriconazole, trừ khi sự đánh giá y khoa về nguy cơ và lợi ích của việc điều trị cho bệnh nhân được thực hiện thì mới tiếp tục sử dụng.

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

Phản ứng bất lợi nghiêm trọng về da

Phản ứng độc với ánh sáng

Ngoài ra, voriconazole có liên quan đến độc tính với ánh sáng bao gồm các phản ứng như tẩn nhang, đổi màu, dày sừng quang hóa và pseudoporphyria. Khuyến cáo tất cả bệnh nhân, kể cả trẻ em, tránh tiếp xúc với ánh nắng 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 của da (SCC)

Ung thư biểu mô tế bào vảy ở da (bao gồm SCC ở da tại chỗ hoặc bệnh Bowen) đã được báo cáo ở các bệnh nhân, một số người trong số họ đã báo cáo trước đó có phản ứng độc với ánh sáng. Nếu phản ứng độc với ánh sáng xảy ra nên tham khảo ý kiến da chuyên khoa, nên cân nhắc ngừng sử dụng voriconazole và sử dụng các thuốc chống nấm thay thế và bệnh nhân nên được chuyển đến bác sĩ da liễu. Tuy nhiên, nếu tiếp tục sử dụng voriconazole, việc đánh giá da liễu phải được thực hiện một cách có hệ thống và thường xuyên để cho phép phát hiện và quản lý sớm các tổn thương tiền ác tính. Nên ngừng sử dụng voriconazole nếu xác định được các tổn thương da tiền ác tính hoặc ung thư biểu mô tế bào vảy (xem phần bên dưới về Điều trị lâu dài).

Phản ứng bất lợi nghiêm trọng ở da

Các 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 của voriconazole. Nếu bệnh nhân bị phát ban thì cần được theo dõi chặt chẽ và ngừng sử dụng voriconazole nếu tổn thương tiến triển.

Biến cố với tuyến thượng thận

Các trường hợp suy tuyến thượng thận có thể hồi phục đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng azole, bao gồm cả voriconazole. Suy tuyến thượng thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng azole có hoặc không có corticosteroid đồng thời. Ở những bệnh nhân dùng azole mà không dùng corticosteroid,

suy thượng thận có liên quan đến sự ức chế trực tiếp quá trình tổng hợp steroid bởi azole. Ở những bệnh nhân dùng corticosteroid, sự 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 hoặc không có suy thượng thận sau đó cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng voriconazole đồng thời với corticosteroid.

Bệnh nhân điều trị lâu dài với voriconazole và corticosteroid (bao gồm cả corticosteroid dạng hít, ví dụ budesonide và corticosteroid dạng xịt) nên được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong quá trình điều trị và khi ngừng sử dụng voriconazole. 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 lâu dài

Phơi nhiễm lâu dài (điều trị hoặc dự phòng) trên 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi phải đánh giá cẩn thận sự cân bằng lợi ích-nguy cơ và do đó bác sĩ nên cân nhắc hạn chế sử dụng voriconazole.

Ung thư biểu mô tế bào vảy ở da (SCC) (bao gồm SCC ở da tại chỗ hoặc bệnh Bowen) đã được báo cáo liên quan đến việc điều trị lâu dài bằng voriconazole.

Viêm màng xương không nhiễm trùng với nồng độ fluoride và phosphatase kiềm tăng cao đã được báo cáo ở những bệnh nhân cấy ghép. Nếu bệnh nhân bị đau xương và có kết quả X quang tương thích với viêm màng xương, việc ngừng sử dụng voriconazole nên được xem xét sau khi hội chẩn.

Tác dụng không mong muốn về thị lực

Đã có báo cáo về tác dụng không mong muốn kéo dài với thị lực, bao gồm nhìn mờ, viêm dây thần kinh thị giác và phù gai thị.

Tác dụng không mong muốn về thận

Suy thận cấp đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân nặng bị điều trị với voriconazole. Bệnh nhân đang điều trị với voriconazole cũng có thể được điều trị đồng thời với các sản phẩm gây độc cho thận và có thể đây là điều kiện góp phần dẫn đến suy giảm chức năng thận.

Theo dõi chức năng thận

Bệnh nhân cần được theo dõi sự tiến triển bất thường của chức năng thận. Điều này nên bao gồm việc đánh giá qua các 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 viêm tụy cấp (ví dụ như hóa trị liệu mới đây, ghép tế bào gốc tạo máu [HSCT]) nên được theo dõi chặt chẽ trong điều trị voriconazole. Có thể cân nhắc theo dõi amylase hoặc lipase huyết thanh đối với tình trạng lâm sàng này.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả ở trẻ em dưới 2 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. Cần theo dõi chức năng gan 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 dùng voriconazole tiêm tĩnh mạch.

Phản ứng phụ nghiêm trọng về da (bao gồm SCC): Tần suất phản ứng độc với ánh sáng cao hơn ở trẻ em. Khi một sự phát triển hướng tới SCC đã được báo cáo, các biện pháp nghiêm ngặt để bảo vệ ánh sáng được đảm bảo ở nhóm bệnh nhân này. Ở trẻ em bị tổn thương do ánh sáng như đổi màu hoặc tàn nhang, nên tránh ánh nắng mặt trời và theo dõi da liễu ngay cả sau khi ngừng điều trị.

Điều trị dự phòng

Trong trường hợp các phản ứng phụ liên quan đến điều trị (nhiễm độc gan, phản ứng da nghiêm trọng bao gồm phản ứng độc với ánh sáng và SCC, rối loạn thị giác nghiêm trọng hoặc kéo dài và viêm màng xương), cần cân nhắc ngưng sử dụng voriconazole, và sử dụng các thuốc chống nấm thay thế.

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

Nên theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin khi dùng phenytoin cùng với voriconazole.

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

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

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

Glasdegib (cơ chất CYP3A4)

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

Thuốc ức chế tyrosine kinase (cơ chất CYP3A4)

Dùng đồng thời voriconazole với thuốc ức chế tyrosine kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4 được cho là sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc ức chế tyrosine kinase và nguy cơ xảy ra phản ứng phụ. Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, nên giảm liều thuốc ức chế tyrosine kinase và theo dõi lâm sàng chặt chẽ.

Rifabutin (chất cảm ứng mạnh CYP450)

Nên theo dõi cẩn thận công thức máu và các phản ứng bất lợi với rifabutin (ví dụ: viêm màng bồ đào) khi dùng rifabutin cùng với voriconazole. Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và rifabutin trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

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

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

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

Không nên dùng đồng thời voriconazole với everolimus vì voriconazole được cho là sẽ làm tăng đáng kể nồng độ everolimus. Hiện tại không có đủ dữ liệu để đưa ra khuyến nghị về liều lượng trong tình huống này.

Methadone (cơ chất của CYP3A4)

Nên theo dõi thường xuyên các phản ứng bất lợi và độc tính liên quan đến methadone, bao gồm cả việc kéo dài khoảng QTc, khi dùng chung với voriconazole vì nồng độ methadone tăng lên sau khi dùng chung voriconazole. Có thể cần giảm liều methadone.

Opioid tác dụng ngắn (cơ chất CYP3A4)

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

Opioid tác dụng kéo dài (cơ chất CYP3A4)

Nên cân nhắc giảm liều oxycodone và các opioid tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ hydrocodone) khi dùng chung với voriconazole. Có thể cần phải theo dõi thường xuyên các phản ứng bất lợi liên quan đến opioid.

Fluconazole (chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4)

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

Tá được

Cyclodextrin

Bột pha dung dịch truyền chứa cyclodextrin (3.200 mg cyclodextrin trong mỗi lọ tương đương với 160 mg/ml khi pha trong 20 ml) có thể ảnh hưởng đến đặc tính (như độc tính) của hoạt chất và các thuốc khác. Các khía cạnh an toàn của cyclodextrin đã được xem xét trong quá trình phát triển và đánh giá độ an toàn của thành phẩm thuốc.

Vì cyclodextrin được bài tiết qua thận nên ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận từ trung bình đến nặng, sự tích tụ cyclodextrin có thể xảy ra.

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

Phụ nữ có thai

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

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Những nguy cơ tiềm ẩn trên người chưa được xác định.

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

Phụ nữ có khả năng mang thai

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

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

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

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 vận hành máy móc. Nó có thể gây ra những thay đổi tạm thời và có thể hồi phục đối với thị lực, bao gồm nhìn mờ, nhận thức thị giác bị thay đổi/tăng cường và/hoặc chứng sợ ánh sáng. Bệnh nhân phải tránh các công việc có khả năng gây nguy hiểm, chẳng hạn như lái xe hoặc vận hành máy móc khi gặp phải các triệu chứng này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Voriconazole được chuyển hóa và ức chế hoạt động của isoenzym cytochrome P450, CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4. Các chất ức chế hoặc gây cảm ứng các isoenzym này có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ voriconazole trong huyết tương, và voriconazole có khả năng 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 voriconazole là một chất ức chế CYP3A4 mạnh mặc dù mức tăng AUC phụ thuộc vào cơ chất.

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

Nên thận trọng khi dùng voriconazole ở những bệnh nhân dùng đồng thời thuốc được biết là có thể kéo dài khoảng QTc. Khi cũng có khả năng voriconazole làm tăng nồng độ trong huyết tương của các chất được chuyển hóa bởi isoenzym CYP3A4 (một số thuốc kháng histamine, quinidine, cisapride, pimozide), chống chỉ định dùng đồng thời.

Bảng tương tác

Tương tác giữa voriconazole và các sản phẩm thuốc khác được liệt kê trong bảng bên dưới (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 mũi tên cho mỗi thông số được động học dựa trên khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ trung bình hình học nằm trong ($\leftrightarrow$), dưới ($\downarrow$) hoặc trên ($\uparrow$) phạm vi 80-125%. Dấu hoa thị (*) biểu thị sự tương tác hai chiều. AUC, AUC_t và AUC_{0-∞} lần lượt biểu thị diện tích dưới đường cong trong khoảng thời gian dùng thuốc, từ thời điểm 0 đến thời điểm có phép đo có thể phát hiện được và từ thời điểm 0 đến vô cùng.

Các tương tác trong bảng được trình bày theo thứ tự sau: chống chỉ định, những tương tác 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 lĩnh vực điều trị này.

Thuốc [Cơ chế tương tác]	Sự tương tác Biến đổi trung bình hình học (%)	Khuyến nghị liên quan đến việc sử dụng đồng thời
Astemizole, cisapride, pimozone, quinidine và terfenadine [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng việc tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này có thể dẫn đến kéo dài khoảng QTc và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.	Chống chỉ định
Carbamazepine và các barbiturate tác dụng kéo dài (ví dụ phenobarbital, mephobarbital) [chất gây cảm ứng CYP450 mạnh]	Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng carbamazepine và các barbiturate tác dụng kéo dài có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương.	Chống chỉ định
Efavirenz (một chất ức chế men sao chép ngược không phải nucleoside) [chất cảm ứng CYP450; Chất ức chế và cơ chất CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, dùng chung với voriconazole 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, dùng chung với voriconazole 400 mg BID*	 Efavirenz C _{max} ↑ 38% Efavirenz AUC _t ↑ 44% Voriconazole C _{max} ↓ 61% Voriconazole AUC _t ↓ 77% So sánh với efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C _{max} ↔ Efavirenz AUC _t ↑ 17% So sánh với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C _{max} ↑ 23% Voriconazole AUC _t ↓ 7%	Chống chỉ định sử dụng liều chuẩn của voriconazole với liều efavirenz từ 400 mg QD trở lên. Voriconazole có thể được dùng chung với efavirenz nếu liều duy trì voriconazole tăng lên 400 mg BID và liều efavirenz giảm xuống 300 mg QD. Khi ngừng điều trị bằng voriconazole, nên dùng lại liều efavirenz ban đầu.
Các Ergot alkaloid (ví dụ, ergotamine và dihydroergotamine) [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ các ergot alkaloid trong huyết tương và dẫn đến hội chứng ergotism.	Chống chỉ định
Lurasidone [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ lurasidone trong huyết tương.	Chống chỉ định

Thuốc [Cơ chế tương tác]	Sự tương tác Biến đổi trung bình hình học (%)	Khuyến nghị liên quan đến việc sử dụng đồng thời
Naloxegol [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng voriconazole 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 300 mg QD (dùng chung với voriconazole 350 mg BID) * 300 mg QD (dùng chung với voriconazole 400 mg BID) *	Voriconazole C_{max} ↓ 69% Voriconazole AUC_T ↓ 78% So sánh với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole AUC_T ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC_T ↑ 331% So sánh với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole AUC_T ↑ 87%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và rifabutin trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Liều duy trì của voriconazole có thể tăng lên 5 mg/kg tiêm tĩnh mạch BID hoặc từ 200 mg đến 350 mg đường uống BID (100 mg đến 200 mg đường uống BID ở bệnh nhân nhẹ hơn 40 kg). Nên theo dõi cẩn thận công thức máu và các phản ứng bất lợi với rifabutin (ví dụ: viêm màng bồ đào) khi dùng rifabutin cùng với voriconazole.
Rifampicin (600 mg QD) [chất cảm ứng CYP450 mạnh]	Voriconazole C_{max} ↓ 93% Voriconazole AUC_T ↓ 96%	Chống chỉ định
Ritonavir (chất ức chế protease) [chất cảm ứng CYP450 mạnh; Chất ức chế và cơ chất CYP3A4] Liều cao (400 mg BID) Liều thấp (100 mg BID) *	Ritonavir C_{max} and AUC ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole AUC_T ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_T ↓ 13% Voriconazole C_{max} ↓ 24% Voriconazole AUC_T ↓ 39%	Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazole và ritonavir liều cao (400 mg trở lên BID). Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và ritonavir liều thấp (100 mg BID) trừ khi đánh giá lợi ích/nguy cơ đối với bệnh nhân chứng minh việc sử dụng of voriconazole.
St. John's Wort [Chất cảm ứng CYP450; Chất cảm ứng P-gp] 300 mg TID (dùng chung với voriconazole 400 mg liều duy nhất)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Voriconazole $AUC_{0-∞}$ ↓ 59%	Chống chỉ định
Tolvaptan [Cơ chất CYP3A]	Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng voriconazole có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ tolvaptan trong huyết tương.	Chống chỉ định
Fluconazole (200 mg QD) [Chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4]	Voriconazole C_{max} ↑ 57% Voriconazole AUC_T ↑ 79% Fluconazole C_{max} ND Fluconazole AUC_T ND	Việc giảm liều lượng và/hoặc tần suất của voriconazole và fluconazole để loại bỏ tác dụng này chưa được thiết lập. Nên theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến voriconazole

Thuốc [Cơ chế tương tác]	Sự tương tác Biến đổi trung bình hình học (%)	Khuyến nghị liên quan đến việc sử dụng đồng thời
		nếu voriconazole được sử dụng tuần tự sau fluconazole.
Phenytoin [Cơ chất CYP2C9 và chất cảm ứng CYP450 mạnh] 300 mg QD 300 mg QD (dùng chung với voriconazole 400 mg BID)*	Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole AUC_t ↓ 69% Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUC_t ↑ 81% So sánh với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole AUC_t ↑ 39%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và phenytoin trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ. Nên theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin trong huyết tương. Phenytoin có thể được dùng cùng với voriconazole nếu liều duy trì của voriconazole tăng lên 5 mg/kg IV BID hoặc từ 200 mg đến 400 mg BID đường uống (BID đường uống 100 mg đến 200 mg ở bệnh nhân nặng dưới 40 kg).
Letermovir [Chất cảm ứng CYP2C9 và CYP2C19]	Voriconazole C_{max} ↓ 39% Voriconazole AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazole C_{12} ↓ 51%	Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời voriconazole với letermovir, hãy theo dõi tình trạng mất hiệu quả của voriconazole.
Flucloxacillin [Chất cảm ứng CYP450]	Nồng độ voriconazole trong huyết tương giảm đáng kể đã được báo cáo.	Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời voriconazole với flucloxacillin, hãy theo dõi khả năng mất hiệu quả của voriconazole (ví dụ: bằng cách theo dõi thuốc điều trị); có thể cần tăng liều voriconazole.
Glasdegib [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ glasdegib trong huyết tương và tăng nguy cơ kéo dài khoảng QTc.	Nếu không thể tránh sử dụng đồng thời, nên theo dõi ECG thường xuyên.
Thuốc ức chế tyrosine kinase (ví dụ: acidinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của thuốc ức chế tyrosine kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4.	Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, nên giảm liều thuốc ức chế tyrosine kinase.
Thuốc chống đông máu Warfarin (liều duy nhất 30 mg, dùng chung với 300 mg BID voriconazole) [Cơ chất CYP2C9] Các coumarin đường uống khác (ví dụ, phenprocoumon, acenocoumarol) [Cơ chất CYP2C9 và CYP3A4]	Thời gian protrombin tăng tối đa khoảng 2 lần. Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có thể làm tăng nồng độ coumarin trong huyết tương và có thể làm tăng thời gian prothrombin.	Nên theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc các xét nghiệm chống đông máu thích hợp khác và nên điều chỉnh liều thuốc chống đông máu cho phù hợp.
Ivacaftor [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ	Nên giảm liều ivacaftor.

Thuốc [Cơ chế tương tác]	Sự tương tác Biến đổi trung bình hình học (%)	Khuyến nghị liên quan đến việc sử dụng đồng thời
	ivacaftor trong huyết tương với nguy cơ tăng phản ứng bất lợi.	
Các benzodiazepine [Cơ chất CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg tiêm tĩnh mạch liều duy nhất) Midazolam (uống liều duy nhất 7,5 mg) Các benzodiazepine 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, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các loại thuốc benzodiazepine khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 và dẫn đến tác dụng an thần kéo dài.	Nên xem xét việc giảm liều các benzodiazepine.
Thuốc ức chế miễn dịch [Cơ chất CYP3A4] Sirolimus (liều duy nhất 2 mg) Everolimus [cũng là cơ chất P-gP] Ciclosporin (ở người ghép thận ổn định được điều trị bằng ciclosporin mãn tính) Tacrolimus (liều duy nhất 0,1 mg/kg)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 lần Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 lần Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng voriconazole có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ everolimus trong huyết tương. Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUC_r ↑ 70% Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_r ↑ 221%	Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazole và sirolimus. Không nên dùng đồng thời voriconazole và everolimus vì voriconazole được cho là sẽ làm tăng đáng kể nồng độ everolimus. Khi bắt đầu dùng voriconazole ở những bệnh nhân đã dùng ciclosporin, nên 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 sử dụng voriconazole, nồng độ ciclosporin phải được theo dõi cẩn thận và tăng liều khi cần thiết. Khi bắt đầu sử dụng voriconazole ở những bệnh nhân đã dùng tacrolimus, nên giảm liều tacrolimus xuống còn 1/3 liều ban đầu và theo dõi cẩn thận mức tacrolimus. Nồng độ tacrolimus tăng có liên quan đến độc tính trên thận. Khi ngừng sử dụng voriconazole, nồng độ tacrolimus phải được theo dõi

Thuốc [Cơ chế tương tác]	Sự tương tác Biến đổi trung bình hình học (%)	Khuyến nghị liên quan đến việc sử dụng đồng thời
		cẩn thận và tăng liều khi cần thiết.
Opioid tác dụng kéo dài [Cơ chất CYP3A4] Oxycodone (liều duy nhất 10 mg)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Oxycodone C_{max} ↑ 1,7 lần Oxycodone $AUC_{0-∞}$ ↑ 3,6 lần	Nên xem xét giảm liều oxycodone và các opioid tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ hydrocodone). Có thể cần phải theo dõi thường xuyên các phản ứng bất lợi liên quan đến opioid.
Methadone (32-100 mg QD) [Cơ chất CYP3A4]	R-methadone (hoạt động) C_{max} ↑ 31% R-methadone (hoạt động) AUC_t ↑ 47% S-methadone C_{max} ↑ 65% S-methadone AUC_t ↑ 103%	Khuyến cáo theo dõi thường xuyên các phản ứng bất lợi và độc tính liên quan đến methadone, bao gồm cả việc kéo dài khoảng QTc. Có thể cần giảm liều methadone.
Kháng viêm non-steroid Thuốc (NSAID) [cơ chất CYP2C9] Ibuprofen (liều duy nhất 400 mg) Diclofenac (liều duy nhất 50 mg)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-∞}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-∞}$ ↑ 78%	Nên theo dõi thường xuyên các phản ứng bất lợi và độc tính liên quan đến NSAID. Có thể cần giảm liều NSAID.
Omeprazole (40 mg QD)* [Chất ức chế CYP2C19; Cơ chất CYP2C19 và CYP3A4]	Omeprazole C_{max} ↑ 116% Omeprazole AUC_t ↑ 280% Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUC_t ↑ 41% Các chất ức chế bơm proton khác là cơ chất của CYP2C19 cũng có thể bị ức chế bởi voriconazole và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này.	Không nên điều chỉnh liều voriconazole. Khi bắt đầu sử dụng voriconazole ở những bệnh nhân đã dùng liều omeprazole từ 40 mg trở lên, nên giảm một nửa liều omeprazole.
Thuốc tránh thai đường uống* [Cơ chất CYP3A4; Chất ức chế CYP2C19] Norethisterone/ethinylestradiol (1 mg/0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_t ↑ 61% Norethisterone C_{max} ↑ 15% Norethisterone AUC_t ↑ 53% Voriconazole C_{max} ↑ 14% Voriconazole AUC_t ↑ 46%	Nên theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc tránh thai đường uống, ngoài những phản ứng phụ đối với voriconazole.
Opioid tác dụng ngắn [Cơ chất CYP3A4] Alfentanil (liều duy nhất 20 µg/kg, dùng đồng thời với naloxone) Fentanyl (liều duy nhất 5 µg/kg)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Alfentanil $AUC_{0-∞}$ ↑ 6 lần Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Fentanyl $AUC_{0-∞}$ ↑ 1,34 lần	Nên xem xét giảm liều alfentanil, fentanyl và các opiate tác dụng ngắn khác có cấu trúc tương tự alfentanil và được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: sufentanil). Nên theo dõi mở rộng và thường xuyên tình trạng suy hô hấp và các phản ứng bất lợi khác liên quan đến opioid.
Statin (ví dụ, lovastatin) [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ statin trong huyết tương được	Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời voriconazole với statin được chuyển hóa bởi CYP3A4 thì

Thuốc [Cơ chế tương tác]	Sự tương tác Biến đổi trung bình hình học (%)	Khuyến nghị liên quan đến việc sử dụng đồng thời
	chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể dẫn đến tiêu cơ vân.	nên xem xét việc giảm liều statin.
Sulfonylurea (ví dụ, tolbutamide, glipizide, glyburide) [Cơ chất CYP2C9]	Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ sulfonylurea trong huyết tương và gây hạ đường huyết.	Khuyến cáo theo dõi cẩn thận lượng đường trong máu. Nên xem xét giảm liều sulfonylurea.
Vinca Alkaloid (ví dụ, vincristine và vinblastine) [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ vinca alkaloid trong huyết tương và dẫn đến nhiễm độc thần kinh.	Nên xem xét giảm liều vinca alkaloid.
Các chất ức chế Protease HIV khác (ví dụ: saquinavir, amprenavir và nelfinavir)* [Cơ chất và chất ức chế CYP3A4]	Chưa được nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu <i>in vitro</i> cho thấy voriconazole có thể ức chế quá trình chuyển hóa của thuốc ức chế protease HIV và quá trình chuyển hóa của voriconazole cũng có thể bị ức chế bởi thuốc ức chế protease HIV.	Cần theo dõi cẩn thận mọi trường hợp xảy ra độc tính và/hoặc thiếu hiệu quả của thuốc và có thể cần điều chỉnh liều.
Các chất ức chế men sao chép ngược không nucleoside khác (NNRTI) (ví dụ: delavirdine, nevirapine)* [Cơ chất, chất ức chế CYP3A4 hoặc chất cảm ứng CYP450]	Chưa được nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu <i>in vitro</i> cho thấy quá trình chuyển hóa của voriconazole có thể bị ức chế bởi NNRTI và voriconazole có thể ức chế quá trình chuyển hóa của NNRTI. Những phát hiện về tác dụng của efavirenz đối với voriconazole cho thấy rằng sự chuyển hóa của voriconazole có thể được gây ra bởi NNRTI.	Cần theo dõi cẩn thận mọi trường hợp xảy ra độc tính và/hoặc thiếu hiệu quả của thuốc và có thể cần điều chỉnh liều.
Tretinoin [Cơ chất CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có thể làm tăng nồng độ tretinoin và tăng nguy cơ phản ứng phụ (giảm u não, tăng calci máu).	Nên điều chỉnh liều tretinoin trong quá trình điều trị bằng voriconazole và sau khi ngừng sử dụng.
Cimetidin (400 mg BID) [chất ức chế CYP450 không đặc hiệu và làm tăng pH dạ dày]	Voriconazole C_{max} ↑ 18% Voriconazole AUC_t ↑ 23%	Không cần điều chỉnh liều
Digoxin (0,25 mg QD) [Cơ chất P-gp]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_t ↔	Không cần điều chỉnh liều
Indinavir (800 mg TID) [Chất ức chế và cơ chất CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_t ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUC_t ↔	Không cần điều chỉnh liều
Kháng sinh macrolid		Không cần điều chỉnh liều

Thuốc [Cơ chế tương tác]	Sự tương tác Biến đổi trung bình hình học (%)	Khuyến nghị liên quan đến việc sử dụng đồng thời
Erythromycin (1 g BID) [Chất ức chế CYP3A4] Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazole C_{max} và AUC_T $\leftrightarrow$ Voriconazole C_{max} và AUC_T $\leftrightarrow$ Tác dụng của voriconazole đối với erythromycin hoặc azithromycin vẫn chưa được biết rõ.	
Acid Mycophenolic (liều duy nhất 1 g) [Cơ chất UDP-glucuronyl transferase]	Acid Mycophenolic C_{max} $\leftrightarrow$ Acid Mycophenolic AUC_T $\leftrightarrow$	Không cần điều chỉnh liều
Corticosteroid Prednisolone (liều duy nhất 60 mg) [Cơ chất CYP3A4]	Prednisolone C_{max} $\uparrow$ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ $\uparrow$ 34%	Không điều chỉnh liều. Bệnh nhân điều trị lâu dài với voriconazole và corticosteroid (bao gồm cả corticosteroid dạng hít, ví dụ budesonide và corticosteroid dạng xịt) nên được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong quá trình điều trị và khi ngừng sử dụng voriconazole.
Ranitidine (150 mg BID) [tăng pH dạ dày]	Voriconazole C_{max} và AUC_T $\leftrightarrow$	Không cần điều chỉnh liều

Tương kỵ của thuốc:

Không được truyền voriconazole vào cùng đường truyền hoặc catheter đồng thời với các sản phẩm tiêm truyền tĩnh mạch khác. Cần kiểm tra túi để đảm bảo rằng việc truyền dịch đã hoàn tất. Khi truyền voriconazole xong, dây truyền có thể được sử dụng để truyền các sản phẩm tiêm tĩnh mạch khác.

Các chế phẩm máu và dịch truyền trong thời gian ngắn của các dung dịch điện giải đậm đặc: Các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magesi máu và hạ calci máu nên được điều chỉnh trước khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole. Không được dùng voriconazole đồng thời với bất kỳ chế phẩm máu hoặc dịch truyền trong thời gian ngắn của các dung dịch điện giải đậm đặc nào, ngay cả khi hai dịch truyền được truyền theo các đường riêng biệt.

Dinh dưỡng hoàn toàn qua đường tĩnh mạch: Không cần ngừng dinh dưỡng toàn phần qua đường tĩnh mạch (TPN) khi được kê đơn với voriconazole, nhưng cần phải truyền qua một đường riêng. Nếu được truyền qua catheter nhiều nòng, TPN cần được sử dụng bằng nòng khác với nòng được sử dụng cho voriconazole. Không được pha loãng voriconazole với dịch truyền natri bicarbonate 4,2%. Khả năng tương thích với các nồng độ khác chưa được biết.

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Hồ sơ an toàn của voriconazole ở người lớn dựa trên cơ sở dữ liệu an toàn tổng hợp của hơn 2.000 đối tượng (bao gồm 1.603 bệnh nhân trưởng thành trong các thử nghiệm điều trị) và thêm 270 người lớn trong các thử nghiệm điều trị dự phòng. Điều này đại diện cho một quần thể không đồng nhất, bao gồm các bệnh nhân mắc bệnh ác tính về huyết học, bệnh nhân nhiễm HIV bị nhiễm nấm candida thực quản

và nhiễm nấm kháng trị, bệnh nhân không bị giảm bạch cầu trung tính bị nhiễm nấm candida hoặc aspergillosis và những người tình nguyện khỏe mạnh.

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

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

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

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

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

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần. Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những đối tượng dùng voriconazole:

Cơ quan/ Hệ cơ quan	Rất thường gặp ($\geq 1/10$)	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$)	Hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$)	Không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
Nhiễm trùng và nhiễm độc		viêm xoang	viêm đại tràng giả mạc		
Khối 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 ở đa tại chỗ hoặc bệnh Bowen)*
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết		mất bạch cầu hạt ¹ , giảm toàn thể huyết cầu, giảm tiểu cầu ² , giảm bạch cầu, thiếu máu	suy tủy xương, bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ái toan	đông máu nội mạch lan tỏa	
Rối loạn hệ thống miễn dịch			quá mẫn	phản ứng phản vệ	
Rối loạn nội tiết			suy thượng thận, suy giáp	bệnh 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 âu, mất ngủ, kích			

		động, trạng thái lú lẫn			
Rối loạn hệ thần kinh	đau đầu	co giật, ngất, run, tăng trương lực ³ , dị cảm, buồn ngủ, chóng mặt	phù não, bệnh não ⁴ , rối loạn ngoại tháp ⁵ , bệnh thần kinh ngoại biên, mất điều hòa, giảm cảm giác, rối loạn vị giác	bệnh não gan, hội chứng Guillain-Barre, rung giật nhãn cầu	
Rối loạn mắt	giảm thị lực ⁶	xuất huyết võng mạc	rối loạn thần kinh thị giác ⁷ , phù gai thị ⁸ , cơn quay mắt, nhìn đôi, viêm củng mạc, viêm bờ mi	teo thị giác, đục giác mạc	
Rối loạn tai và tai trong			giảm thính lực, chóng mặt, ù tai		
Rối loạn tim		rối loạn nhịp trên thất, 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 nhĩ-thất	
Rối loạn mạch máu		hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch	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 tính, phù phổi			
Rối loạn tiêu hóa	tiêu chảy, nôn mửa, đau bụng, buồn nôn	viêm mũi, khó tiêu, táo bón, viêm nướu	viêm phúc mạc, viêm tụy, sung lưỡi, viêm tá tràng, viêm dạ dày ruột, viêm lưỡi		
Rối loạn gan mật	xét nghiệm chức năng gan bất thường	vàng da, vàng da ứ mật, viêm gan ¹⁰	suy gan, gan to, viêm túi mật, sỏi 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 , nhiễm độc ánh sáng, ban xuất huyết, mày đay, viêm da dị ứng, phát ban sần, phát ban dát, chàm	hội tử biểu bì nhiễm độc ⁸ , phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) ⁸ , phù mạch, dày sừng quang hóa ⁷ , pseudoporphyria, ban đỏ đa dạng, bệnh vẩy nến, phát ban do thuốc	bệnh lupus ban đỏ ở da ⁷ , tàn nhang ⁷ , đồi mồi ⁷

Rối loạn cơ xương và mô liên kết		đau lưng	viêm khớp		viêm màng xương*
Rối loạn thận và tiết niệu		suy thận cấp, tiểu máu	hoại tử ống thận, protein niệu, viêm thận		
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	sốt	đau ngực, phù mắt ¹¹ , suy nhược, ớn lạnh	phản ứng tại chỗ tiêm truyền, bệnh giống cúm		
Xét nghiệm		creatinine máu tăng	urê máu tăng, cholesterol máu tăng		

* ADR được xác định sau khi thuốc được lưu hành

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

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

³ Bao gồm cứng gáy và co cứng.

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

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

⁶ Xem "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 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng.

⁸ Xem Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng.

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

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

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

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Suy giảm thị lực

Trong các thử nghiệm lâm sàng, suy giảm thị lực (bao gồm mờ mắt, sợ ánh sáng, ảo thị màu xanh lục, loạn sắc thị, mù màu, chứng nhìn xanh, rối loạn về mắt, ảo thị quang sáng, quang gà, ảo thị dao động, ảo thị ánh sáng, ám điểm lóe sáng, giảm thị lực, rối loạn cảm nhận độ sáng, khiếm khuyết trường thị giác, đục dịch kính và ảo thị màu vàng) với voriconazole rất phổ biến. Những suy giảm thị lực này thoáng qua và có thể hồi phục hoàn toàn, phần lớn tự khỏi trong vòng 60 phút và không quan sát thấy tác dụng thị giác lâu dài có ý nghĩa lâm sàng. Có bằng chứng về sự suy giảm khi dùng voriconazole liều lặp lại. Suy giảm thị lực nhìn chung ở mức độ nhẹ, hiếm khi phải ngừng thuốc và không để lại di chứng lâu dài. Suy giảm thị lực có thể liên quan đến nồng độ và/hoặc liều lượng trong huyết tương cao hơn.

Cơ chế hoạt động vẫn chưa được biết rõ, mặc dù vị trí tác dụng rất có thể là ở võng mạc. Trong một nghiên cứu ở những tình nguyện viên khỏe mạnh điều tra tác động của voriconazole lên chức năng võng mạc, voriconazole đã làm giảm biên độ dạng sóng điện não đồ (ERG). ERG đo dòng điện trong võng mạc. Những thay đổi về ERG không tiến triển sau 29 ngày điều trị và hoàn toàn có thể hồi phục khi ngừng sử dụng voriconazole.

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về các tác dụng phụ kéo dài trên thị giác.

Phản ứng trên da

Phản ứng trên da rất phổ biến ở những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng những bệnh nhân này mắc các bệnh nền nghiêm trọng và đang dùng nhiều sản phẩm

thuốc đồng thời. Phần lớn các phát ban có mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân đã phát triển các phản ứng bất lợi ở da nghiêm trọng (SCAR), bao gồm hội chứng Stevens Johnson (SJS) (không phổ biến), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) (hiếm), phản ứng do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) (hiếm) và hồng ban đa dạng (hiếm) trong quá trình điều trị bằng voriconazole.

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

Đã có báo cáo về ung thư biểu mô tế bào vảy ở da (bao gồm SCC ở da tại chỗ/bệnh Bowen) ở những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole trong thời gian dài; cơ chế chưa được xác định.

Xét nghiệm chức năng gan

Tỷ lệ tổng thể của transaminase tăng $> 3 \times \text{ULN}$ (không nhất thiết bao gồm tác dụng phụ) trong các nghiên cứu lâm sàng voriconazole là 18,0% (319/1.768) ở người lớn và 25,8% (73/283) ở đối tượng trẻ em dùng voriconazole để điều trị và phòng ngừa. Những bất thường về xét nghiệm chức năng gan có thể liên quan đến nồng độ và/hoặc liều trong huyết tương cao hơn. Phần lớn các xét nghiệm chức năng gan bất thường đều 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.

Voriconazole có liên quan đến các trường hợp nhiễm độc gan nghiêm trọng ở những bệnh nhân mắc các bệnh lý nghiêm trọng khác. Trong đó bao gồm các trường hợp vàng da, viêm gan và suy gan dẫn đến tử vong.

Phản ứng liên quan đến truyền dịch

Trong quá trình truyền công thức tiêm tĩnh mạch voriconazole ở những người khỏe mạnh, các phản ứng kiểu phản vệ, bao gồm đỏ bừng, sốt, đỏ mề hời, nhịp tim nhanh, tức ngực, khó thở, ngất xỉu, buồn nôn, ngứa và phát ban đã xảy ra.

Các triệu chứng xuất hiện ngay khi bắt đầu truyền.

Phòng ngừa

Trong một nghiên cứu mở nhãn, so sánh, đa trung tâm so sánh voriconazole và itraconazole như là thuốc dự phòng ban đầu ở những người lớn và trẻ vị thành niên ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài mà không được biết trước có bị nhiễm nấm xâm lấn hay không (IFI), ngừng dùng voriconazole vĩnh viễn do phản ứng phụ đã được báo cáo ở 39,3% đối tượng so với 39,6% đối tượng dùng itraconazole. Các tác dụng không mong muốn ở gan trong quá trình điều trị dẫn đến phải ngừng thuốc vĩnh viễn cho 50 đối tượng (21,4%) được điều trị với voriconazole và 18 đối tượng (7,1%) được điều trị với itraconazole.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Tính an toàn của voriconazole đã được nghiên cứu ở 288 bệnh nhi từ 2 đến <12 tuổi (169) và 12 đến <18 tuổi (119) đã dùng voriconazole để điều trị dự phòng (183) và sử dụng điều trị (105) trong các thử nghiệm lâm sàng. Sự an toàn của voriconazole cũng đã được nghiên cứu ở 158 bệnh nhi khác từ 2 đến <12 tuổi trong các chương trình sử dụng nhân ái. Nhìn chung, hồ sơ an toàn của voriconazole ở trẻ em tương tự như ở người lớn. Tuy nhiên, xu hướng tăng men gan thường xuyên hơn, được báo cáo là tác dụng phụ trong các thử nghiệm lâm sàng, đã được quan sát thấy ở bệnh nhi so với người lớn (14,2% transaminase tăng ở trẻ em so với 5,3% ở người lớn).

Dữ liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường cho thấy tỷ lệ phản ứng trên da (đặc biệt là ban đỏ) ở trẻ em có thể cao hơn so với người lớn. Ở 22 bệnh nhân dưới 2 tuổi sử dụng voriconazole trong chương trình sử dụng nhân ái, các phản ứng bất lợi sau (không thể loại trừ mối quan hệ với voriconazole) đã được báo cáo: phản ứng nhạy cảm với ánh sáng (1), rối loạn nhịp tim (1), viêm tụy (1), bilirubin máu tăng (1), men gan tăng (1), phát ban (1) và phù gai thị (1). Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về tình trạng viêm tụy ở trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ 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. Địa chỉ: 13 – 15 Lê Thánh Tông – Hoàn Kiếm – Hà Nội.
Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong các thử nghiệm lâm sàng có 3 trường hợp vô tình dùng quá liều. Tất cả xảy ra ở bệnh nhân nhi, những bệnh nhân này đã nhận được gấp 5 lần so với liều voriconazole đường tĩnh mạch. Một tác dụng không mong muốn duy nhất của chứng sợ ánh sáng kéo dài 10 phút được báo cáo.

Không có thuốc giải độc nào được biết đối với voriconazole.

Voriconazole được thẩm tách máu với độ thanh thải là 121 ml/phút. Dùng đường tĩnh mạch, hydroxypropyl beta cyclodextrin được thẩm tách máu với độ thanh thải là $37,5 \pm 24$ ml/phút. Trong trường hợp quá liều, thẩm tách máu có thể giúp loại bỏ voriconazole và hydroxypropyl beta cyclodextrin khỏi cơ thể.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được lý: thuốc kháng nấm dùng toàn thân, dẫn xuất của triazol, mã ATC: J02AC03

Cơ chế hoạt động

Voriconazole là một thuốc kháng nấm thuộc nhóm triazole. Cơ chế hoạt động chủ yếu của voriconazole là ức chế quá trình khử methyl 14 alpha-lanosterol qua trung gian cytochrome P450 của nấm, một bước cần thiết trong sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Sự tích lũy của 14 alpha-methyl sterol tương ứng với sự mất đi của ergosterol sau đó trong màng tế bào nấm và có thể dẫn đến hoạt động kháng nấm của voriconazole. Voriconazole đã được chứng minh là có chọn lọc đối với enzym cytochrom P-450 của nấm hơn các hệ enzym cytochrom P-450 ở nhiều loài động vật có vú.

Mối quan hệ dược động học / dược lực học

Trong 10 nghiên cứu điều trị, nồng độ trung bình và nồng độ tối đa trong huyết tương của các đối tượng trong các nghiên cứu lần lượt trung bình là 2425 ng/ml (khoảng tứ phân vị từ 1193 đến 4380 ng/ml) và 3742 ng/ml (khoảng tứ phân vị từ 2027 đến 6302ng/ml). Không tìm thấy mối liên quan tích cực giữa nồng độ voriconazole trung bình, tối đa hoặc tối thiểu và tính hiệu quả trong các nghiên cứu điều trị và mối quan hệ này chưa được khám phá trong các nghiên cứu dự phòng.

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

Hiệu quả lâm sàng và tính an toàn

In vitro, voriconazole thể hiện hoạt tính kháng nấm phổ rộng với khả năng kháng nấm đối với các loài *Candida* (bao gồm cả *C. krusei* kháng fluconazole và các chủng *C. glabrata* và *C. albicans* kháng thuốc) và hoạt động kháng nấm đối với tất cả các loài *Aspergillus* đã được thử nghiệm. Ngoài ra, voriconazole cho thấy hoạt động diệt nấm *in vitro* đối với các mầm bệnh nấm mới nổi, bao gồm cả những loài như *Scedoporum* hoặc *Fusarium* những loài đã hạn chế tính nhạy cảm với các thuốc kháng nấm hiện có.

Hiệu quả lâm sàng đã xác định là đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn được chứng minh đối với chủng nấm mốc *Aspergillus* spp. bao gồm *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, chủng *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*, chủng *Scedoporum* spp., bao gồm *S. apiospermum*, *S. prolificans* và chủng *Fusarium* spp..

Các điều trị nhiễm nấm khác (thường có đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn) bao gồm các trường hợp phân lập *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. bao gồm nhiễm nấm *T. beigelii*.

Hoạt tính *in vitro* chống lại các phân lập lâm sàng đã được quan sát 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.

Giá trị ngưỡng

Nên lấy mẫu bệnh phẩm để cấy nấm và làm các xét nghiệm có liên quan khác (huyết thanh học, mô bệnh học) trước khi điều trị để phân lập và xác định các sinh vật gây bệnh. Có thể điều trị trước khi có kết quả cấy và kết quả xét nghiệm khác; tuy nhiên, khi có được các kết quả, thì phải điều chỉnh phương pháp điều trị kháng nấm theo các kết quả đó.

Những loài thường xuyên gây ra nhiễm trùng ở người nhất là *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. Tropicalis*, *C. glabrata* và *C. krusei*, tất cả thường biểu hiện nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) dưới 1 mg/L đối với voriconazole.

Tuy nhiên, hoạt tính của voriconazole *in vitro* chống lại các loài nấm *Candida* không đồng nhất. Cụ thể, đối với *C. glabrata*, nồng độ ức chế tối thiểu của voriconazole đối với các chủng phân lập kháng fluconazole có tỷ lệ cao hơn so với các chủng phân lập nhạy cảm với fluconazole. Do đó, nên cố gắng xác định *Candida* theo mức độ loài. Nếu có sẵn xét nghiệm tính nhạy cảm với thuốc kháng nấm, kết quả nồng độ ức chế tối thiểu MIC có thể được diễn giải bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn giá trị ngưỡng mà được Ủy ban Châu Âu về Thử nghiệm độ nhạy cảm kháng sinh (EUCAST) thiết lập.

Giá trị ngưỡng EUCAST

Các loài nấm <i>Candida</i> và <i>Aspergillus</i>	Giá trị ngưỡng MIC (mg/L)	
	≤S (Nhạy cảm)	>R (Kháng thuốc)
<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	Không đủ bằng chứng
<i>Candida krusei</i>	Không đủ bằng chứng	Không đủ bằng chứng
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	Không đủ bằng chứng	Không đủ bằng chứng
Giá trị ngưỡng không liên quan đến loài đối với <i>Candida</i> ³	Không đủ bằng chứng	Không đủ bằng chứng
<i>Aspergillus fumigatus</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> ⁴	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	Không đủ bằng chứng ⁵	Không đủ bằng chứng ⁵
<i>Aspergillus niger</i>	Không đủ bằng chứng ⁵	Không đủ bằng chứng ⁵
<i>Aspergillus terreus</i>	Không đủ bằng chứng ⁵	Không đủ bằng chứng ⁵
Giá trị ngưỡng không liên quan đến loài ⁶	Không đủ bằng chứng	Không đủ bằng chứng

¹ Các chủng có giá trị MIC trên giá trị ngưỡng Nhạy cảm/Trung bình (S/I) rất hiếm hoặc chưa được báo cáo. Việc xác định và xét nghiệm độ nhạy cảm với thuốc chống nấm trên các chủng phân lập phải được lặp lại và nếu kết quả được xác nhận thì chủng phân lập sẽ 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 có MIC trên ngưỡng kháng thuốc hiện tại thì chúng sẽ được báo cáo là kháng thuốc. Đáp ứng lâm sàng đạt 76% trong các trường hợp nhiễm trùng do các loài được liệt kê dưới đây gây ra khi MIC thấp hơn hoặc bằng ngưỡng dịch tễ học.

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

² Giá trị ngưỡng dịch tễ học (ECOFF) của các loài này nhìn chung cao hơn so với *C. albicans*.

³ Giá trị ngưỡng không liên quan đến loài đã được xác định chủ yếu dựa trên 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 dừng cụ thể.

⁴ Phạm vi không chắc chắn về mặt 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 với điều kiện đảm bảo đủ phơi nhiễm".

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

⁶ Giá trị ngưỡng không liên quan đến loài chưa được xác định.

Kinh nghiệm lâm sàng

Kết quả thành công trong phần này được xác định là đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần.

Nhiễm nấm *Aspergillus* – tính hiệu quả ở những bệnh nhân nhiễm nấm aspergillosis có tiên lượng xấu

Voriconazole có hoạt tính diệt nấm *in vitro* chống lại chủng *Aspergillus* spp. Hiệu quả và lợi ích sống sót của voriconazole so với amphotericin B thông thường trong điều trị chính nhiễm nấm aspergillosis xâm lấn cấp tính đã được chứng minh trong một nghiên cứu mở, ngẫu nhiên, đa trung tâm trên 277 bệnh nhân suy giảm miễn dịch được điều trị trong 12 tuần. Voriconazole được tiêm tĩnh mạch với liều tấn công 6 mg/kg 12 giờ một lần trong 24 giờ đầu sau đó tiêm liều duy trì 4 mg/kg 12 giờ một lần trong ít nhất 7 ngày. Sau đó chuyển sang dạng uống với liều 200 mg 12 giờ một lần. Thời gian điều trị bằng voriconazole đường tiêm tĩnh mạch trung bình là 10 ngày (phạm vi 2-85 ngày). Sau khi tiêm tĩnh mạch voriconazole, thời gian điều trị bằng voriconazole đường uống trung bình là 76 ngày (phạm vi 2-232 ngày).

Thấy đáp ứng toàn bộ như mong đợi (hết hoàn toàn hoặc một phần tất cả các dấu hiệu triệu chứng có thể có, các bất thường trên phim chụp x-quang/ nội soi phế quản lúc ban đầu) ở 53% bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole so với 31% bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh. Tỷ lệ sống sót sau 84 ngày của nhóm điều trị bằng voriconazole cao hơn đáng kể về mặt thống kê so với thuốc so sánh và lợi ích có ý nghĩa thống kê và lâm sàng được chứng minh có lợi cho voriconazole trong cả thời gian tử vong và thời gian dừng do độc tính.

Nghiên cứu này đã xác nhận những phát hiện từ một nghiên cứu được thiết kế triển vọng trước đây, trong đó có kết quả điều trị tích cực ở những đối tượng có yếu tố nguy cơ tiên lượng xấu, bao gồm bệnh ghép chống chủ và đặc biệt là nhiễm trùng não (thường tỷ lệ tử vong gần như 100%).

Các nghiên cứu bao gồm nhiễm *Aspergillus* ở não, xoang, phổi và lan tỏa ở những bệnh nhân ghép tủy và ghép tạng rắn, khối u ác tính về huyết học, ung thư và AIDS.

Nhiễm nấm *Candida* máu ở những bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính.

Hiệu quả của voriconazole so với phác đồ điều trị bằng amphotericin B theo sau là fluconazole trong điều trị chính nhiễm *Candida* máu đã được chứng minh trong một nghiên cứu so sánh mở. Có 370 bệnh nhân không bị giảm bạch cầu trung tính (trên 12 tuổi) được ghi nhận có nhiễm nấm *Candida* máu đã tham gia vào nghiên cứu, trong đó có 248 bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole. 9 bệnh nhân trong nhóm voriconazole và 5 bệnh nhân trong nhóm điều trị bằng amphotericin B theo sau là fluconazole cũng đã được chứng minh nhiễm nấm ở mô sâu về mặt nấm học. Những bệnh nhân bị suy thận được loại khỏi nghiên cứu này. Thời gian điều trị trung bình là 15 ngày ở cả hai nhóm. Trong phân tích chính, đáp ứng thành công được đánh giá bởi Ủy ban giám định dữ liệu (DRC) được làm mù để nghiên cứu sản phẩm thuốc đã xác định là hết /cải thiện tất cả các dấu hiệu lâm sàng và triệu chứng nhiễm nấm khi loại bỏ *Candida* khỏi máu và các vùng mô sâu bị nhiễm bệnh 12 tuần sau khi kết thúc điều trị (EOT). Bệnh nhân không có đánh giá 12 tuần sau khi kết thúc điều trị được tính là thất bại. Trong phân tích này, đáp ứng thành công được thấy ở 41% bệnh nhân ở cả hai nhóm điều trị.

Trong một phân tích thứ cấp, sử dụng các đánh giá của Ủy ban giám định dữ liệu DRC tại thời điểm đánh giá gần nhất (kết thúc điều trị, hoặc 2, 6 hoặc 12 tuần sau khi kết thúc điều trị) voriconazole và phác đồ điều trị amphotericin B theo sau là fluconazole có tỷ lệ đáp ứng thành công lần lượt là 65% và 71%. Đánh giá kết quả thành công của điều tra viên tại mỗi thời điểm này được chỉ ra trong bảng sau.

Thời điểm	Voriconazole (N=248)	Amphotericin B → fluconazole (N=122)
Kết thúc điều trị	178 (72 %)	88 (72 %)
2 tuần sau khi kết thúc	125 (50 %)	62 (51 %)
6 tuần sau khi kết thúc	104 (42 %)	55 (45 %)
12 tuần sau khi kết thúc	104 (42 %)	51 (42 %)

Nhiễm nấm *Candida* kháng thuốc nghiêm trọng

Nghiên cứu bao gồm 55 bệnh nhân bị nhiễm nấm *Candida* toàn thân kháng thuốc nghiêm trọng (bao gồm nhiễm nấm *Candida* máu, nhiễm nấm *Candida* lan tỏa và xâm lấn khác) mà đã điều trị bằng thuốc kháng nấm trước đây, đặc biệt là bằng fluconazole, không hiệu quả. Đáp ứng thành công được thấy ở 24 bệnh nhân (15 đáp ứng hoàn toàn, 9 đáp ứng một phần). Với các loài không phải nấm *albicans* kháng fluconazole, kết quả thành công được thấy ở 3/3 bệnh nhân bị nhiễm nấm *C. krusei* (đáp ứng hoàn toàn) và 6/8 bệnh nhân bị nhiễm nấm *C. glabrata* (5 đáp ứng hoàn toàn, 1 đáp ứng một phần). Dữ liệu hiệu quả lâm sàng được hỗ trợ bởi dữ liệu nhạy cảm hạn chế.

Nhiễm *Scedoporium* và *Fusarium*

Voriconazole đã được chứng minh là có hiệu quả chống lại các mầm bệnh nấm hiếm gặp sau:

Scedoporium spp.: Đáp ứng thành công khi điều trị bằng voriconazole đã được thấy ở 16 bệnh nhân (6 đáp ứng hoàn toàn, 10 đáp ứng một phần) trong số 28 bệnh nhân nhiễm nấm *S. apiospermum* và 2 bệnh nhân (cả hai đáp ứng một phần) trong số 7 bệnh nhân nhiễm *S. proliferans*. Ngoài ra, đáp ứng thành công đã được thấy ở 1 trong 3 bệnh nhân bị nhiễm trùng do nhiều hơn một sinh vật bao gồm *Scedoporium* spp.

Fusarium spp.: 7 bệnh nhân (3 đáp ứng hoàn toàn, 4 đáp ứng một phần) trong số 17 bệnh nhân được điều trị thành công bằng voriconazole. Trong số 7 bệnh nhân này, 3 người bị ở mắt, 1 người bị ở xoang và 3 người bị nhiễm nấm lan tỏa. 4 bệnh nhân bị nhiễm nấm *fusarium* khác bị nhiễm trùng do một vài sinh vật gây ra; 2 trong số họ đã được điều trị thành công.

Phần lớn những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole trong số các trường hợp nhiễm nấm hiếm gặp ở trên đều không dung nạp hoặc kháng thuốc chống nấm trước đây.

Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn - Hiệu quả ở những người nhận trong điều trị ghép tế bào gốc tạo máu mà nhiều khả năng hoặc đã được chứng minh hoặc trước đây không bị nhiễm nấm xâm lấn. Voriconazole được so sánh với itraconazole như biện pháp điều trị dự phòng chính trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mở, có so sánh, đa trung tâm ở những người nhận trong điều trị ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài là thanh thiếu niên và người trưởng thành nhiều khả năng hoặc đã được chứng minh trước đây không bị nhiễm nấm xâm lấn. Thành công được xác định là khả năng tiếp tục nghiên cứu điều trị dự phòng bằng thuốc trong 100 ngày sau khi ghép tế bào gốc tạo máu (không dừng lại trong vòng > 14 ngày) và sống sót mà nhiều khả năng hoặc đã chứng minh không bị nhiễm nấm xâm lấn trong 180 ngày sau khi ghép tế bào gốc tạo máu. Nhóm chủ đích điều trị sửa đổi (MITT) bao gồm 465 người nhận trong điều trị ghép tế bào gốc tạo máu dị thân trong đó 45% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy cấp (AML).

Từ tất cả các bệnh nhân, 58% phụ thuộc vào phác đồ điều trị diệt tủy. Điều trị dự phòng bằng thuốc nghiên cứu đã được bắt đầu ngay sau khi ghép tế bào gốc tạo máu: 224 bệnh nhân dùng voriconazole và 241 bệnh nhân dùng itraconazole. Thời gian điều trị dự phòng thuốc nghiên cứu voriconazole trung bình là 96 ngày và itraconazole là 68 ngày trong nhóm chủ đích điều trị sửa đổi (MITT).

Tỷ lệ thành công và các điểm kết thúc thử phát khác được trình bày trong bảng dưới đây:

Điểm kết thúc nghiên cứu	Voriconazole N=224	Itraconazole N=241	Sự khác biệt về tỷ lệ và khoảng tin cậy 95% (CI)	Trị số - P
Thành công ở ngày 180*	109 (48,7 %)	80 (33,2 %)	16,4 % (7,7 %, 25,1 %) **	0,0002**
Thành công ở ngày 100	121 (54,0 %)	96 (39,8 %)	15,4 % (6,6 %, 24,2 %) **	0,0006**
Hoàn thành điều trị dự phòng thuốc nghiên cứu ít nhất 100 ngày	120 (53,6 %)	94 (39,0 %)	14,6 % (5,6 %, 23,5 %)	0,0015
Sống sót đến ngày 180	184 (82,1 %)	197 (81,7 %)	0,4 % (-6,6 %, 7,4 %)	0,9107
Nhiễm khả năng hoặc đã được chứng minh nhiễm nấm xâm lấn tiến triển đến ngày 180	3 (1,3 %)	5 (2,1 %)	-0,7 % (-3,1 %, 1,6 %)	0,5390
Nhiễm khả năng hoặc đã được chứng minh nhiễm nấm xâm lấn tiến triển đến ngày 100	2 (0,9 %)	4 (1,7 %)	(-2,8 %, 1,3 %)	0,4589
Nhiễm khả năng hoặc đã được chứng minh nhiễm nấm xâm lấn tiến triển trong khi đang dùng thuốc nghiên cứu	0	3 (1,2 %)	-1,2 % (-2,6 %, 0,2 %)	0,0813

* Điểm kết thúc nghiên cứu chính

** Sự khác biệt về tỷ lệ, khoảng tin cậy 95% và trị số - p thu được sau khi điều chỉnh ngẫu nhiên

Tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn bộc phát đến ngày 180 và điểm kết thúc nghiên cứu chính, mà thành công ở ngày 180, ở những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu tủy cấp và phác đồ điều trị diệt tủy tương ứng, được trình bày trong bảng dưới đây:

Bạch cầu tủy cấp

Điểm kết thúc nghiên cứu	Voriconazole (N=98)	Itraconazole (N=109)	Sự khác biệt về tỷ lệ, khoảng tin cậy 95% (CI)
Nhiễm nấm xâm lấn bộc phát – ngày thứ 180	1 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-0,8 % (-4,0 %, 2,4 %) **
Thành công ở ngày thứ 180*	55 (56,1 %)	45 (41,3 %)	14,7 % (1,7 %, 27,7 %) ***

* Điểm kết thúc nghiên cứu chính

** Dùng biên sai 5%, thử nghiệm không kém hơn được chứng minh

*** Sự khác biệt về tỷ lệ, khoảng tin cậy 95% thu được sau khi điều chỉnh ngẫu nhiên

Phác đồ điều trị suy tủy

Điểm kết thúc nghiên cứu	Voriconazole (N=125)	Itraconazole (N=143)	Sự khác biệt về tỷ lệ, khoảng tin cậy 95% (CI)
Nhiễm nấm xâm lấn bộc phát – ngày thứ 180	2 (1,6 %)	3 (2,1 %)	-0,5% (-3,7 %, 2,7 %) **
Thành công ở ngày thứ 180*	70 (56,0 %)	53 (37,1 %)	20,1% (8,5 %, 31,7 %) ***

* Điểm kết thúc nghiên cứu chính

** Dùng biên sai 5%, thử nghiệm không kém hơn được chứng minh

*** Sự khác biệt về tỷ lệ, khoảng tin cậy 95% thu được sau khi điều chỉnh ngẫu nhiên

Điều trị dự phòng thứ phát nhiễm nấm xâm lấn - Hiệu quả ở những người nhận trong điều trị ghép tế bào gốc tạo máu có thể hoặc đã chứng minh bị nhiễm nấm xâm lấn trước đây, voriconazole đã được đánh giá như biện pháp điều trị dự phòng thứ cấp trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, không so sánh, đa trung tâm trên những người nhận trong điều trị ghép tế bào gốc tạo máu tự thân ở người trưởng thành nhiều khả năng hoặc đã được chứng minh trước đây bị nhiễm nấm xâm lấn. Điểm kết thúc chính là tỷ lệ xuất hiện nhiều khả năng hoặc đã được chứng minh nhiễm nấm xâm lấn trong năm đầu tiên sau khi ghép tế bào gốc tạo máu. Nhóm chủ đích điều trị sửa đổi bao gồm 40 bệnh nhân bị nhiễm nấm xâm lấn trước đây, trong đó 31 bệnh nhân nhiễm nấm aspergillus, 5 bệnh nhân nhiễm nấm candida và 4 bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn khác. Thời gian điều trị dự phòng thuốc nghiên cứu trung bình là 95,5 ngày trong nhóm chủ đích điều trị sửa đổi. Nhiều khả năng hoặc đã được chứng minh nhiễm nấm xâm lấn ở 7,5% (3/40) bệnh nhân trong năm đầu tiên sau khi ghép tế bào gốc tạo máu, bao gồm một bệnh nhân nhiễm candida máu, một bệnh nhân nhiễm nấm phổi scedosporiosis (cả hai nhiễm nấm xâm lấn tái phát trước đây) và một bệnh nhân nhiễm nấm zygomycosis. Tỷ lệ sống sót vào ngày thứ 180 là 80,0% (32/40) và sau 1 năm là 70,0% (28/40).

Thời gian điều trị

Trong các thử nghiệm lâm sàng, 705 bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole trong hơn 12 tuần, với 164 bệnh nhân dùng voriconazole trong hơn 6 tháng.

Trẻ em và thanh thiếu niên

53 bệnh nhân từ 2 đến <18 tuổi được điều trị bằng voriconazole trong hai thử nghiệm lâm sàng tiền cứu, ngẫu nhiên, không so sánh, đa trung tâm. 31 bệnh nhân nhiều khả năng hoặc đã được chứng minh hoặc có thể bị nhiễm nấm aspergillosis xâm lấn (IA) đã đăng ký tham gia một nghiên cứu, trong đó 14 bệnh nhân nhiều khả năng hoặc đã được chứng minh nhiễm nấm aspergillosis xâm lấn và được đưa vào trong phân tích hiệu quả chủ đích điều trị sửa đổi.

Nghiên cứu thứ hai có 22 bệnh nhân bị nhiễm nấm candida xâm lấn bao gồm nhiễm nấm candida máu (ICC) và nấm candida thực quản (EC) đang cần hoặc điều trị cứu vãn hoặc điều trị chính đăng ký tham gia, trong đó 17 bệnh nhân được đưa vào phân tích hiệu quả chủ đích điều trị sửa đổi. Đối với những bệnh nhân nhiễm nấm aspergillosis xâm lấn, tổng tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 6 tuần là 64,3% (9/14), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 40% (2/5) ở những bệnh nhân từ 2 đến <12 tuổi và 77,8% (7/9) ở những bệnh nhân từ 12 đến <18 tuổi. Ở những bệnh nhân nhiễm nấm candida máu, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tại thời điểm kết thúc điều trị là 85,7% (6/7) và ở những bệnh nhân nhiễm nấm candida thực quản, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ tại thời điểm kết thúc điều trị là 70% (7/10).

Tổng tỷ lệ đáp ứng (nhiễm nấm candida máu và nấm candida thực quản kết hợp) là 88,9% (8/9) ở những bệnh nhân từ 2 đến <12 tuổi và 62,5% (5/8) ở những bệnh nhân từ 12 đến <18 tuổi.

Nghiên cứu lâm sàng kiểm tra khoảng QTc

Một nghiên cứu chéo, đơn liều, ngẫu nhiên, có đối chứng giả được đánh giá ảnh hưởng đến khoảng QTc của những tình nguyện viên khỏe mạnh đã được thực hiện với ba liều voriconazole và ketoconazole đường uống. Mức tăng tối đa trung bình được điều chỉnh bằng giả được trong QTc so với mức cơ bản sau 800, 1200 và 1600 mg voriconazole lần lượt là 5,1; 4,8 và 8,2 mili giây và 7,0 mili giây đối với ketoconazole 800 mg. Không có đối tượng nào trong bất kỳ nhóm nào có mức tăng QTc $\geq$ 60 mili giây so với ban đầu. Không có đối tượng nào trải qua khoảng thời gian vượt quá ngưỡng có khả năng liên quan đến lâm sàng là 500 mili giây.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Đặc điểm dược động học chung

Dược động học của voriconazole đã được đặc trưng ở những đối tượng khỏe mạnh, những nhóm dân số đặc biệt và những bệnh nhân.

Trong khi dùng đường 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 những bệnh nhân có khối u ác tính của mô bạch huyết hoặc mô tạo máu), các đặc tính dược động học quan sát được là sự hấp thu, tích lũy nhanh chóng và ổn định cũng như được động học phi tuyến tính đã được ghi nhận, phù hợp với những gì được quan sát thấy ở các đối tượng 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 nạp 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 nạp, 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 hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn sau khi uống, với nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được trong vòng 1-2 giờ sau khi dùng. Sinh khả dụng tuyệt đối của voriconazole sau khi uống được ước tính là 96%. Khi dùng nhiều liều voriconazole với các bữa ăn giàu chất béo, C_{max} và AUC_t giảm lần lượt là 34% và 24%. Sự hấp thu voriconazole không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi độ pH của dạ dày.

Phân bố

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định đối với voriconazole được ước tính là 4,6 l/kg, cho thấy sự phân bố rộng rãi vào các mô. Nồng độ protein huyết tương được ước tính là 58%. Các mẫu dịch não tủy từ 8 bệnh nhân trong một chương trình trợ cấp đã cho thấy nồng độ voriconazole có thể phát hiện được trong dịch não tủy của tất cả 8 bệnh nhân.

Chuyển hoá

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy voriconazole được chuyển hóa bởi các isoenzym cytochrome P450 ở gan CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4. Tính biến thiên cao được ghi nhận giữa từng cá nhân đối với dược động học của voriconazole. Các nghiên cứu *in vivo* chỉ ra rằng CYP2C19 có liên quan đáng kể đến sự trao đổi chất của voriconazole. Enzym này thể hiện hiện tượng đa hình gen. Ví dụ, 15-20% dân số châu Á có thể được cho là những người có chuyển hóa kém. Đối với người da trắng và người da đen, tỷ lệ người có chuyển hóa kém là 3-5%. Các nghiên cứu tiến hành trên các đối tượng khỏe mạnh ở người da trắng và người Nhật đã chỉ ra rằng những người có chuyển hoá kém thường có mức phơi nhiễm với voriconazole (AUC_t) cao gấp 4 lần so với những người có chuyển hoá tốt dạng đồng hợp tử. Các đối tượng là người có chuyển hoá tốt dạng dị hợp tử thường có mức phơi nhiễm cao gấp 2 lần so với những người có chuyển hoá tốt dạng đồng hợp tử. Chất chuyển hóa chính của voriconazole là N-oxyd, chiếm 72% trong số các chất chuyển hóa phóng xạ lưu hành trong huyết tương. Chất chuyển hóa này có hoạt tính kháng nấm tối thiểu và không đóng góp vào hiệu quả tổng thể của voriconazole.

Thải trừ

Voriconazole được loại trừ thông qua chuyển hóa gan với ít hơn 2% liều được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Sau khi dùng voriconazole được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, khoảng 80% chất đồng vị phóng xạ được phát hiện trong nước tiểu sau liều tiêm truyền tĩnh mạch nhiều lần và khoảng 83% chất đồng vị phóng xạ được phát hiện trong nước tiểu sau liều khi uống nhiều lần. Phần lớn (> 94%) chất đồng vị phóng xạ được bài tiết trong 96 giờ đầu tiên sau cả hai liều uống và liều tiêm truyền tĩnh mạch.

Thời gian bán hủy của voriconazole phụ thuộc vào liều, và thường vào khoảng 6 giờ đối với liều uống 200 mg. Do dược động học phi tuyến tính, thời gian bán hủy đầu có ích đối với việc dự đoán sự tích tụ hoặc đào thải voriconazole.

Dược động học trong các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

Trong nghiên cứu với nhiều liều uống, C_{max} và AUC_t đối với phụ nữ khỏe mạnh lần lượt là 83% và 113% cao hơn so với nam giới khỏe mạnh (18-45 tuổi). Trong cùng nghiên cứu đó, không có sự khác biệt đáng kể về C_{max} và AUC_t giữa những nam giới cao tuổi khỏe mạnh và nữ giới cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi). Trong chương trình nghiên cứu lâm sàng, không có sự điều chỉnh liều lượng nào được thực hiện dựa trên giới tính. Nồng độ an toàn và nồng độ trong huyết tương ở bệnh nhân nam và nữ tương tự nhau. Do đó, không cần thiết phải điều chỉnh liều lượng theo giới tính.

Người cao tuổi

Trong một nghiên cứu với nhiều liều uống, C_{max} và AUC_t ở người cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) lần lượt là 61% và 86% cao hơn so với nam giới khỏe mạnh (18-45 tuổi). Không có sự khác biệt đáng kể về C_{max} và AUC_t giữa những nữ giới cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) và những nữ giới trẻ khỏe mạnh (18-45 tuổi). Trong các nghiên cứu điều trị, không có sự điều chỉnh liều lượng nào được thực hiện dựa trên cơ sở tuổi tác. Quan sát thấy có mối liên quan giữa nồng độ trong huyết tương và tuổi tác. Nồng độ an toàn của voriconazole ở bệnh nhân trẻ và người cao tuổi tương tự nhau, do đó không cần thiết điều chỉnh liều lượng cho người cao tuổi.

Trẻ em và thanh thiếu niên

Liều đề nghị đối với bệnh nhi và người bệnh vị thành niên được dựa trên phân tích số liệu dược động học của 112 trẻ em suy giảm miễn dịch từ 2 đến dưới 12 tuổi và 26 trẻ vị thành niên suy giảm miễn dịch ở tuổi từ 12 đến dưới 17. Tiêm truyền tĩnh mạch nhiều liều đối với 3, 4, 6, 7 và 8 mg/kg hai lần mỗi ngày và uống nhiều liều (dùng bột cho dung dịch uống) 4 mg/kg, 6 mg/kg và 200 mg 2 lần/ ngày được đánh giá trong 3 nghiên cứu dược động học ở trẻ em. Liều tiêm truyền tĩnh mạch đầu tiên 6 mg/kg hai lần mỗi ngày vào ngày thứ nhất và sau đó là 4 mg/kg tiêm truyền tĩnh mạch ngày 2 lần mỗi ngày, và 300 mg uống 2 lần/ngày được đánh giá trong một nghiên cứu về dược động học vị thành niên. Sự biến động giữa các đối tượng trong số bệnh nhân nhi lớn hơn so bệnh nhân người lớn.

So sánh số liệu về dược động học của nhóm trẻ em và người lớn cho thấy rằng tổng mức phơi nhiễm dự đoán (AUC_t) đối với trẻ em sau liều tiêm truyền tĩnh mạch đầu tiên 9 mg/kg tương đương với người lớn sau liều tiêm truyền tĩnh mạch đầu tiên 6 mg/kg. Tổng phơi nhiễm dự đoán đối với trẻ em sau khi tiêm truyền tĩnh mạch các liều duy trì lần lượt là 4 và 8 mg/kg/ngày hai lần hàng ngày tương đương với tiêm truyền tĩnh mạch ở người lớn với liều 3 và 4 mg/kg/ngày hai lần hàng ngày. Tổng phơi nhiễm dự đoán đối với trẻ em sau khi uống liều duy trì 9 mg/kg/ngày (tối đa 350 mg) hai lần hàng ngày tương đương với liều uống ở người lớn liều 200 mg/ngày hai lần hàng ngày. Liều tiêm truyền tĩnh mạch 8 mg/kg sẽ tạo ra phơi nhiễm voriconazole cao gấp 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

Liều duy trì tĩnh mạch cao hơn ở bệnh nhân nhi so với người lớn phản ánh khả năng đào thải cao hơn ở bệnh nhân nhi vì trẻ em có tỷ suất khối lượng gan với cơ thể lớn hơn. Tuy nhiên, sinh khả dụng đường uống có thể hạn chế đối với bệnh nhân nhi bị giảm hấp thu và có cân nặng thấp hơn so với tuổi của chúng. Trong trường hợp đó, tiêm voriconazole đường tĩnh mạch được khuyến nghị.

Phơi nhiễm với voriconazole ở đa số bệnh nhân vị thành niên cũng tương đương với những người lớn dùng liều tương tự. Tuy nhiên, phơi nhiễm voriconazole thấp hơn đã được ghi nhận ở một số đối tượng vị thành niên ít tuổi có trọng lượng cơ thể thấp so với người lớn. Có khả năng các đối tượng này có thể chuyển hóa voriconazole giống với trẻ em hơn là đối tượng vị thành niên/người lớn. Dựa vào phân tích dược động học dân số, đối tượng vị thành niên từ 12 đến 14 tuổi cân nặng dưới 50 kg nên được dùng liều trẻ em.

Suy thận

Ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thận từ trung bình đến nặng (nồng độ creatinine huyết thanh > 2,5 mg/dl), xảy ra sự tích tụ chất lỏng truyền tĩnh mạch.

Suy gan

Sau khi uống một liều duy nhất (200 mg), AUC_{τ} cao hơn 233% ở những bệnh nhân bị xơ gan trung bình từ nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A và B) so với những người có chức năng gan bình thường. Sự kết hợp protein của voriconazole không bị ảnh hưởng bởi chức năng gan suy giảm. Trong nghiên cứu dùng nhiều liều uống, AUC_{τ} tương tự ở những bệnh nhân bị xơ gan trung bình (Child-Pugh B) với liều duy trì 100 mg hai lần hàng ngày và những người có chức năng gan bình thường với liều 200 mg hai lần hàng ngày. Không có dữ liệu về dược động học đối với bệnh nhân bị xơ gan nặng (Child-Pugh C).

Quy cách đóng gói: Hộp đựng một lọ 200mg.

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

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Sau khi hoàn nguyên:

Từ quan điểm vi sinh, sản phẩm sau khi hoàn nguyên phải được sử dụng ngay. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản khi sử dụng trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng và thông thường không quá 24 giờ ở nhiệt độ 2°C đến 8°C (trong tủ lạnh), trừ khi việc pha chế đã diễn ra trong điều kiện vô trùng được kiểm soát và xác nhận.

Độ ổn định về mặt hóa học và vật lý khi sử dụng đã được chứng minh trong 24 giờ ở nhiệt độ 2°C đến 8°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn Nhà sản xuất

Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

Aspiro Pharma Limited

Sy. No. 321, Biotech Park, Phase-III, Karkapatla Village, Markook Mandal, Siddipet District, Telangana, Ấn-độ.

