



Ky: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VORTIMAL

(Voriconazol 200 mg/ lọ)

- **Để xa tầm tay trẻ em**
- **Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi 1 lọ bột đông khô pha dung dịch tiêm truyền chứa:

Hoạt chất:

Voriconazol 200 mg

Tá dược: Hydroxypropylbetadex, Natri Clorid, Acid hydrocloric 1N.

DẠNG BẢO CHẾ

Dạng bào chế: Bột đông khô pha dung dịch tiêm truyền.

Mô tả: Bột đông khô trắng hoặc gần trắng.

CHỈ ĐỊNH

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

Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.

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

Điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn nghiêm trọng đề kháng với fluconazole (kể cả *C. krusei*).

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

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

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

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cần theo dõi và điều chỉnh các tình trạng rối loạn điện giải như hạ kali huyết, hạ magiê huyết và hạ canxi huyết trước khi bắt đầu và trong suốt quá trình điều trị bằng voriconazol.

Vortimal được khuyến cáo dùng với tốc độ tối đa 3 mg/ kg mỗi giờ trong 1 đến 3 giờ.

Liều dùng:

Người lớn:

Điều trị phải được bắt đầu với liều tấn công chỉ định của Voriconazol tiêm truyền tĩnh mạch hoặc uống để đạt được nồng độ Voriconazol trong huyết tương ngày đầu tiên gần với trạng thái ổn định. Do sinh khả dụng đường uống cao (96%), việc chuyển đổi giữa truyền tĩnh mạch và uống là phù hợp khi có chỉ định lâm sàng.

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

	Tiêm truyền tĩnh mạch	Đường uống	
		Bệnh nhân ≥ 40 kg*	Bệnh nhân < 40 kg*
Liều tấn công (24 giờ đầu tiên)	6 mg/ kg mỗi 12 giờ	400 mg mỗi 12 giờ	200 mg mỗi 12 giờ
Liều duy trì (sau 24 giờ đầu)	4 mg/ kg x 2 lần/ ngày	200 mg x 2 lần/ ngày	100 mg x 2 lần/ ngày

*Áp dụng với bệnh nhân ≥ 15 tuổi

Thời gian điều trị

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

Điều chỉnh liều lượng (ở người lớn)

Nếu bệnh nhân không thể dung nạp được bằng đường tĩnh mạch 4 mg/ kg x 2 lần/ ngày thì có thể giảm liều xuống 3 mg/ kg x 2 lần/ ngày.

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

Nếu bệnh nhân không thể dung nạp điều trị với liều cao hơn, giảm liều khi sử dụng đường uống 50 mg cho mỗi bước giảm liều đến 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 sử dụng để dự phòng, tham khảo bên dưới.

Trẻ em:

Trẻ em từ 2 đến < 12 tuổi và thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thể thấp (12 đến 14 tuổi và < 50 kg): Voriconazol nên được chỉ định về liều lượng đối với nhóm thanh thiếu niên này như đối với trẻ em do sự chuyển hóa Voriconazol ở nhóm đối tượng này giống với trẻ em hơn là người lớn.

Phác đồ điều trị được khuyến nghị như sau:

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

Lưu ý: Dựa trên phân tích dược động học quần thể 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 truyền tĩnh mạch, và chỉ xem xét sử dụng phác đồ uống sau khi có cải thiện lâm sàng đáng kể. Cần lưu ý rằng liều tiêm truyền tĩnh mạch 8 mg /kg sẽ dẫn đến khả năng phơi nhiễm với voriconazol cao hơn khoảng 2 lần so với liều uống 9 mg /kg.

Thanh thiếu niên từ 12 đến 14 tuổi có trọng lượng cơ thể ≥ 50 kg và từ 15 đến 17 tuổi bất kể trọng lượng cơ thể:

Liều Voriconazol giống như người lớn.

Điều chỉnh liều (Trẻ em từ 2 đến < 12 tuổi và thanh thiếu niên từ 12 đến 14 tuổi có trọng lượng cơ thể < 50 kg):

Nếu bệnh nhân đáp ứng điều trị không đáng kể, có thể tăng liều tiêm truyền tĩnh mạch theo từng bước 1 mg/ kg. Nếu bệnh nhân không thể dung nạp liều điều trị, giảm liều tiêm truyền tĩnh mạch từng bước 1 mg/ kg.

Việc sử dụng cho bệnh nhi từ 2 đến <12 tuổi bị suy gan hoặc suy thận chưa được nghiên cứu.

Dự phòng ở người lớn và trẻ em:

Việc dự phòng nên được bắt đầu vào ngày cấy ghép và có thể được sử dụng đến 100 ngày. Điều trị dự phòng phải càng ngắn càng tốt, tùy thuộc vào nguy cơ phát triển nhiễm nấm xâm lấn (IFI) được xác định bởi giảm bạch cầu hoặc suy giảm miễn dịch. Việc điều trị dự phòng

chỉ có thể được tiếp tục trong tối đa 180 ngày sau khi cấy ghép trong trường hợp tiếp tục suy giảm miễn dịch hoặc bị bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (GvHD).

Liều lượng

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

Thời gian điều trị dự phòng

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

Việc sử dụng voriconazol trong điều trị dự phòng kéo dài hơn 180 ngày (6 tháng) cần phải đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

- Các hướng dẫn sau áp dụng cho cả Điều trị và Dự phòng:

Điều chỉnh liều lượng

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

Điều chỉnh liều lượng trong trường hợp đồng chỉ định

Rifabutin hoặc phenytoin có thể được đồng chỉ định với voriconazol nếu tăng liều duy trì voriconazole lên 5 mg /kg tiêm tĩnh mạch hai lần mỗi ngày.

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

Bệnh nhân cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận mức độ trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/ phút) có sự tích lũy Hydroxy propyl beta cyclodextrin. Nên sử dụng voriconazol đường uống cho những bệnh nhân này, trừ khi việc đánh giá lợi ích nguy cơ đối với bệnh nhân chứng minh cho việc sử dụng voriconazol đường tĩnh mạch.

Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân này và nếu xảy ra tăng, nên cân nhắc chuyển sang liệu pháp voriconazol đường uống (xem *Đặc tính dược động học*).

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

Thành phần Hydroxy propyl beta cyclodextrin được thẩm tách máu với độ thanh thải $37,5 \pm 24$ ml/ phút.

Bệnh nhân suy gan

Khuyến cáo nên sử dụng phác đồ liều tấn công tiêu chuẩn nhưng giảm một nửa liều duy trì ở bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A và B) đang dùng voriconazol (xem *Đặc tính dược động học*).

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

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

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

Đối tượng trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của Vortimal ở trẻ em dưới 2 tuổi.

Dữ liệu hiện có sẵn được mô tả trong phần *Tác dụng không mong muốn* và *Đặc tính dược lực học* nhưng hiện chưa có khuyến cáo về mặt liều lượng.

Cách dùng

Cần phải hoàn nguyên và pha loãng bột Vortimal trước khi dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch. Không tiêm nhanh thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với voriconazol hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Sử dụng đồng thời voriconazol với các cơ chất của CYP3A4, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimoizid, quinidin hoặc ivabradin vì nồng độ trong huyết tương của các sản phẩm thuốc này tăng lên có thể dẫn đến kéo dài QTc và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh (xem *Tương tác thuốc*).
- Sử dụng đồng thời voriconazol với rifampicin, carbamazepin, phenobarbital và St John's Wort vì những thuốc này có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương (xem *Tương tác thuốc*).
- Sử dụng đồng thời liều tiêu chuẩn của voriconazol với efavirenz liều 400 mg x 1 lần/ ngày hoặc cao hơn, vì efavirenz làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương ở những người khỏe mạnh ở liều điều trị này. Voriconazol cũng làm tăng đáng kể nồng độ efavirenz trong huyết tương (xem *Tương tác thuốc*, đối với liều thấp xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Sử dụng đồng thời voriconazol với ritonavir liều cao (400 mg trở lên hai lần mỗi ngày) vì ritonavir làm giảm đáng kể nồng độ voriconazol trong huyết tương ở người khỏe mạnh ở liều này (xem *Tương tác thuốc*, đối với liều thấp xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Sử dụng đồng thời voriconazol với ergot alkaloid (ergotamin, dihydroergotamin), là cơ chất của CYP3A4, vì nồng độ trong huyết tương của các sản phẩm thuốc này tăng lên có thể dẫn đến sự nhiễm độc ergot (xem *Tương tác thuốc*).
- Sử dụng đồng thời voriconazol với sirolimus vì voriconazol có thể làm tăng đáng kể nồng độ sirolimus trong huyết tương (xem *Tương tác thuốc*).
- Sử dụng đồng thời voriconazol với naloxegol, cơ chất của CYP3A4, vì nồng độ naloxegol trong huyết tương tăng lên có thể thúc đẩy các triệu chứng cai nghiện opioid (xem *Tương tác thuốc*).
- Sử dụng đồng thời voriconazol với tolvaptan vì các chất ức chế CYP3A4 mạnh như voriconazol làm tăng đáng kể nồng độ tolvaptan trong huyết tương (xem *Tương tác thuốc*).
- Sử dụng đồng thời voriconazol với lurasidon vì mức phơi nhiễm lurasidon tăng đáng kể có khả năng gây ra các phản ứng bất lợi nghiêm trọng (xem *Tương tác thuốc*).
- Sử dụng đồng thời voriconazol với venetoclax khi bắt đầu và trong giai đoạn chuẩn độ liều venetoclax vì voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ venetoclax trong huyết tương và tăng nguy cơ hội chứng ly giải khối u (xem *Tương tác thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá mẫn

Thận trọng khi kê đơn Vortimal cho bệnh nhân quá mẫn với các azol khác.

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị bằng chế phẩm truyền tĩnh mạch không được quá 6 tháng.

Tim mạch

Voriconazol có liên quan đến việc kéo dài khoảng QTc. Đã có một số trường hợp hiếm gặp xảy ra xoắn đỉnh ở những bệnh nhân dùng voriconazol có các yếu tố nguy cơ, chẳng hạn như tiền sử hóa trị liệu độc với tim, bệnh cơ tim, hạ kali máu và các sản phẩm thuốc dùng đồng thời có thể góp phần gây ra bệnh này. Nên thận trọng khi dùng Voriconazol cho những bệnh nhân với tình trạng có khả năng gây rối loạn nhịp tim, chẳng hạn như:

- Kéo dài QTc bẩm sinh hoặc mắc phải.
- Bệnh cơ tim, đặc biệt khi có suy tim.
- Nhịp chậm xoang.
- Hiện có triệu chứng rối loạn nhịp tim.
- Dùng đồng thời với thuốc được biết là có tác dụng kéo dài khoảng QTc. 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 voriconazol. Một nghiên cứu đã được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh để kiểm tra tác động lên khoảng QTc của liều duy nhất voriconazol lên tới 4 lần liều thông thường hàng ngày. Không có đối tượng nào trải qua khoảng thời gian vượt quá ngưỡng có thể liên quan đến lâm sàng là 500 mili giây (xem *Đặc tính dược lực học*).

Các phản ứng liên quan đến truyền dịch

Các phản ứng liên quan đến truyền dịch, chủ yếu là đỏ bừng mặt và buồn nôn, đã được quan sát thấy khi sử dụng công thức voriconazol tiêm truyền tĩnh mạch. Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng, nên cân nhắc việc ngừng điều trị (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Nhiễm độc gan

Trong các thử nghiệm lâm sàng, đã có những trường hợp phản ứng gan nghiêm trọng khi điều trị với voriconazol (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 chủ yếu xảy ra ở những bệnh nhân có tình trạng bệnh lý nền nghiêm trọng (chủ yếu là bệnh ác tính về huyết học). Các phản ứng nhẹ về gan, bao gồm viêm gan và vàng da, đã xảy ra ở những bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ nào khác có thể xác định được. Rối loạn chức năng gan thường có thể hồi phục khi ngừng điều trị (xem *Tác dụng không mong muốn*).

Theo dõi chức năng gan

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

Nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan tăng cao rõ rệt, nên ngừng sử dụng Vortimal, trừ khi chứng minh được lợi ích của việc tiếp tục sử dụng.

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

Phản ứng phụ nghiêm trọng về da liễu

• Độc tính quang học

Ngoài ra, Vortimal có liên quan đến độc tính với ánh sáng bao gồm các phản ứng như tàn nhang, đồi mồi, dày sừng quang hóa, giả porphyria. Có khả năng tăng nguy cơ phản ứng/ độc tính trên da khi sử dụng đồng thời Vortimal các chất nhạy cảm với ánh sáng (ví dụ methotrexat, v.v.).



Khuyến cáo tất cả bệnh nhân, kể cả trẻ em, tránh tiếp xúc với ánh nắng trực tiếp trong thời gian điều trị bằng Vortimal và sử dụng các biện pháp như quần áo bảo hộ và kem chống nắng có chỉ số chống nắng cao (SPF).

• Ung thư biểu mô tế bào vảy của da (SCC)

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

• Phản ứng có hại trên da nghiêm trọng

Các phản ứng có hại nghiêm trọng trên 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 tử vong, đã được báo cáo khi sử dụng của voriconazol. Nếu bệnh nhân phát ban, bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ và ngưng sử dụng Vortimal nếu tổn thương tiến triển.

Tuyến thượng thận

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

Bệnh nhân điều trị lâu dài với voriconazol và corticosteroid (bao gồm cả corticosteroid dạng hít, ví dụ budesonid và corticosteroid dạng xịt) nên được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong quá trình điều trị và khi ngưng sử dụng voriconazol (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). 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 kéo dài

Phơi nhiễm kéo dài (điều trị hoặc dự phòng) trên 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi việc xem xét giữa lợi ích và nguy cơ và do đó bác sĩ nên cân nhắc nhu cầu để hạn chế phơi nhiễm với Vortimal (xem phần *Cách dùng, liều dùng và Đặc tính Dược lực học*).

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 Vortimal kéo dài.

Viêm màng xương không nhiễm trùng với nồng độ florua và phosphatase kiềm tăng cao đã được báo cáo ở bệnh nhân cấy ghép. Nếu bệnh nhân bị đau xương và có kết quả X-quang tương thích với viêm màng xương nên xem xét việc ngưng dùng Vortimal sau khi được tư vấn đa chuyên khoa.

Tác dụng không mong muốn trên nhãn khoa

Đã có báo cáo về các phản ứng có hại cho thị giác kéo dài, bao gồm mờ mắt, viêm dây thần kinh thị giác và phù gai thị (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

Tác dụng không mong muốn trên thận

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

Theo dõi chức năng thận

Bệnh nhân cần được theo dõi sự tiến triển của những bất thường trên chức năng thận bao gồm đánh giá các kết quả xét nghiệm đặc biệt là creatinin huyết thanh.

Theo dõi chức năng tuyến tụy

Bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em, có các yếu tố nguy cơ của viêm tụy cấp (ví dụ như gần đây trị liệu hóa trị, ghép tế bào gốc tạo máu [HSCT]), cần được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị bằng Vortimal. Theo dõi amylase hoặc lipase huyết thanh có thể được xem xét trong tình huống lâm sàng này.

Đối tượng trẻ em

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả ở các bệnh nhân nhi dưới 2 tuổi (xem phần *Tác dụng không mong muốn* và *Đặc tính dược lực học*). Voriconazol được chỉ định cho các bệnh nhân nhi từ 2 tuổi trở lên. Tần suất tăng men gan cao hơn được quan sát thấy ở trẻ em. Chức năng gan nên được theo dõi ở cả trẻ em và người lớn. Sinh khả dụng đường uống có thể bị hạn chế ở bệnh nhân nhi từ 2 đến < 12 tuổi vì bị kém hấp thu và trọng lượng cơ thể rất thấp so với tuổi. Trong trường hợp đó, chỉ định voriconazol đường tĩnh mạch được khuyến dùng.

Các tác dụng không mong muốn về da liễu nghiêm trọng (bao gồm cả SCC)

Tần suất phản ứng độc với ánh sáng cao hơn ở trẻ em. Như một sự tiến hóa đối với SCC đã được báo cáo, các biện pháp nghiêm ngặt để bảo vệ khỏi ánh sáng được đảm bảo ở nhóm bệnh nhân này. Ở trẻ em bị tác dụng không mong muốn do ánh sáng như đỏ mắt hoặc tàn nhang, nên tránh ánh nắng mặt trời và theo dõi da ngay cả sau khi ngừng điều trị.

Dự phòng

Trong trường hợp có các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị (nhiễm độc gan, phản ứng da nghiêm trọng bao gồm độc tính với ánh sáng và SCC, rối loạn thị giác nặng hoặc kéo dài và viêm màng xương), việc ngừng voriconazol và sử dụng các thuốc kháng nấm thay thế phải được xem xét.

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

Theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin được khuyến cáo khi dùng chung phenytoin với voriconazol. Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và phenytoin trừ khi lợi ích cao hơn nguy cơ (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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

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

Glasdegib (cơ chất của CYP3A4)

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

Chất ức chế tyrosine kinase (cơ chất của CYP3A4)

Dùng đồng thời voriconazol với các chất ức chế tyrosine kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4 được cho là sẽ làm tăng nồng độ chất ức chế tyrosine kinase trong huyết tương và tăng nguy cơ xảy ra phản ứng có hại. Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, nên giảm liều chất ức chế tyrosine kinase và theo dõi lâm sàng chặt chẽ (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Rifabutin (chất cảm ứng mạnh CYP450)

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

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

Nên tránh dùng đồng thời voriconazol và ritonavir liều thấp (100 mg x 2 lần/ ngày) trừ khi đánh giá lợi ích/ nguy cơ đối với bệnh nhân chứng minh cho việc sử dụng voriconazol (xem *Chống chỉ định và Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

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

Không khuyến cáo dùng đồng thời voriconazol với everolimus vì voriconazol được cho là 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 trường hợp này (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Methadon (cơ chất của CYP3A4)

Theo dõi thường xuyên các tác dụng không mong muốn và độc tính liên quan đến methadon, bao gồm cả kéo dài QTc, được khuyến cáo khi dùng chung với voriconazol vì nồng độ methadon tăng lên sau khi dùng chung voriconazol. Có thể cần giảm liều methadon (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Opiat tác dụng ngắn (cơ chất của CYP3A4)

Cần xem xét 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 voriconazol. Vì thời gian bán thải của alfentanil được kéo dài gấp 4 lần khi alfentanil được sử dụng chung với voriconazol, và trong một nghiên cứu được công bố độc lập, việc sử dụng đồng thời voriconazol với fentanyl dẫn đến tăng AUC_{0-∞} trung bình của fentanyl, nên theo dõi thường xuyên đối với các phản ứng có hại liên quan đến Opiat (bao gồm cả thời gian theo dõi hô hấp dài hơn) có thể cần thiết.

Opiat tác dụng kéo dài (cơ chất của CYP3A4)

Cần xem xét giảm liều oxycodon và các Opiat khác tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: hydrocodon) khi chỉ định đồng thời với voriconazol. Theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại liên quan đến Opiat là cần thiết (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Fluconazol (chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4)

Dùng đồng thời voriconazol đường uống và fluconazol đường uống làm tăng đáng kể C_{max} và AUC_τ của voriconazol ở những người khỏe mạnh. Liều lượng và/ hoặc tần suất giảm của voriconazol và fluconazol sẽ loại bỏ tác dụng này vẫn chưa được thiết lập. Theo dõi các phản ứng có hại liên quan đến voriconazol được khuyến cáo nếu voriconazol được sử dụng tuần tự sau fluconazol (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Hàm lượng Natri

Mỗi lọ chứa bột đông khô pha dung dịch truyền tĩnh mạch Vortimal chứa 88,7 mg Natri, tương đương với 4,4 % mức tiêu thụ tối đa hàng ngày của WHO là 2 g natri cho một người lớn.

Cyclodextrins

Bột để pha dung dịch tiêm truyền chứa cyclodextrin (2.400 mg cyclodextrin trong mỗi lọ tương đương với 96 mg/ ml sau khi hoàn nguyên trong 25 ml) có thể ảnh hưởng đến các đặc tính (chẳng hạn như độc tính) của hoạt chất và các loại 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 sản phẩm thuốc.

Vì cyclodextrin được bài tiết qua thận, ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận mức độ trung bình đến nặng, sự tích tụ của 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 Vortimal ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản, những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định.

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

Phụ nữ có khả năng sinh sản

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

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Trong một nghiên cứu trên động vật, không có biểu hiện 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

Vortimal có ảnh hưởng trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Vortimal có thể gây ra những thay đổi nhất thời và có thể hồi phục đối với thị lực, bao gồm: mờ, nhận thức thị giác bị thay đổi/ tăng cường và/ hoặc chứng sợ ánh sáng.

Bệnh nhân phải tránh các công việc có thể gây ra nguy hiểm, chẳng hạn như lái xe hoặc vận hành máy móc khi gặp các triệu chứng này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

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

Trừ khi có quy định khác, các nghiên cứu về tương tác thuốc đã được thực hiện ở các đối tượng nam giới trưởng thành khỏe mạnh sử dụng nhiều liều đến trạng thái ổn định với voriconazol đường 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.

Voriconazol nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc được biết là có thể kéo dài khoảng QTc. Voriconazol cũng có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết

	Voriconazol AUC τ ↓ 7%	
Các Ergot alkaloid (bao gồm nhưng không giới hạn ở: ergotamin và dihydroergotamin) [Cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ Ergot alkaloid trong huyết tương và dẫn đến nhiễm độc ergot.	Chống chỉ định (xem phần <i>Chống chỉ định</i>)
Lurasidon [Cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ lurasidon trong huyết tương.	Chống chỉ định (xem phần <i>Chống chỉ định</i>)
Naloxegol [Cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ naloxegol trong huyết tương.	Chống chỉ định (xem phần <i>Chống chỉ định</i>)
Rifabutin [chất cảm ứng CYP450 mạnh] 300 mg QD	Voriconazol C_{max} ↓ 69% Voriconazol AUC τ ↓ 78%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và rifabutin trừ khi lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Liều duy trì của voriconazol có thể tăng lên 5 mg/ kg BID tiêm tĩnh mạch hoặc từ 200 mg đến 350 mg BID đường uống (100 mg đến 200 mg BID đường uống ở bệnh nhân dưới 40 kg). Theo dõi cẩn thận công thức máu toàn phần và các phản ứng có hại với rifabutin (ví dụ, viêm màng bồ đào) được khuyến cáo khi rifabutin được chỉ định đồng với voriconazol.
300 mg QD (đồng chỉ định với voriconazol 350 mg BID) *	So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↓ 4% Voriconazol AUC τ ↓ 32%	
300 mg QD (đồng chỉ định với voriconazol 400 mg BID) *	Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUC τ ↑ 331% So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 104% Voriconazol AUC τ ↑ 87%	
Rifampicin (600 mg QĐ) [chất cảm ứng CYP450 mạnh]	Voriconazol C_{max} ↓ 93% Voriconazol AUC τ ↓ 96%	Chống chỉ định (xem phần <i>Chống chỉ định</i>)
Ritonavir (chất ức chế protease) [Chất cảm ứng CYP450 mạnh; Chất ức chế và cơ chất của CYP3A4] Liều cao (400 mg BID)	Ritonavir C_{max} và AUC τ ↔ Voriconazol C_{max} ↓ 66% Voriconazol AUC τ ↓ 82%	Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazol và ritonavir liều cao (400 mg trở lên từ BID) (xem phần <i>Chống chỉ định</i>). Nên tránh dùng đồng thời voriconazol và ritonavir liều thấp (100 mg BID) trừ khi đánh giá lợi ích/ nguy cơ đối với bệnh nhân chứng minh cho việc sử dụng.
Liều thấp (100 mg BID) *	Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC τ ↓ 13%	

	Voriconazol C_{max} ↓ 24% Voriconazol AUC τ ↓ 39%	dùng voriconazol.
St. John's Wort [Chất cảm ứng CYP450; Chất cảm ứng P-gp] 300 mg TID (dùng chung với voriconazol 400 mg liều duy nhất)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Voriconazole AUC $_{0-\infty}$ ↓ 59%	Chống chỉ định (xem phần <i>Chống chỉ định</i>)
Tolvaptan [Cơ chất của CYP3A]	Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ tolvaptan trong huyết tương.	Chống chỉ định (xem phần <i>Chống chỉ định</i>)
Venetoclax [Cơ chất của CYP3A]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ venetoclax trong huyết tương.	Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazol khi bắt đầu và trong giai đoạn chuẩn độ liều venetoclax (xem phần <i>Chống chỉ định</i>). Cần giảm liều venetoclax theo hướng dẫn trong thông tin kê đơn venetoclax trong thời gian dùng thuốc ổn định hàng ngày; khuyến cáo theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu nhiễm độc.
Fluconazol (200 mg QD) [Chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4]	Voriconazol C_{max} ↑ 57% Voriconazol AUC τ ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUC τ ND	Liều lượng và/ hoặc tần suất giảm của voriconazol và fluconazol sẽ loại bỏ tác dụng này vẫn chưa được thiết lập. Theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến voriconazol được khuyến cáo nếu voriconazol được sử dụng tuần tự sau fluconazol.
Phenytoin [Cơ chất của CYP2C9 và chất cảm ứng CYP450 mạnh] 300 mg QD 300 mg QD (dùng chung với voriconazol 400 mg BID) *	Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole AUC τ ↓ 69% Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUC τ ↑ 81%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazol và phenytoin trừ khi lợi ích cao hơn nguy cơ. Khuyến cáo nên theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin trong huyết tương. Phenytoin có thể được dùng đồng thời với voriconazol nếu tăng liều duy trì của voriconazol lên 5 mg/ kg BID IV hoặc từ 200 mg đến 400 mg BID đường uống (100 mg đến 200 mg BID uống

	So với voriconazol 200 mg BID, Voriconazol C_{max} ↑ 34% Voriconazol AUC τ ↑ 39%	ở bệnh nhân dưới 40 kg) (xem phần <i>Cách dùng, liều dùng</i>).
Letemovir [Chất cảm ứng CYP2C9 và CYP2C19]	Voriconazol C_{max} ↓ 39% Voriconazol AUC ₀₋₁₂ ↓ 44% Voriconazol C_{12} ↓ 51%	Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời voriconazol với letermovir, hãy theo dõi tình trạng mất tác dụng của voriconazol.
Flucloxacillin [Chất cảm ứng CYP450]	Nồng độ voriconazol trong huyết tương giảm đáng kể đã được báo cáo.	Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời voriconazol với flucloxacillin, hãy theo dõi khả năng mất hiệu quả của voriconazol (ví dụ: bằng cách theo dõi thuốc điều trị); có thể cần tăng liều voriconazol.
Glasdegib [Cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ glasdegib trong huyết tương và tăng nguy cơ kéo dài khoảng QTc.	Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời Glasdegib và Voriconazol thì nên theo dõi điện tâm đồ thường xuyên (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>).
Chất ức chế tyrosine kinase (bao gồm nhưng không giới hạn ở: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) [Cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của chất ức chế tyrosine kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4.	Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời chất ức chế tyrosine kinase và voriconazol, khuyến cáo giảm liều chất ức chế tyrosine kinase (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>).
Thuốc chống đông máu Warfarin (30 mg liều duy nhất, phối hợp với 300 mg BID voriconazol) [Cơ chất của CYP2C9]	Thời gian prothrombin tăng tối đa xấp xỉ 2 lần.	Nên theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc các xét nghiệm chống đông phù hợp khác, và nên điều chỉnh liều lượng thuốc chống đông cho phù hợp.
Các coumarin uống khác (ví dụ, phenprocoumon, acenocoumarol) [Cơ chất của CYP2C9 và CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có thể làm tăng nồng độ coumarin trong huyết tương có thể gây tăng thời gian prothrombin.	
Ivacaftor [Cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ ivacaftor trong huyết tương với nguy cơ tăng	Khuyến cáo giảm liều ivacaftor.

	phản ứng có hại.	
Các thuốc Benzodiazepin [Cơ chất của CYP3A4] Midazolam (0,05 mg/kg tiêm tĩnh mạch liều duy nhất) Midazolam (uống liều duy nhất 7,5 mg) Các loại thuốc benzodiazepin khác (bao gồm nhưng không giới hạn ở: triazolam, alprazolam)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Midazolam AUC_{0-∞} ↑ 3,7 lần Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 lần Midazolam AUC_{0-∞} ↑ 10,3 lần Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các loại thuốc benzodiazepin khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 và dẫn đến tác dụng an thần kéo dài.	Nên xem xét việc giảm liều các thuốc benzodiazepin.
Chất ức chế miễn dịch [Cơ chất của CYP3A4] Sirolimus (2 mg liều duy nhất) Everolimus [Cũng là cơ chất của P gp] Ciclosporin (ở những người ghép thận ổn định được điều trị bằng ciclosporin mãn tính) Tacrolimus (0,1 mg/ kg liều duy nhất)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Sirolimus C_{max} ↑ 6,6 lần Sirolimus AUC_{0-∞} ↑ 11 lần Mặc dù chưa được nghiên cứu nhưng voriconazol có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ everolimus trong huyết tương. Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUC ↑ 70% Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_t ↑ 221%	Chống chỉ định dùng đồng thời voriconazol và sirolimus (xem phần <i>Chống chỉ định</i>). Không nên dùng đồng thời voriconazol và everolimus vì voriconazol được cho là sẽ làm tăng đáng kể nồng độ everolimus (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>). Khi bắt đầu dùng voriconazol ở những bệnh nhân đã dùng ciclosporin, nên giảm một nửa liều ciclosporin và theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin. Nồng độ ciclosporin tăng có liên quan đến độc tính trên thận. Khi ngừng sử dụng voriconazol, phải theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin và tăng liều khi cần thiết. Khi bắt đầu dùng voriconazol ở những bệnh nhân đã dùng tacrolimus, nên giảm liều tacrolimus xuống một phần ba 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 voriconazol, phải theo dõi cẩn thận nồng độ tacrolimus và tăng liều khi cần thiết.
Opiat tác dụng kéo dài [Cơ chất của CYP3A4] Oxycodon (10 mg liều duy nhất)	Trong một nghiên cứu được công bố độc lập, Oxycodon C_{max} ↑ 1,7 lần Oxycodon AUC $_{0-\infty}$ ↑ 3,6 lần	Cần xem xét giảm liều lượng oxycodon và các opiat tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: hydrocodon). Có thể cần theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại liên quan đến opiat.
Methadon (32-100 mg QD) [Cơ chất của CYP3A4]	R-methadon (hoạt hóa) C_{max} ↑ 31% R-methadon (hoạt hóa) AUC τ ↑ 47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC τ ↑ 103%	Khuyến cáo theo dõi thường xuyên các tác dụng không mong muốn và độc tính liên quan đến methadon, bao gồm cả kéo dài khoảng QTc. Có thể cần giảm liều methadon.
Thuốc chống viêm không steroid (NSAID) [Cơ chất của CYP2C9] Ibuprofen (400 mg liều duy nhất) Diclofenac (50 mg liều duy nhất)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen AUC $_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac AUC $_{0-\infty}$ ↑ 78%	Nên theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại và độc tính liên quan đến NSAID. Có thể cần giảm liều NSAID.
Omeprazol (40 mg QD) * [Chất ức chế CYP2C19; CYP2C19 và cơ chất của CYP3A4]	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC τ ↑ 280% Voriconazol C_{max} ↑ 15% Voriconazol AUC τ ↑ 41% Các chất ức chế bơm proton khác là cơ chất của CYP2C19 cũng có thể bị ức chế bởi voriconazol và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các sản phẩm thuốc này.	Không khuyến cáo điều chỉnh liều của voriconazol. Khi bắt đầu dùng voriconazol ở những bệnh nhân đã dùng liều omeprazol từ 40 mg trở lên, nên giảm một nửa liều omeprazol.
Thuốc uống tránh thai đường uống* [Cơ chất của CYP3A4; Chất ức chế CYP2C19] Norethisteron / ethinylestradiol (1 mg/ 0,035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC τ ↑ 61% Norethisteron C_{max} ↑ 15% Norethisteron AUC τ ↑ 53% Voriconazol C_{max} ↑ 14% Voriconazol AUC τ ↑ 46%	Nên theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc tránh thai đường uống, ngoài những phản ứng phụ đối với voriconazol.
Opiat tác dụng ngắn [Cơ chất của CYP3A4]	Trong một nghiên cứu độc lập đã	Cần xem xét việc giảm liều alfentanil, fentanyl và các Opiat

Alfentanil (20 µg/ kg liều duy nhất, được chỉ định đồng thời với naloxon) Fentanyl (5 µg/ kg liều duy nhất)	được công bố, Alfentanil AUC _{0-∞} ↑ 6 lần Trong một nghiên cứu độc lập đã được công bố, Fentanyl AUC _{0-∞} ↑ 1,34 lần	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 tình trạng suy hô hấp và các tác dụng không mong muốn khác liên quan đến Opiat.
Statin (ví dụ: lovastatin) [Cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ statin trong huyết tương được chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể dẫn đến tiêu cơ vân.	Cần xem xét giảm liều statin.
Sulfonylureas (bao gồm nhưng không giới hạn: tolbutamid, glipizid, glyburid) [Cơ chất của CYP2C9]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, nhưng voriconazol 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. Cần xem xét việc giảm liều lượng sulfonylurea.
Vinca Alkaloids (bao gồm nhưng không giới hạn: vincristin và vinblastin) [Cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, nhưng voriconazol có khả năng làm tăng nồng độ vinca alkaloid trong huyết tương và dẫn đến độc tính trên thần kinh.	Cần xem xét việc giảm liều lượng vinca alkaloid.
Các chất ức chế HIV Protease khác (bao gồm nhưng không giới hạn ở: saquinavir, amprenavir và nelfinavir) * [Chất ức chế và cơ chất của CYP3A4]	Chưa được nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu <i>invitro</i> cho thấy voriconazol có thể ức chế sự chuyển hóa của chất ức chế protease HIV và sự chuyển hóa của voriconazol cũng có thể bị ức chế bởi chất ức chế protease HIV.	Theo dõi cẩn thận mọi sự cố 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 Nucleosid khác (NNRTI) (ví dụ: delavirdin, nevirapin)* [Chất ức chế và cơ chất của CYP3A4 hoặc chất cảm ứng CYP450]	Chưa được nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu <i>invitro</i> cho thấy sự chuyển hóa của voriconazol có thể bị ức chế bởi NNRTI và voriconazol có thể ức chế sự chuyển hóa của NNRTI. Những phát hiện về tác dụng của efavirenz đối với voriconazol cho thấy rằng sự chuyển hóa của voriconazol có thể được gây ra	Theo dõi cẩn thận mọi sự cố độc tính và / hoặc thiếu hiệu quả của thuốc, và có thể cần điều chỉnh liều.

	bởi một NNRTI.	
Tretinoin [Cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazol có thể làm tăng nồng độ tretinoin và tăng nguy cơ phản ứng có hại (khối u giả trong não, tăng canxi máu).	Khuyến cáo điều chỉnh liều tretinoin trong khi điều trị với voriconazol và sau khi ngừng thuốc.
Cimetidin (400 mg BID) [chất ức chế CYP450 không đặc hiệu và làm tăng pH dạ dày]	Voriconazole C_{max} ↑ 18% Voriconazole AUC τ ↑ 23%	Không điều chỉnh liều
Digoxin (0,25 mg QD) [Cơ chất của P-gp]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC τ ↔	Không điều chỉnh liều
Indinavir (800 mg TID) [Chất ức chế và cơ chất của CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC τ ↔ Voriconazol C_{max} ↔ Voriconazol AUC τ ↔	Không điều chỉnh liều
Kháng sinh macrolid Erythromycin (1 g BID) [Chất ức chế CYP3A4] Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazol C_{max} và AUC τ ↔ Voriconazol C_{max} và AUC τ ↔ Tác dụng của voriconazol trên erythromycin hoặc azithromycin vẫn chưa được biết rõ.	Không điều chỉnh liều
Axit Mycophenolic (1 g liều duy nhất) [Cơ chất của UDP-glucuronyl transferase]	Axit mycophenolic C_{max} ↔ Axit mycophenolic AUC τ ↔	Không điều chỉnh liều
Corticosteroid Prednisolon (60 mg liều duy nhất) [Cơ chất của CYP3A4]	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolone AUC _{0-∞} ↑ 34%	Không điều chỉnh liều Bệnh nhân đang điều trị dài hạn với voriconazol và corticosteroid (bao gồm corticosteroid dạng hít, ví dụ, budesonid và corticosteroid dạng xịt trong mũi) nên được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong khi điều trị và khi ngừng sử dụng voriconazol (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).
Ranitidin (150 mg BID) [tăng pH dạ dày]	Voriconazol C_{max} và AUC τ ↔	Không điều chỉnh liều

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt báo cáo an toàn

Dữ liệu an toàn của voriconazol 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 dai dẳng kéo dài, bệnh nhân không bị giảm bạch cầu trung tính bị nhiễm nấm *Candida* hoặc *Aspergillus* và những người tình nguyện khỏe mạnh.

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

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

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Trong bảng dưới đây, vì phần lớn các nghiên cứu có tính chất mở nên tất cả các tác dụng không mong muốn theo quan hệ nhân quả và các loại tần suất của chúng ở 1.873 người trưởng thành từ các nghiên cứu điều trị tổng hợp (1.603) và dự phòng (270), theo nhóm cơ quan hệ thống, được liệt kê.

Các loại tần suất được biểu thị như: 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 xác định (không thể ước lượng dựa trên 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.

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

Lớp hệ thống 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 $< 1/1.000$)	Tần suất không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng		Viêm xoang	Viêm đại tràng giả mạc		
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)		Ung thư biểu mô tế bào vảy (bao gồm SCC ở da 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,	Bệnh hạch bạch huyết, tăng bạch cầu ái toan	Đông máu rải rác nội mạch	

		thiếu máu			
Rối loạn hệ thống miễn dịch			Mẫn cảm	Phản ứng phản vệ	
Rối loạn nội tiết			Suy tuyến thượng thận, suy giáp	Cường giáp	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Phù ngoại biên	Hạ đường huyết, hạ kali máu, hạ natri máu			
Rối loạn tâm thần		Trầm cảm, ảo giác, lo lắng, mất ngủ, kích động, trạng thái lú lẫn			
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Co giật, ngất, run, tăng trương lực ³ , rối loạn cảm giác, 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 thần kinh	Bệnh não gan, hội chứng Guillain-Barre, rung giật nhãn cầu	
Rối loạn thị giác	Suy giảm thị lực ⁶	Xuất huyết võng mạc	Rối loạn thần kinh thị giác ⁷ , phù gai thị ⁸ , rối loạn thị lực, nhìn đôi, viêm củng mạc, viêm bờ mi	Teo dây thần kinh thị giác, đục giác mạc	
Rối tai và mê cung			Suy giảm thính lực, chóng mặt, ù tai		
Rối loạn tim		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	
Rối loạn mạch máu		Hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch	Viêm tắc tĩnh mạch, viêm bạch huyết		
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Suy hô hấp ⁹	Hội chứng suy hô hấp cấp, phù phổi			
Rối loạn tiêu hóa	Tiêu chảy	Viêm mô, khó	Viêm phúc mạc,		

	nôn mửa, đau bụng, buồn nôn	tiêu, táo bón, viêm ruột	viêm tụy, sung lồi, viêm tá tràng, viêm dạ dày ruột, viêm lồi		
Rối loạn gan mật	Xét nghiệm chức năng gan bất thường	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, nhiễm độc ánh sáng**	Hội chứng Stevens-Johnson ⁸ , ban xuất huyết, mày đay, viêm da dị ứng, phát ban sần, phát ban dát, chàm	Hoại 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*, già porphyrin, ban đỏ đa dạng, bệnh vẩy nến, phát ban do thuốc	Lupus ban đỏ ở da*, tàn nhang*, đổi môi*
Rối loạn cơ xương và mô liên kết		Đau lưng	Viêm khớp; viêm màng ngoài tim*,**		
Rối loạn thận và tiết niệu		Suy thận cấp, đái ra máu	Hoại tử ống thận, protein niệu, viêm thận		
Các rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Sốt	Đau ngực, phù mắt ¹¹ , suy nhược, ớn lạnh	Phản ứng tại chỗ tiêm truyền, giống như bệnh cúm		
Điều tra		Creatinin máu tăng	Urê máu tăng, cholesterol máu tăng		

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

**Danh mục tần suất dựa trên nghiên cứu quan sát sử dụng dữ liệu thực tế từ các nguồn dữ liệu thứ cấp ở Thụy Điển.

¹ Bao gồm giảm bạch cầu có sốt 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 (akathisia) và bệnh Parkinson.

⁶ Xem đoạn "Suy giảm thị lực" trong phần tiếp sau.

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

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

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

¹⁰ Bao gồm tổn thương gan do thuốc, 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 tác dụng không mong muốn

Suy giảm thị lực

Trong các thử nghiệm lâm sàng, suy giảm thị lực (bao gồm mờ mắt, sợ ánh sáng, chứng mù lục (chloropsia), loạn sắc thị, mù màu, chứng xanh tím, rối loạn mắt, nhìn thấy quang sáng, quang gà, ảo hình (oscillopsia), nhìn thấy ánh sáng nhấp nháy (photopsia), chứng ám điểm nhấp nháy (scintillating scotoma), thị lực giảm, độ sáng trực quan, khiếm khuyết trường thị giác, vẩn đục dịch kính (vitreous floaters), và chứng thấy sắc vàng (xanthopsia)) với voriconazol rất phổ biến. Những suy giảm thị lực này là thoáng qua và có thể hồi phục hoàn toàn, với phần lớn sẽ tự khỏi trong vòng 60 phút và không quan sát thấy ảnh hưởng thị giác lâu dài đáng kể về mặt lâm sàng. Đã có bằng chứng có sự suy giảm đối với liều lặp lại của voriconazol. Suy giảm thị lực nói chung là 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 cao hơn trong huyết tương.

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

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về các tác dụng phụ kéo dài trên thị giác (Xem phần “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

Phản ứng ngoài da

Phản ứng ngoài da rất phổ biến ở những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazol trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng những bệnh nhân này mắc các bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng và đang dùng nhiều sản phẩm thuốc đồng thời. Phần lớn phát ban ở mức độ nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân đã phát triển các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCAR), bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) (không phổ biến), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) (hiếm gặp), phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) (hiếm gặp) và hồng ban da dạng (hiếm gặp) khi điều trị bằng Vortimal (Xem phần “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

Nếu bệnh nhân bị phát ban, bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ và ngừng sử dụng Vortimal nếu tổn thương tiến triển. Các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng như tàn nhang, đổi màu và bệnh dày sừng quang hóa đã được báo cáo, đặc biệt là khi điều trị lâu dài (Xem phần “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

Đã có báo cáo về ung thư biểu mô tế bào vảy ở da (bao gồm SCC ở da tại chỗ hoặc bệnh Bowen) ở những bệnh nhân được điều trị bằng Vortimal trong thời gian dài; cơ chế chưa được thiết lập (Xem phần “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

Xét nghiệm chức năng gan

Tỷ lệ tổng thể của sự gia tăng transaminase $> 3 \times \text{ULN}$ (không nhất thiết phải bao gồm tác dụng không mong muốn) trong chương trình lâm sàng voriconazol là 18,0% (319/ 1.768) ở

người lớn và 25,8% (73/ 283) ở các đối tượng trẻ em được dùng voriconazol để điều trị tổng hợp và sử dụng dự phòng. Các bất thường về xét nghiệm chức năng gan có thể liên quan đến nồng độ và/ hoặc liều cao hơn trong huyết tương. Phần lớn các xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc được giải quyết trong quá trình điều trị mà không cần điều chỉnh liều hoặc sau khi điều chỉnh liều, bao gồm cả việc ngừng điều trị.

Voriconazol có liên quan đến các trường hợp nhiễm độc gan nghiêm trọng ở những bệnh nhân có các tình trạng cơ bản nghiêm trọng khác. Điều này bao gồm các trường hợp vàng da, viêm gan và suy gan dẫn đến tử vong (Xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Các phản ứng liên quan đến truyền dịch

Trong khi truyền công thức voriconazol vào tĩnh mạch ở người khỏe mạnh, các phản ứng dạng phản vệ, bao gồm đỏ bừng, sốt, đổ mồ hôi, 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 (Xem phần "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").

Dự phòng

Trong một nghiên cứu nhân mô, so sánh, đa trung tâm, so sánh voriconazol và itraconazol như là biện pháp điều trị dự phòng ban đầu ở người lớn và trẻ vị thành niên dị hợp bẩm sinh do cấy ghép các tế bào gốc tạo máu HSCT mà không có khả năng nhiễm xâm lấn IPI đã được chứng minh hoặc có thể xảy ra trước đó, việc ngừng sử dụng voriconazol vĩnh viễn do các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở 39,3% đối tượng so với 39,6% đối tượng sử dụng itraconazol. Các tác dụng phụ ở gan xuất hiện trong điều trị dẫn đến việc ngừng thuốc nghiên cứu vĩnh viễn ở 50 đối tượng (21,4%) được điều trị bằng voriconazol và cho 18 đối tượng (7,1%) được điều trị bằng itraconazol.

Đối tượng trẻ em

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

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ của các sản phẩm thuốc sau khi được cấp phép là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng giữa lợi ích và rủi ro của sản phẩm thuốc.

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, đã sử dụng liều Voriconazol tiêm tĩnh mạch gấp 5 lần khuyến cáo. Một phản ứng bất lợi duy nhất là chứng sợ ánh sáng kéo dài trong thời gian 10 phút đã được báo cáo.

Không có thuốc giải độc cho Voriconazol.

Voriconazol được thẩm tách máu với độ thanh thải 121 ml/ phút. Thành phần Hydroxy propyl beta cyclodextrin được thẩm tách máu với độ thanh thải là $37,5 \pm 24$ ml/ phút. Khi bị quá liều, thẩm phân tách máu có thể hỗ trợ trong việc loại bỏ Voriconazol và Hydroxy propyl beta cyclodextrin khỏi cơ thể.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng nấm toàn thân.

Dẫn xuất Triazol.

Mã ATC: J02A C03.

Cơ chế tác dụng:

Voriconazol là triazol có tác dụng chống nấm.

Phương thức hoạt động chính của voriconazol là ức chế quá trình khử bằng 14 alpha-lanosterol qua trung gian cytochrom P450 của nấm, một bước thiết yếu trong sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Sự tích lũy của các 14 alpha-methyl sterol tương quan với sự mất ergosterol sau đó trong màng tế bào nấm và có thể là nguyên nhân gây ra hoạt tính kháng nấm của voriconazol.

Voriconazol đã được chứng minh là có tính chọn lọc 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, giá trị trung bình của nồng độ trung bình và tối đa trong huyết tương ở từng đối tượng trong các nghiên cứu là 2425 ng/ml (khoảng tứ phân vị: 1193 - 4380 ng/ml) và 3742 ng/ml (khoảng tứ phân vị: 2027 - 6302 ng/ml), tương ứng. Không tìm thấy mối liên quan tích cực giữa nồng độ voriconazol trong huyết tương trung bình, tối đa hoặc tối thiểu và hiệu quả trong các nghiên cứu trị liệu và mối quan hệ này vẫn chưa được biết rõ trong các nghiên cứu dự phòng.

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

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

In vitro, voriconazol có hoạt tính kháng nấm phổ rộng với khả năng kháng nấm chống lại các loài *Candida* (bao gồm cả *C. krusei* để kháng fluconazol và các chủng đề kháng của *C. glabrata* và *C. albicans*) và hoạt tính kháng nấm chống lại tất cả các loài *Aspergillus* đã được thử nghiệm. Ngoài ra, voriconazol có hoạt tính kháng nấm *in vitro* chống lại các mầm bệnh nấm mới nổi, bao gồm cả những loài như *Scedosporium* hoặc *Fusarium* có tính nhạy cảm hạn chế với các tác nhân chống nấm hiện có.

Hiệu quả lâm sàng được xác định bao gồm đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn, đã được chứng minh đối với *Aspergillus spp.* Bao gồm *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; Nấm *Candida spp.*, bao gồm *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* và *C. Tropicalis*; và số lượng hạn chế của *C. dubliniensis*, *C. incipua*, 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 hoàn toàn) bao gồm các trường hợp riêng biệt như *Alternaria spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces*

capitatus, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. bao gồm *P. marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* và *Trichosporon* spp. bao gồm cả nhiễm trùng *T. beigelii*.

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

Hoạt tính *in vitro* chống lại các loài sau đây đã được biết đến: *Curvularia* spp. và *Sporothrix* spp. Tuy nhiên vẫn chưa rõ ý nghĩa lâm sàng.

Điểm nhạy cảm giới hạn (Breakpoint)

Nên lấy mẫu bệnh phẩm để nuôi cấy nấm và các nghiên cứu trong phòng thí 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. Liệu pháp có thể được tiến hành trước khi biết kết quả của quá trình nuôi cấy và các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm khác. Tuy nhiên, khi có những kết quả này, liệu pháp chống nhiễm trùng nên được điều chỉnh cho phù hợp.

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

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

Điểm nhạy cảm giới hạn (breakpoint) của EUCAST

Các chủng <i>Candida</i> và <i>Aspergillus</i>	Điểm nhạy cảm giới hạn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) (mg/L)	
	≤ S (Dễ nhận thấy)	> 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)	I E
<i>Candida krusei</i>	I E	I E
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,25
<i>Candida guilliermondii</i> ²	I E	I E
Các điểm dừng không liên quan đến loài đối với <i>Candida</i> ³	I E	I E
<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 dừng không liên quan đến loài ⁶	I E	I E

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

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

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

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

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

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

Kinh nghiệm lâm sàng

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

Nhiễm nấm *Aspergillus* - Hiệu quả trên bệnh nhân nhiễm nấm *Aspergillus* có tiên lượng xấu

Voriconazol có hoạt tính chống nấm *in vitro* chống lại *Aspergillus* spp. Hiệu quả và lợi ích sống sót của voriconazol so với amphotericin B thông thường trong điều trị ban đầu của bệnh nhiễm nấm *Aspergillus* 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.

Voriconazol được tiêm tĩnh mạch với liều tấn công 6 mg/ kg mỗi 12 giờ trong 24 giờ đầu tiên, sau đó là liều duy trì 4 mg/ kg mỗi 12 giờ trong ít nhất 7 ngày. Sau đó, điều trị có thể được chuyển sang đường uống với liều 200 mg mỗi 12 giờ. Thời gian trung bình của điều trị bằng Voriconazol IV là 10 ngày (trong khoảng 2-85 ngày). Sau liệu trình Voriconazol IV, thời gian trung bình của điều trị bằng Voriconazol đường uống là 76 ngày (trong khoảng từ 2-232 ngày).

Đáp ứng toàn bộ thành công (giải quyết toàn phần hoặc từng phần tất cả các triệu chứng, dấu hiệu, bất thường trên X quang/ nội soi phế quản hiện tại ở mức cơ bản) được thấy ở 53% bệnh nhân được điều trị bằng voriconazol so với 31% bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh. Tỷ lệ sống sót sau 84 ngày của voriconazol cao hơn, có ý nghĩa thống kê so với đối tượng so sánh và lợi ích lâm sàng có ý nghĩa về mặt thống kê đã biểu hiện ở voriconazol cho cả thời gian tử vong và thời gian ngừng thuốc do độc tính.

Nghiên cứu này xác nhận những phát hiện từ một nghiên cứu trước đó, được thiết kế có tính chất tiền cứu trong đó có kết quả tích cực ở những đối tượng có yếu tố nguy cơ tiên lượng xấu, bao gồm mô ghép chống lại vật chủ, và đặc biệt là viêm não (thường liên quan đến tỷ lệ tử vong gần như 100%).

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

Candida huyết ở bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính

Hiệu quả của voriconazol so với phác đồ amphotericin B, sau đó là fluconazol trong điều trị ban đầu của bệnh nấm *Candida* huyết đã được chứng minh trong một nghiên cứu so sánh mở. Ba trăm bảy mươi bệnh nhân không bị giảm bạch cầu trung tính (trên 12 tuổi) bị nhiễm nấm *Candida* huyết đã được ghi nhận trong nghiên cứu, trong đó 248 bệnh nhân được điều trị bằng voriconazol. Chín đối tượng trong nhóm voriconazol và 5 đối tượng ở nhóm amphotericin B, tiếp theo là nhóm fluconazol cũng bị nhiễm nấm ở mô sâu. Bệnh nhân suy thận bị loại khỏi nghiên cứu này. Thời gian điều trị trung bình là 15 ngày ở cả hai nhóm điều trị. Trong nghiên cứu bước đầu, đáp ứng thành công được đánh giá bởi Hội đồng xem xét dữ liệu (DRC) không biết loại thuốc được nghiên cứu, được xác định là sự giải quyết/ cải thiện tất cả các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của nhiễm trùng bằng cách loại bỏ *Candida* khỏi máu và các vị trí mô sâu bị nhiễm trùng sau 12 tuần sau khi kết thúc điều trị (EOT). Những bệnh nhân không được đánh giá 12 tuần sau EOT được coi là thất bại. Trong nghiên cứu này, phản ứng thành công đã được ghi nhận ở 41% bệnh nhân ở cả hai nhóm điều trị.

Trong một phân tích thứ cấp, sử dụng các đánh giá DRC tại thời điểm đánh giá muộn nhất (EOT, hoặc 2, 6 hoặc 12 tuần sau EOT) voriconazol và phác đồ amphotericin B theo sau là fluconazol có tỷ lệ đáp ứng thành công là 65% và 71%, tương ứng.

Đánh giá của Điều tra viên về kết quả thành công tại mỗi thời điểm này được trình bày trong bảng sau.

<i>Thời điểm</i>	<i>Voriconazol</i> (N = 248)	<i>Amphotericin B</i> → <i>fluconazol</i> (N = 122)
EOT	178 (72%)	88 (72%)
2 tuần sau EOT	125 (50%)	62 (51%)
6 tuần sau EOT	104 (42%)	55 (45%)
12 tuần sau EOT	104 (42%)	51 (42%)

Nhiễm nấm *Candida* dai dẳng nghiêm trọng

Nghiên cứu bao gồm 55 bệnh nhân bị nhiễm nấm *Candida* toàn thân dai dẳng (bao gồm cả nhiễm nấm *Candida* huyết, nhiễm nấm *Candida* lan tỏa và xâm lấn khác) mà việc điều trị bằng thuốc chống nấm trước đó, đặc biệt là với fluconazol, không hiệu quả. Đáp ứng thành công được quan sát trên 24 bệnh nhân (15 hoàn toàn, 9 đáp ứng từng phần). Ở các loài không phải *albicans* kháng fluconazol, kết quả thành công được thấy ở 3/3 trường hợp nhiễm *C. krusei* (đáp ứng hoàn toàn) và 6/8 ca nhiễm nấm *C. glabrata* (5 trường hợp hoàn toàn, 1 trường hợp phản ứng một phần). Dữ liệu về tính nhạy cảm cho thấy hiệu quả lâm sàng vẫn còn hạn chế.

Nhiễm nấm *Scedosporium* và *Fusarium*

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

Scedosporium spp: Đáp ứng thành công với liệu pháp voriconazol được thấy ở 16 trong số 28 bệnh nhân nhiễm *S. apiospermum* (6 đáp ứng hoàn toàn, 10 đáp ứng một phần) và ở 2 trong

số 7 bệnh nhân nhiễm *S. prolificans* (cả hai đều là đáp ứng một phần). Ngoài ra, đáp ứng thành công được thấy ở 1 trong 3 bệnh nhân nhiễm nấm nhiều loại trong đó có cả *Scedosporium spp.*

Fusarium spp.: 7 trong số 17 bệnh nhân đã được điều trị thành công bằng voriconazol (3 đáp ứng hoàn toàn, 4 đáp ứng một phần). Trong số 7 bệnh nhân này, 3 bệnh nhân nhiễm nấm ở mắt, 1 bệnh nhân nhiễm nấm ở xoang mũi và 3 bệnh nhân nhiễm nấm lan tỏa. Bốn bệnh nhân khác nhiễm nấm loài *Fusarium* gây ra bởi nhiều chủng, 2 trong số đó đã có đáp ứng thành công.

Đa số bệnh nhân được điều trị bằng voriconazol đối với các bệnh nhiễm nấm hiếm gặp nêu trên đều không dung nạp hoặc dai dẳng với liệu pháp kháng nấm trước đó.

Dự phòng ban đầu nhiễm nấm xâm lấn - Hiệu quả trên bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại (HSCT) mà không có nhiễm nấm xâm lấn (IFI) đã được chứng minh hoặc có thể xảy ra trước đó

Voriconazol đã được so sánh với itraconazol như là biện pháp dự phòng chính trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, so sánh, đa trung tâm ở người lớn và thanh thiếu niên nhận tế bào gốc tạo máu dị ghép mà không nghi ngờ hoặc chắc chắn bị nhiễm nấm xâm lấn trước đó. Thành công được định nghĩa là có khả năng tiếp tục nghiên cứu điều trị dự phòng bằng thuốc trong 100 ngày sau HSCT (mà không ngừng thuốc > 14 ngày) và sống sót mà không có bằng chứng nghi ngờ hoặc chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn trong 180 ngày sau HSCT. Nhóm chỉ định để điều trị có điều chỉnh (MITT) bao gồm 465 người nhận tế bào gốc tạo máu dị ghép với 45% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML). Trong số tất cả các bệnh nhân, 58% phải tuân theo phác đồ điều trị suy tủy. Dự phòng bằng thuốc nghiên cứu được bắt đầu ngay sau khi HSCT: 224 được điều trị bằng voriconazol và 241 được điều trị bằng itraconazol. Thời gian điều trị dự phòng bằng thuốc nghiên cứu trung bình là 96 ngày đối với voriconazol và 68 ngày đối với itraconazol ở nhóm MITT.

Tỷ lệ thành công và các điểm cuối phụ khác được trình bày trong bảng dưới đây:

Điểm cuối nghiên cứu	Voriconazol N = 224	Itraconazol N = 241	Sự khác biệt về tỷ lệ và khoảng tin cậy 95% (CI)	Giá trị P
Thành công ở ngày thứ 180 *	109 (48,7%)	80 (33,2%)	16,4% (7,7%, 25,1%) **	0,0002 **
Thành công ở ngày thứ 100	121 (54,0%)	96 (39,8%)	15,4% (6,6%, 24,2%) **	0,0006 **
Hoàn thành ít nhất 100 ngày nghiên cứu dự phòng bằng thuốc	120 (53,6%)	94 (39,0%)	14,6% (5,6%, 23,5%)	0,0015
Tồn tại đến ngày 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Phát triển IFI đã được chứng minh hoặc có thể xảy ra cho đến ngày 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Phát triển IFI đã được chứng minh hoặc có thể xảy ra cho đến ngày thứ 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Phát triển IFI đã được chứng	0	3 (1,2%)	-1,2%	0,0813

minh hoặc có thể xảy ra trong khi nghiên cứu thuốc			(-2,6%, 0,2%)	
--	--	--	---------------	--

* Điểm kết thúc chính của nghiên cứu

** Sự khác biệt về tỷ lệ, độ tin cậy 95% (CI) và giá trị p thu được sau khi điều chỉnh cho sự ngẫu nhiên.

Tỷ lệ IFI ở giá trị ngưỡng đến ngày 180 và điểm kết thúc chính của nghiên cứu (thành công ở ngày thứ 180) đối với những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính và tăng sinh tủy tương ứng, được trình bày trong bảng dưới đây:

Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML)

Kết thúc nghiên cứu	Voriconazol (N = 98)	Itraconazol (N = 109)	Sự khác biệt về tỷ lệ và khoảng tin cậy 95% (CI)
Ngưỡng IFI - Ngày 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 chính của nghiên cứu

** Sử dụng biên độ 5%, không có sự kém hơn được xác định.

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

Phác đồ điều trị suy tủy

Kết thúc nghiên cứu	Voriconazol (N = 125)	Itraconazol (N = 143)	Sự khác biệt về tỷ lệ và khoảng tin cậy 95% (CI)
Ngưỡng IFI - Ngày 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 chính của nghiên cứu.

** Sử dụng biên độ 5%, không có sự kém hơn được xác định.

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

Dự phòng thứ cấp nhiễm nấm xâm lấn – Tính hiệu quả ở những người ghép tế bào gốc tạo máu nghi ngờ hoặc chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn trước đó.

Voriconazol đã được nghiên cứu như là biện pháp dự phòng thứ cấp trong một nghiên cứu đa trung tâm, không có thuốc đối chứng, nhãn mở ở người nhận tế bào gốc tạo máu dị ghép trưởng thành nghi ngờ hoặc chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn trước đó. Điểm kết thúc chính là tỷ lệ xuất hiện nhiễm nấm xâm lấn nghi ngờ hoặc chắc chắn trong suốt năm đầu tiên sau khi ghép tế bào gốc tạo máu. Nhóm MITT bao gồm 40 bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn trước đó, bao gồm 31 bệnh nhân nhiễm *aspergillus*, 5 bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* và 4 bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn khác. Thời gian trung bình của nghiên cứu dự phòng bằng thuốc là 95,5 ngày ở nhóm MITT.

Nhiễm nấm xâm lấn (nghi ngờ hoặc chắc chắn) ở 7,5% (3/40) bệnh nhân trong suốt năm đầu tiên sau ghép tế bào gốc tạo máu, bao gồm một bệnh nấm *Candida* huyết, một bệnh nhân nhiễm *Scedosporium* (cả hai đều tái phát từ nhiễm nấm xâm lấn trước đó) và một bệnh nhân nhiễm *Zygomycota*. Tỷ lệ sống sót ở ngày thứ 180 là 80,0% (32/40) và 1 năm là 70,0% (28/40).

Thời gian điều trị

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

Nhi khoa

Năm mươi ba bệnh nhân nhi từ 2 đến < 18 tuổi được điều trị bằng voriconazol trong hai thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, nhãn mờ, không có thuốc đối chứng, tiền cứu. Một nghiên cứu thu nhận 31 bệnh nhân nhiễm *Aspergillus* xâm lấn (IA) có thể, đã được chứng minh hoặc có thể xảy ra, trong đó 14 bệnh nhân đã được chứng minh hoặc có khả năng xảy ra IA và được đưa vào phân tích hiệu quả của MITT. Nghiên cứu thứ hai thu nhận 22 bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* xâm lấn bao gồm cả nấm *Candida* huyết (ICC) và nấm *Candida* thực quản (EC) cần điều trị chính hoặc cứu cánh, trong đó 17 bệnh nhân được đưa vào phân tích hiệu quả MITT. Đối với bệnh nhân nhiễm *Aspergillus* xâm lấn (IA), tỷ lệ đáp ứng ở thời điểm 6 tuần là 64,3% (14/9), tỷ lệ đáp ứng là 40% (2/5) đối với bệnh nhân từ 2 đến <12 tuổi và 77,8% (7/9) đối với bệnh nhân từ 12 đến <18 tuổi. Đối với bệnh nhân ICC, tỷ lệ đáp ứng toàn cầu tại EOT là 85,7% (6/7) và đối với bệnh nhân EC, tỷ lệ đáp ứng tại EOT là 70% (7/10). Tỷ lệ đáp ứng chung (ICC và EC kết hợp) là 88,9% (8/9) cho 2 đến <12 tuổi và 62,5% (5/8) cho 12 đến <18 tuổi.

Các nghiên cứu lâm sàng kiểm tra khoảng QTc

Một nghiên cứu chéo đối chứng, ngẫu nhiên, liều đơn, có đối chứng với giả dược để đánh giá tác động lên khoảng QTc của những người tình nguyện khỏe mạnh đã được thực hiện với ba liều uống voriconazol và ketoconazol. Mức tăng khoảng QTc tối đa trung bình được điều chỉnh bằng giả dược so với ban đầu sau 800, 1200 và 1600 mg voriconazol lần lượt là 5,1; 4,8 và 8,2 mili giây và 7,0 mili giây đối với ketoconazol 800 mg. Không có đối tượng nào trong bất kỳ nhóm nào có mức tăng QTc ≥ 60 mili giây so với ban đầu. Không có đối tượng nào trải qua khoảng thời gian vượt quá ngưỡng có thể liên quan đến lâm sàng là 500 mili giây.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các đặc tính dược động học chung

Dược động học của voriconazol đã được xác định ở những đối tượng khỏe mạnh, trên những đối tượng đặc biệt và bệnh nhân. Trong thời gian sử dụng Voriconazol dạng uống 200 mg hoặc 300 mg x 2 lần/ ngày trong 14 ngày ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm *Aspergillus* (chủ yếu là những bệnh nhân có khối u ác tính ở hệ bạch huyết hoặc mô tạo máu), các đặc tính dược động học quan sát được về sự hấp thu, tích lũy và dược động học phi tuyến tính nhanh chóng và nhất quán là phù hợp với những gì quan sát được ở các đối tượng khỏe mạnh.

Dược động học của voriconazol là không tuyến tính do sự bão hòa chuyển hóa của nó. Sự gia tăng tiếp xúc lớn hơn tỷ lệ được quan sát thấy khi tăng liều. Người ta ước tính rằng, trung bình, tăng liều uống từ 200 mg x 2 lần/ ngày lên 300 mg x 2 lần/ ngày dẫn đến mức phơi nhiễm (AUC τ) tăng gấp 2,5 lần. Liều duy trì đường uống 200 mg (hoặc 100 mg cho bệnh nhân dưới 40 kg) đạt được mức phơi nhiễm voriconazol tương tự như chỉ định IV 3 mg/ kg. Liều duy trì uống 300 mg (hoặc 150 mg cho bệnh nhân dưới 40 kg) đạt được sự phơi nhiễm tương tự như chỉ định IV 4 mg/ kg. Khi áp dụng chế độ liều tấn công đường tĩnh mạch hoặc đường uống được khuyến cáo,

nồng độ thuốc trong huyết tương gần với trạng thái ổn định sẽ đạt được trong vòng 24 giờ đầu tiên dùng thuốc. Nếu không có liều tấn công, sự tích lũy xảy ra khi dùng nhiều liều 2 lần/ ngày với nồng độ voriconazol trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được vào ngày thứ 6 ở phần lớn các đối tượng.

Hấp thu

Voriconazol được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn sau khi uống, với nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được 1-2 giờ sau khi dùng thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối của voriconazol sau khi uống ước tính là 96%. Khi sử dụng đa liều voriconazol được chỉ định cùng với thức ăn nhiều chất béo, C_{max} và AUC τ giảm tương ứng là 34% và 24%. Sự hấp thu của voriconazol không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi của pH dạ dày.

Phân bố

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

Biến đổi sinh học

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

Sự khác biệt dược động học của voriconazol giữa các cá thể là rất lớn.

Các nghiên cứu *in vivo* chỉ ra rằng CYP2C19 tham gia đáng kể vào quá trình chuyển hóa của voriconazol. Enzym này thể hiện tính đa hình di truyền. Ví dụ, 15-20% dân số châu Á có thể là những người chuyển hóa kém. Đối với người da trắng và da đen, tỷ lệ người chuyển hóa kém là 3-5%. Các nghiên cứu được thực hiện ở những đối tượng là người da trắng và Nhật Bản khỏe mạnh đã chỉ ra rằng những người chuyển hóa kém có mức độ phơi nhiễm (AUC τ) voriconazol cao hơn trung bình 4 lần so với các đối tượng có kiểu gen đồng hợp tử. Những người chuyển hóa mạnh có kiểu gen dị hợp tử có mức phơi nhiễm voriconazol trung bình cao hơn 2 lần so với những người chuyển hóa mạnh có kiểu gen đồng hợp tử.

Chất chuyển hóa chính của voriconazol là N-oxit, chiếm 72% các chất chuyển hóa được đánh dấu phóng xạ lưu hành trong huyết tương. Chất chuyển hóa này có hoạt tính kháng nấm rất thấp và không đóng góp vào hiệu quả kháng nấm chung của voriconazol.

Thải trừ

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

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

Thời gian bán thải pha cuối của voriconazol phụ thuộc vào liều lượng và khoảng 6 giờ với liều 200 mg (uống).

Do dược động học không tuyến tính, thời gian bán thải cuối không hữu ích trong việc dự đoán sự tích tụ hoặc thải trừ của voriconazol.

Dược động học ở các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

INH
AR
AM
CH

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

Trong một chương trình lâm sàng, không có điều chỉnh liều lượng được thực hiện trên cơ sở giới tính. Hồ sơ an toàn và nồng độ trong huyết tương được ghi nhận ở bệnh nhân nam và nữ là tương tự nhau. Do đó, không cần điều chỉnh liều lượng dựa trên giới tính.

Người cao tuổi

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

Trong các nghiên cứu điều trị, không có điều chỉnh liều nào được thực hiện dựa trên độ tuổi. Mối quan hệ giữa nồng độ trong huyết tương và tuổi đã được ghi nhận. Độ an toàn của voriconazol ở bệnh nhân trẻ và cao tuổi là tương tự nhau và do đó, không cần điều chỉnh liều lượng cho người cao tuổi (xem Phần “Cách dùng, liều dùng”).

Đối tượng trẻ em

Liều khuyến cáo ở trẻ em thanh thiếu niên dựa trên phân tích dược động học dân số từ các 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. Truyền tĩnh mạch đa liều 3, 4, 6, 7 và 8 mg/ kg hai lần mỗi ngày và đa liều dạng uống (sử dụng bột pha hỗn dịch uống) 4 mg/ kg, 6 mg/ kg và 200 mg x 2 lần/ ngày được đánh giá trong 3 nghiên cứu dược động học ở trẻ em. Liều tấn công chỉ định truyền tĩnh mạch là 6 mg/ kg IV 2 lần/ ngày vào ngày thứ nhất, tiếp theo là 4 mg/ kg liều truyền tĩnh mạch 2 lần/ ngày và 300 mg viên uống 2 lần/ ngày đã được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học ở tuổi vị thành niên. Sự khác biệt giữa các đối tượng được ghi nhận ở bệnh nhân nhi lớn hơn so với người lớn.

So sánh dữ liệu dược động học ở trẻ em và đối tượng người lớn chỉ ra rằng (AUC τ) dự đoán ở trẻ em sau khi dùng liều tấn công truyền tĩnh mạch 9 mg/ kg tương đương với ở người lớn sau khi dùng liều tấn công truyền tĩnh mạch 6 mg/ kg. (AUC τ) dự đoán ở trẻ em sau khi truyền tĩnh mạch liều duy trì 4 và 8 mg/ kg x 2 lần/ ngày tương đương với ở người lớn sau truyền tĩnh mạch liều 3 và 4 mg/ kg 2 lần/ ngày, tương ứng. Tổng (AUC τ) dự đoán ở trẻ em sau khi uống liều duy trì 9 mg/ kg (tối đa là 350 mg) 2 lần/ ngày tương đương với ở người lớn sau uống liều 200 mg 2 lần/ ngày. Liều truyền tĩnh mạch 8 mg/ kg sẽ cung cấp khả năng tiếp xúc với voriconazol cao hơn khoảng 2 lần so với liều uống 9 mg/ kg.

Liều duy trì truyền tĩnh mạch cao hơn ở bệnh nhân nhi so với người lớn phản ánh khả năng thải trừ ở bệnh nhân nhi cao hơn do tỷ lệ khối lượng gan trên khối lượng cơ thể lớn hơn. Tuy nhiên, sinh khả dụng đường uống có thể bị hạn chế ở bệnh nhân nhi kém hấp thu và có cân nặng rất thấp so với độ tuổi. Trong trường hợp đó, khuyến cáo truyền tĩnh mạch voriconazol.

Mức phơi nhiễm Voriconazol ở phần lớn bệnh nhân thanh thiếu niên tương đương với ở người lớn được dùng cùng liều điều trị. Tuy nhiên, nồng độ voriconazol được quan sát thấy ở một số thanh thiếu niên thấp hơn do trọng lượng cơ thể thấp so với người lớn. Có khả năng là những đối tượng này có thể chuyển hóa voriconazol tương tự như ở trẻ em hơn là thanh thiếu niên/ người lớn. Dựa trên phân tích dược động học dân số, thanh thiếu niên từ 12 đến 14 tuổi có cân nặng dưới 50 kg nên dùng liều cho trẻ em (xem Phần “Cách dùng, liều dùng”).

Suy thận

Ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thận mức độ trung bình đến nặng (nồng độ creatinin huyết thanh > 2,5 mg/ dl), xảy ra sự tích tụ của Hydroxy propyl beta cyclodextrine (xem Phần “*Cách dùng, liều dùng*” và “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

Suy gan

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

Trong một nghiên cứu đa liều sử dụng đường uống, AUC τ cũng tương tự ở những đối tượng bị xơ gan trung bình (Child-Pugh B) được dùng liều duy trì 100 mg x 2 lần/ ngày và những người có chức năng gan bình thường được dùng 200 mg x 2 lần/ ngày. Không có dữ liệu dược động học cho bệnh nhân xơ gan nặng (Child-Pugh C) (xem Phần “*Cách dùng, liều dùng*” và “*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*”).

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ 25ml

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản dưới 30°C, giữ thuốc trong bao bì kín để tránh ánh sáng.

HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Về mặt vi sinh vật, thuốc sau khi hoàn nguyên cần được sử dụng ngay lập tức. Nếu không sử dụng ngay, thời gian và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng và thông thường không dài hơn 24 giờ ở nhiệt độ 2°C đến 8°C (trong tủ lạnh), trừ khi việc hoàn nguyên được thực hiện trong điều kiện có kiểm soát và xác nhận vô trùng.

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

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT:

ANFARM HELLAS S.A.

Địa chỉ: 61st km NAT.RD. ATHENS-LAMIA, Schimatari Viotias 32009, Hy Lạp.