

171 / 109

22/8/19
BS2

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23 / 10 / 2019

Voriconazole Tablets MyVorcon

200 mg

Re - Thước bỏ đơn
MyVorcon 200 mg
SDK:
Mỗi viên nén bao phim chứa: Voriconazole 200 mg
Dạng gói: Hộp 1 vỉ x 15 viên
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Số ít SX, NSX, HD: Xem "B. Số.", "Mô.", "Exp." trên bao bì.
Bảo quản ở nơi khô mát, không quá 30°C.
Để xa tầm tay trẻ em.
Được kê lương dẫn sử dụng trước khi dùng.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.
DNNK:

Sản xuất bởi: Mylan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Tal. Sinner, Nashik -
422113, Maharashtra State, Ấn Độ. Xuất xứ: Ấn Độ.

For oral use

15 Tablets

Mylan.com

 Mylan

B.No.:
Mfd.:
Exp.:

Each film-coated tablet contains
Voriconazole Ph.Eur 200 mg.
Store in a cool, dry place.
Do not Store above 30°C.
Dosage: As directed by the
physician.

Not to exceed prescribed dosage.
Keep out of the reach and sight of
children.

Indications, Warnings & Precautions :
Read the package leaflet before use.
This medicine contains Lactose.

Voriconazole Tablets MyVorcon

200 mg

For oral use

15 Tablets

Mylan.com

 Mylan

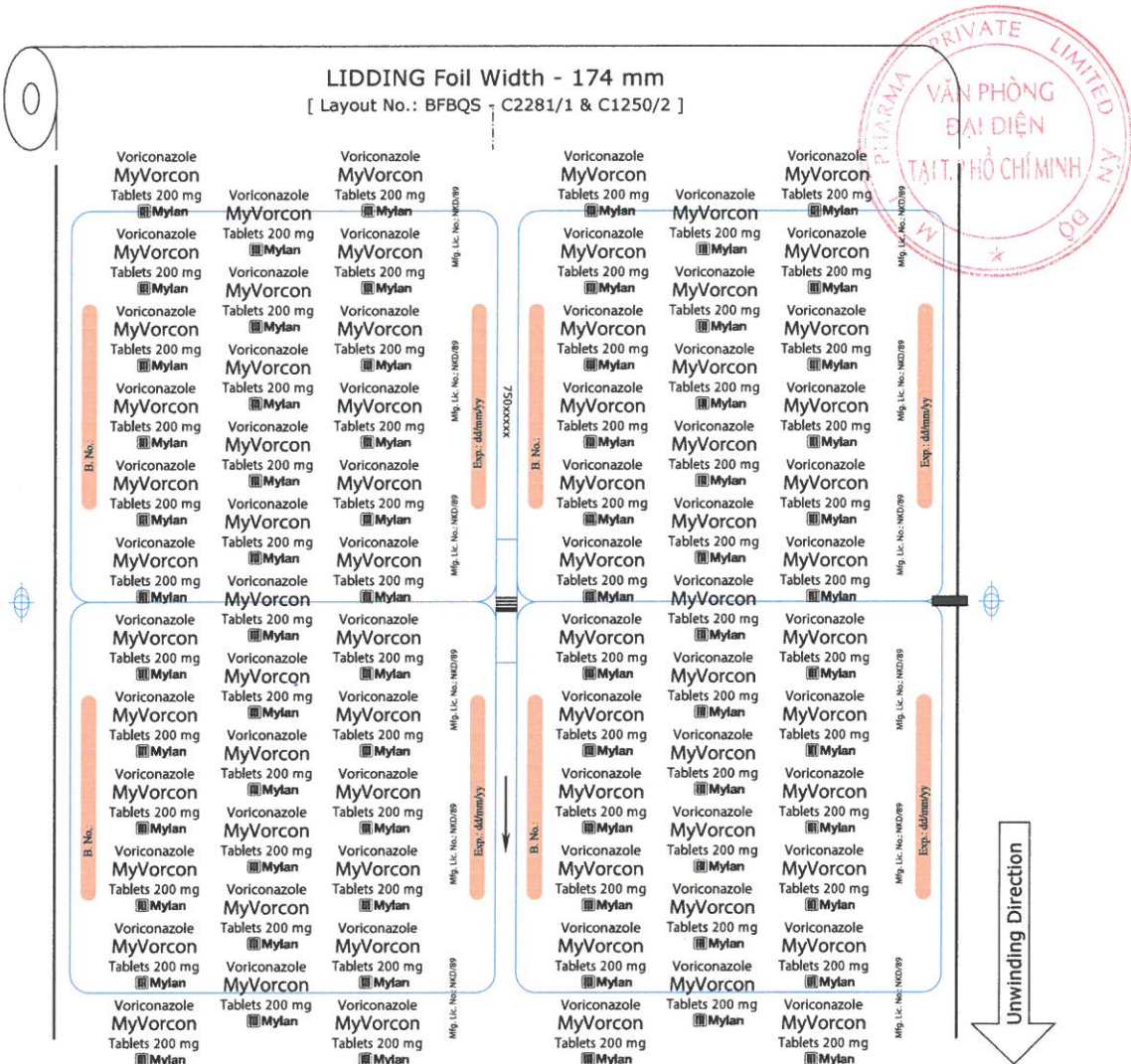
Mfg. Lic. No.: NKD/89

Manufactured by:
Mylan Laboratories Limited
F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Tal. Sinner,
Mylan Nashik - 422 113, Maharashtra State, INDIA

Space for EAN Barcode



NTE



NAS

Rx

MyVorcon 200 mg

(Viên nén bao phim Voriconazole 200 mg)

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim chứa: Voriconazole 200 mg.

Tá dược: Lactose monohydrate, croscarmellose natri, tinh bột tiền gelatin hóa, povidone, magnesi stearate, trắng Opadry II 31K58902.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim.

Viên nén bao phim màu trắng đến màu trắng ngà, hình thuôn dài, hai mặt lõm được khắc “M164” lên một mặt và phẳng mặt còn lại.

CHỈ ĐỊNH

Voriconazole là thuốc kháng nấm phổ rộng thuộc nhóm triazole, được chỉ định ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên trong các trường hợp sau:

- Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn
- Điều trị nhiễm *Candida* huyết ở những bệnh nhân không bị giảm bạch cầu
- Điều trị các trường hợp nhiễm nấm *Candida* xâm lấn nặng đề kháng với fluconazole (bao gồm *C. krusei*)
- Điều trị các trường hợp nhiễm nấm nặng gây ra bởi *Scedosporium* spp. và *Fusarium* spp.

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

Phòng ngừa nhiễm nấm xâm lấn ở những người được dị ghép tế bào gốc tạo máu 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 magnesi huyết và hạ calci huyết trước khi bắt đầu và trong suốt quá trình điều trị bằng voriconazole.

Liều dùng

Người lớn:

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

Thông tin chi tiết về liều khuyến cáo được đưa ra trong bảng sau:

	Truyền tĩnh mạch	Đường uống (viên nén và hỗn dịch)	
		Bệnh nhân từ 40 kg trở lên*	Bệnh nhân dưới 40 kg*
Liều tấn công (24 giờ đầu)	6 mg/kg mỗi 12 giờ	400 mg (10 ml) mỗi 12 giờ	200 mg (5ml) mỗi 12 giờ
Liều duy trì (Sau 24 giờ đầu)	4 mg/kg 2 lần mỗi ngày	200 mg (5 ml) 2 lần/ngày	100 mg (2,5 ml) 2 lần/ngày



Handwritten signature in blue ink.

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

Thời gian điều trị

Thời gian gian nên ngắn nhất có thể tùy theo đáp ứng trên lâm sàng và nấm học. Phơi nhiễm với voriconazole trong thời gian dài hơn 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi phải được đánh giá cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ.

Điều chỉnh liều (ở người lớn)

Nếu bệnh nhân không thể dung nạp được liều truyền tĩnh mạch 4 mg/kg 2 lần mỗi ngày, giảm liều xuống 3 mg/kg 2 lần/ngày.

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

Nếu bệnh nhân không thể dung nạp với liều điều trị cao hơn, giảm liều duy trì khi sử dụng đường uống khoảng 50 mg cho mỗi bước giảm liều đến liều 200 mg 2 lần/ngày (hoặc 100 mg 2 lần/ngày đối với những bệnh nhân dưới 40 kg).

Trong trường hợp dùng để dự phòng, liều khuyến cáo như sau:

Trẻ em (2 đến < 12 tuổi) và thiếu niên nhỏ tuổi và nhẹ cân (12 đến 14 tuổi và < 50 kg)

Đối với thiếu niên nhỏ tuổi, nên kê liều giống như liều của trẻ em do sự chuyển hóa của thiếu niên nhỏ tuổi gần giống với trẻ em hơn so với người trưởng thành.

Liều khuyến cáo như sau:

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

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

Khuyến cáo bắt đầu điều trị với phác đồ truyền tĩnh mạch, và chỉ xem xét sử dụng phác đồ uống sau khi có những cải thiện đáng kể trên lâm sàng. Cần chú ý là một liều 8 mg/kg tiêm tĩnh mạch sẽ cho phơi nhiễm với voriconazole cao gấp 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

Những khuyến cáo về liều uống cho trẻ em được dựa trên những nghiên cứu mà trong đó voriconazole được sử dụng ở dạng bột pha hỗn dịch. Tương đương sinh học giữa bột pha hỗn dịch và viên nén chưa được nghiên cứu ở trẻ em. Xem xét thời gian vận chuyển dạ dày-ruột giới hạn ở bệnh nhân nhi, sự hấp thu viên nén ở bệnh nhân nhi có thể khác biệt so với bệnh nhân trưởng thành. Do đó khuyến cáo sử dụng hỗn dịch uống cho trẻ em từ 2 đến <12 tuổi.

Thiếu niên ở độ tuổi còn lại (12 đến 14 tuổi và cân nặng ≥ 50 kg, 15 đến 17 tuổi bất kể trọng lượng cơ thể): Liều voriconazole giống như người lớn.

Điều chỉnh liều (trẻ em [2 đến <12 tuổi] và thiếu niên nhỏ tuổi và nhẹ cân [12 đến 14 tuổi và < 50 kg])

Nếu bệnh nhân thiếu đáp ứng đối với điều trị, có thể tăng liều lên từng nấc, mỗi nấc khoảng 1 mg/kg (hoặc khoảng 50 mg mỗi nấc nếu liều uống tối đa là 350 mg được sử dụng khi bắt đầu điều trị). Nếu bệnh nhân không dung nạp được, giảm liều khoảng 1 mg/kg cho mỗi nấc (hoặc khoảng 50 mg mỗi nấc nếu liều uống tối đa là 350 mg được sử dụng khi bắt đầu điều trị).

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

Dự phòng ở người lớn và trẻ em

Handwritten signature: VRAZ

Việc dự phòng nên được bắt đầu vào ngày cấy ghép và có thể sử dụng đến 100 ngày. Việc dự phòng nên ngắn nhất có thể tùy theo nguy cơ phát triển nhiễm nấm xâm lấn (IFI) được xác định bởi giảm bạch cầu hoặc suy giảm miễn dịch. Chỉ có thể tiếp tục đến 180 ngày sau khi cấy ghép nếu suy giảm miễn dịch tiếp diễn hoặc bị bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (GvHD).

Liều dùng

Liều khuyến cáo để dự phòng giống như liều điều trị tương ứng cho từng nhóm tuổi.

Thời gian dự phòng

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

Việc sử dụng voriconazole để dự phòng hơn 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi phải được đánh giá nguy cơ-lợi ích một cách cẩn thận.

Những hướng dẫn sau đây được áp dụng cho cả điều trị và phòng ngừa

Điều chỉnh liều:

Đối với việc sử dụng để phòng ngừa, không khuyến cáo điều chỉnh liều trong trường hợp thiếu đáp ứng hoặc có các biến cố bất lợi do điều trị. Trong trường hợp gặp phải biến cố bất lợi do điều trị, ngưng sử dụng voriconazole và phải cân nhắc việc sử dụng các thuốc kháng nấm thay thế khác.

Điều chỉnh liều trong trường hợp sử dụng đồng thời với các thuốc khác

Phenytoin có thể sử dụng đồng thời với voriconazole nếu liều duy trì voriconazole tăng từ 200 mg đến 400 mg sử dụng đường uống (uống 100 mg đến 200 mg, 2 lần mỗi ngày ở những bệnh nhân dưới 40 kg).

Nên tránh việc sử dụng phối hợp voriconazole với rifabutin. Tuy nhiên, nếu việc sử dụng phối hợp là hoàn toàn cần thiết, có thể tăng liều duy trì của voriconazole từ uống 200 mg lên 350 mg, 2 lần mỗi ngày (uống 100 mg đến 200 mg, 2 lần mỗi ngày ở những bệnh nhân dưới 40 kg).

Có thể sử dụng đồng thời efavirenz với voriconazole nếu liều duy trì của voriconazole được tăng lên đến 400 mg mỗi 12 giờ và liều efavirenz giảm xuống khoảng 50%, ví dụ như 300 mg một lần mỗi ngày. Khi ngừng điều trị bằng voriconazole, nên trở lại với liều khởi đầu của efavirenz.

Có thể sử dụng phenytoin đồng thời với voriconazole nếu liều duy trì của voriconazole tăng lên đến 5 mg/kg truyền tĩnh mạch 2 lần mỗi ngày.

Bệnh nhân lớn tuổi

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân lớn tuổi

Bệnh nhân suy thận

Viên nén bao phim & bột pha hỗn dịch uống:

Dược động học đường uống của voriconazole không bị ảnh hưởng bởi suy thận. Do đó, không cần điều chỉnh liều uống ở những bệnh nhân suy thận nhẹ đến suy thận nặng.

Voriconazole có thể loại ra khỏi máu bằng cách thẩm phân máu với độ thanh thải là 121 ml/phút. Chu kỳ thẩm phân 4 giờ không loại được lượng voriconazole đủ để cần phải điều chỉnh liều.

Bệnh nhân suy gan

Khuyến cáo sử dụng phác đồ liều tấn công như bình thường nhưng liều duy trì giảm xuống một nửa đối với những bệnh nhân xơ gan nhẹ đến trung bình (Child-Pugh A và B) cần sử dụng voriconazole.

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

N/AE

Dữ liệu về tính an toàn của voriconazole ở những bệnh nhân có các xét nghiệm chức năng gan bất thường (aspartate transaminase [AST], alanine transaminase [ALT], alkaline phosphatase [ALP], hoặc bilirubin toàn phần >5 lần giới hạn bình thường trên) còn hạn chế.

Voriconazole có liên quan đến sự gia tăng kết quả xét nghiệm chức năng gan và các dấu hiệu lâm sàng của tổn thương gan, như vàng da và chỉ được sử dụng ở những bệnh nhân suy gan nặng nếu lợi ích đem lại vượt quá nguy cơ có thể xảy ra. Những bệnh nhân bị suy gan nặng phải được theo dõi cẩn thận độc tính của thuốc.

Bệnh nhân nhi

Tính an toàn và hiệu quả của voriconazole trên trẻ em dưới 2 tuổi chưa được thiết lập. Các dữ liệu có sẵn không hỗ trợ cho việc định liều khuyến cáo cho những đối tượng này.

Cách sử dụng

Nên uống viên nén bao phim voriconazole cách xa bữa ăn ít nhất 1 giờ.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ các thành phần khác của thuốc.

Sử dụng đồng thời với CYP3A4, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide hoặc quinidine do việc tăng nồng độ của các thuốc này trong huyết tương có thể dẫn đến kéo dài khoảng QTc và các trường hợp bị xoắn đỉnh tuy hiếm.

Sử dụng đồng thời với rifampicin, carbamazepine và phenobarbital do các thuốc này hầu như làm giảm nồng độ voriconazole trong huyết tương một cách đáng kể.

Sử dụng đồng thời liều bình thường của voriconazole với efavirenz liều 400 mg 1 lần mỗi ngày hoặc liều cao hơn bị chống chỉ định, do efavirenz làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương ở những đối tượng khỏe mạnh tại các liều này. Voriconazole cũng làm gia tăng đáng kể nồng độ efavirenz trong huyết tương.

Sử dụng đồng thời với ritonavir liều cao (400 mg và liều cao hơn 2 lần mỗi ngày) do ritonavir làm giảm đáng kể nồng độ của voriconazole trong huyết tương ở những đối tượng khỏe mạnh tại liều này.

Sử dụng đồng thời alkaloid nấm cựa gà (ergotamine, dihydroergotamine), là các cơ chất của CYP3A4, do sự gia tăng nồng độ của các thuốc này trong huyết tương có thể dẫn đến ngộ độc nấm cựa gà.

Sử dụng đồng thời với sirolimus do voriconazole hầu như làm tăng nồng độ của sirolimus trong huyết tương một cách đáng kể.

Sử dụng đồng thời với St. John's Wort.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Quá mẫn

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

Tim mạch

Voriconazole có liên quan đến kéo dài khoảng QTc. Có những trường hợp hiếm bị xoắn đỉnh (torsades de pointes) ở những bệnh nhân sử dụng voriconazole có các yếu tố nguy cơ, như tiền sử hóa trị gây độc cho tim, bệnh cơ tim, hạ kali huyết và các thuốc sử dụng đồng thời khác. Voriconazole nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có khả năng có các điều kiện thúc đẩy loạn nhịp, như:

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

- Loạn nhịp có triệu chứng có sẵn.

- Thuốc sử dụng đồng thời đã biết gây kéo dài khoảng QTc. Các rối loạn điện giải như hạ kali huyết, hạ magesi huyết và hạ calci huyết nên được theo dõi và điều chỉnh, nếu cần thiết, trước khi bắt đầu và trong suốt quá trình điều trị bằng voriconazole. Một nghiên cứu được thực hiện ở những người tình nguyện khỏe mạnh đã nghiên cứu ảnh hưởng của voriconazole trên khoảng QTc với các liều đơn gấp đến 4 lần liều sử dụng hằng ngày. Không có đối tượng nào gặp phải tình trạng khoảng QTc kéo dài quá ngưỡng cho phép trên lâm sàng là 500 msec.

Độc trên gan

Trong các nghiên cứu lâm sàng, trong quá trình điều trị bằng voriconazole đã có các trường hợp có phản ứng gan trầm trọng tuy ít gặp (bao gồm viêm gan biểu hiện trên lâm sàng, viêm gan ứ mật, viêm gan tối cấp, kể cả tử vong). Các trường hợp phản ứng gan được ghi nhận xuất hiện ở những bệnh nhân có các bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng (chủ yếu là bệnh máu ác tính). Các phản ứng gan thoáng qua, kể cả viêm gan và vàng da, xuất hiện ở những bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ xác định khác. Rối loạn chức năng gan luôn luôn có thể được phục hồi bằng cách ngừng điều trị.

Theo dõi chức năng gan

Những bệnh nhân nhận voriconazole phải được theo dõi cẩn thận độc tính trên gan. Các xử trí lâm sàng bao gồm các xét nghiệm chức năng gan (đặc biệt là AST và ALT) khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole và ít nhất 1 lần mỗi tuần trong tháng điều trị đầu tiên. Thời gian điều trị nên ngắn nhất có thể, tuy nhiên, nếu tiếp tục điều trị dựa trên đánh giá nguy cơ-lợi ích, tần suất theo dõi có thể giảm xuống hàng tháng nếu không có thay đổi kết quả xét nghiệm chức năng gan.

Nếu kết quả xét nghiệm chức năng gan tăng đáng kể, nên ngừng voriconazole, ngoại trừ trường hợp đánh giá nguy cơ trên bệnh nhân cho phép tiếp tục sử dụng.

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

Phản ứng bất lợi đối với thị giác

Đã có những báo cáo về phản ứng bất lợi đối với thị giác bao gồm nhìn mờ, viêm dây thần kinh thị giác và phù gai thị.

Phản ứng bất lợi trên thận

Suy thận cấp đã được báo cáo ở những bệnh nhân bệnh nặng đang được điều trị bằng voriconazole. Những bệnh nhân đang được điều trị bằng voriconazole hầu như được điều trị đồng thời với các thuốc gây độc trên thận và có các điều kiện khác có thể dẫn đến làm giảm chức năng thận.

Theo dõi chức năng thận

Bệnh nhân nên được theo dõi sự phát triển của các chức năng thận bất thường, bao gồm gia tăng kết quả xét nghiệm, đặc biệt là creatinin huyết thanh.

Theo dõi chức năng tụy

Những bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em, có các yếu tố nguy cơ đối với viêm tụy cấp tính (như hóa trị gần đây, ghép tế bào gốc tạo máu [HSCT]), nên được theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị bằng voriconazole. Cần nhắc theo dõi amylase hoặc lipase huyết thanh trong trường hợp này.

Các phản ứng bất lợi trên da

Những bệnh nhân có các phản ứng da bong vảy phát triển tuy hiếm, như hội chứng Stevens-Johnson, trong quá trình điều trị bằng voriconazole. Nếu một bệnh nhân bị phát ban, người đó cần được theo dõi chặt chẽ và ngừng voriconazole nếu sang thương tiến triển.

Hơn nữa, voriconazole có liên quan đến quang độc tính và bệnh lý bóng nước. Khuyến cáo tất cả các bệnh nhân, kể cả trẻ em, tránh phơi nhiễm với ánh nắng trực tiếp trong quá trình điều trị bằng

MA2

voriconazole và sử dụng các biện pháp bảo vệ như quần áo chống nắng và kem chống nắng có chỉ số SPF cao.

Điều trị trong thời gian dài

Phơi nhiễm trong thời gian dài (điều trị hoặc dự phòng) hơn 180 ngày (6 tháng) đòi hỏi đánh giá cẩn thận lợi ích – nguy cơ và do đó, bác sĩ nên xem xét nhu cầu giới hạn thời gian tiếp xúc với voriconazole. Các tác dụng bất lợi trầm trọng sau đã được báo cáo khi điều trị bằng voriconazole trong thời gian dài:

Ung thư tế bào vảy của da (SCC) đã được báo cáo ở những bệnh nhân, một vài người đã báo cáo có các phản ứng quang độc tính. Nếu xuất hiện các phản ứng quang độc tính, cần được hội chẩn đa chuyên khoa và bệnh nhân nên được giới thiệu đến bác sĩ da liễu. Nên cân nhắc việc ngừng voriconazole và sử dụng các thuốc kháng nấm thay thế. Các đánh giá về da liễu nên được thực hiện một cách hệ thống và đều đặn, bất cứ khi nào voriconazole được tiếp tục sử dụng bất kể có các sang thương do quang độc tính hay không, nhằm cho phép phát hiện sớm và kiểm soát các sang thương tiền ác tính. Nên ngừng voriconazole nếu các sang thương tiền ác tính trên da hoặc ung thư tế bào vảy được xác định.

Viêm màng xương không nhiễm khuẩn với sự gia tăng flouride và nồng độ phosphatase kiềm đã được báo cáo ở những bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu. Nếu một bệnh nhân bị đau xương và kết quả chụp X quang phù hợp với viêm màng xương, nên cân nhắc ngừng voriconazole sau khi hội chẩn.

Bệnh nhân nhi

Tính an toàn và hiệu quả của các bệnh nhân nhi dưới 2 tuổi chưa được thiết lập. Voriconazole được chỉ định cho những bệnh nhân nhi từ 2 tuổi trở lên. Cần theo dõi chức năng gan ở cả người lớn và trẻ em. Sinh khả dụng đường uống có thể giới hạn ở những bệnh nhân nhi tuổi từ 2 đến < 12 tuổi kém hấp thu và có thể trọng rất thấp so với độ tuổi. Trong trường hợp đó, tiêm tĩnh mạch voriconazole được khuyến cáo.

Tần suất của phản ứng quang độc tính cao hơn ở bệnh nhân nhi. Một sự tiến triển đến ung thư tế bào vảy đã được báo cáo, cần tuân thủ chặt chẽ các biện pháp bảo vệ khỏi ánh nắng ở các đối tượng này. Ở những trẻ em bị lão hóa do tiếp xúc với ánh nắng như nốt ruồi hoặc tàn nhang, khuyến cáo tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời và theo dõi các dấu hiệu trên da ngay cả sau khi ngừng điều trị.

Phòng ngừa

Trong trường hợp gặp các tác dụng không mong muốn do điều trị (độc tính trên gan, phản ứng da trầm trọng bao gồm quang độc tính và ung thư tế bào vảy, rối loạn thị giác, viêm màng xương nghiêm trọng và kéo dài), nên cân nhắc ngừng điều trị bằng voriconazole và sử dụng các thuốc kháng nấm thay thế.

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

Khuyến cáo theo dõi cẩn thận nồng độ của phenytoin khi phenytoin được sử dụng đồng thời với voriconazole. Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và phenytoin trừ phi lợi ích vượt qua nguy cơ.

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

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

Rifabutin (chất cảm ứng mạnh CYP450)

Khuyến cáo theo dõi cẩn thận đếm máu toàn phần và các phản ứng có hại của rifabutin (như viêm màng bồ đào) khi rifabutin được sử dụng đồng thời với voriconazole. Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và rifabutin trừ phi lợi ích vượt qua nguy cơ.

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

Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và ritonavir liều thấp (100 mg 2 lần/ngày) trừ phi đánh giá lợi ích/nguy cơ ủng hộ việc tiếp tục sử dụng voriconazole.

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

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời voriconazole với everolimus do voriconazole được dự đoán là làm tăng đáng kể nồng độ của everolimus. Hiện chưa có đủ dữ liệu để cho phép khuyến cáo liều thích hợp trong trường hợp này.

Methadone (cơ chất CYP3A4)

Khuyến cáo thường xuyên theo dõi các phản ứng bất lợi và độc tính do methadone, bao gồm kéo dài khoảng QTc, khi sử dụng đồng thời voriconazole do nồng độ methadone tăng lên sau khi sử dụng đồng thời với voriconazole. Có thể cần giảm liều methadone.

Các opiate tác dụng ngắn (cơ chất của CYP3A4)

Nên cân nhắc giảm liều alfentanil, fentanyl và các opiate tác dụng ngắn có cấu trúc tương tự với alfentanil và được chuyển hóa bởi CYP3A4 (như sufentanil) khi sử dụng đồng thời với voriconazole. Thời gian bán thải của alfentanil kéo dài gấp 4 lần khi alfentanil được sử dụng đồng thời với voriconazole, và trong một nghiên cứu độc lập, việc sử dụng đồng thời voriconazole với fentanyl dẫn đến gia tăng AUC_{0-∞} trung bình của fentanyl, có thể cần theo dõi thường xuyên các phản ứng bất lợi do opiate (bao gồm thời gian theo dõi hô hấp dài hơn).

Các opiate tác dụng kéo dài (cơ chất của CYP3A4)

Nên cân nhắc giảm liều oxycodone và các opiate tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (như hydrocodone) khi sử dụng đồng thời với voriconazole. Có thể cần thường xuyên theo dõi các phản ứng bất lợi do opiate.

Fluconazole (chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4)

Sử dụng đồng thời voriconazole đường uống và fluconazole uống dẫn đến tăng đáng kể C_{max} và AUC_τ của voriconazole ở người khỏe mạnh. Liều việc giảm liều và/hoặc tần suất sử dụng voriconazole và fluconazole có làm mất các ảnh hưởng này hay không chưa được chứng minh. Khuyến cáo theo dõi các phản ứng bất lợi do voriconazole nếu voriconazole được sử dụng sau khi sử dụng fluconazole.

Viên nén voriconazole có chứa lactose và không nên sử dụng cho những bệnh nhân có các bệnh di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có thai

Hiện chưa có đủ dữ liệu về việc sử dụng voriconazole trên phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên hệ sinh sản. Các nguy cơ đối với con người chưa được rõ. Không được sử dụng voriconazole ở phụ nữ có thai trừ phi lợi ích đối với người mẹ cao hơn hẳn so với nguy cơ có thể xảy ra đối với thai nhi.

Phụ nữ có khả năng mang thai

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

Phụ nữ đang cho con bú

Hiện chưa nghiên cứu sự bài tiết của voriconazole vào sữa mẹ hay không. Phải ngừng cho con bú khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole.

Khả năng sinh sản



Trên một nghiên cứu trên động vật, không có ảnh hưởng xấu trên sinh sản được phát hiện ở chuột cống đực và cái.

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

Voriconazole có ảnh hưởng trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Nó có thể gây thay đổi thị lực thoáng qua và có thể hồi phục được, như nhìn mờ, thay đổi/tăng cường thị giác và/hoặc sợ ánh sáng. Bệnh nhân phải tránh các thực hiện các nhiệm vụ nguy hiểm, như lái xe hoặc vận hành máy móc khi có các triệu chứng này.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

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

Trừ các trường hợp khác được chỉ rõ, các nghiên cứu tương tác thuốc đã được thực hiện trên nam giới trưởng thành khỏe mạnh sử dụng nhiều liều uống voriconazole 200 mg 2 lần/ngày để đạt đến trạng thái ổn định. Những kết quả này phù hợp với các nhóm tuổi và đường sử dụng khác.

Nên thận trọng khi sử dụng voriconazole với các thuốc sử dụng đồng thời đã biết gây kéo dài khoảng QTc. Khi có nguy cơ voriconazole làm tăng nồng độ trong huyết tương của các cơ chất được chuyển hóa bởi các isoenzyme CYP3A4 (một số thuốc kháng histamin, quinidine, cisapride, pimozone), chống chỉ định việc sử dụng đồng thời.

Bảng tương tác thuốc

Tương tác giữa voriconazole và các thuốc khác được liệt kê trong bảng sau (một lần mỗi ngày là “QD”, 2 lần mỗi ngày là “BID”, 3 lần mỗi ngày là “TID” và chưa xác định là “ND”). Hướng của mũi tên đối với mỗi thông số dược động học được dựa trên 90% khoảng tin cậy của tỷ lệ trung bình hình học là trong (↔), dưới (↓) hoặc trên (↑) khoảng 80 – 125%. Dấu hoa thị biểu thị cho tương tác hai chiều. AUC_τ, AUC_t và AUC_{0-∞} tương ứng đại diện cho diện tích dưới đường cong giữa các liều, từ thời điểm 0 đến thời điểm có thể phát hiện được và từ thời điểm 0 đến vô cùng.

Tương tác trong bảng được trình bày theo trình tự sau: chống chỉ định, các trường hợp đòi hỏi điều chỉnh liều và cần thận theo dõi sinh học và/hoặc lâm sàng, và cuối cùng là các trường hợp không có tương tác dược động học đáng kể nhưng có thể được quan tâm về mặt lâm sàng trong lĩnh vực điều trị.

Thuốc [Cơ chế tương tác]	Tương tác Những thay đổi trung bình hình học (%)	Những khuyến cáo liên quan đến việc sử dụng đồng thời
Astemizole, cisapride, pimozone, quinidine và terfenadine [Các cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, sự gia tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này có thể dẫn đến kéo dài khoảng QTc và hiếm khi xuất hiện xoắn đỉnh.	Chống chỉ định
Carbamazepine và các barbiturates tác dụng kéo dài (như phenobarbital, mephobarbital) [Các chất cảm ứng mạnh CYP450]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, carbamazepine và các barbiturate tác dụng kéo dài hầu như giảm đáng kể nồng độ của voriconazole trong huyết tương.	Chống chỉ định
Efavirenz (một chất ức chế enzyme sao chép)	Efavirenz C _{max} ↑ 38% Efavirenz AUC _τ ↑ 44%	Việc sử dụng liều chuẩn voriconazole với efavirenz

Handwritten signature: NAR

ngược không nucleoside (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) [chất cảm ứng CYP450 ; cơ chất và chất cảm ứng CYP3A4] Efavirenz 400 mg QD, sử dụng đồng thời với voriconazole 200 mg BID* Efavirenz 300 mg QD, sử dụng đồng thời với voriconazole 400 mg BID*	Voriconazole C_{max} ↓ 61% Voriconazole AUCτ ↓ 77% So với efavirenz 600 mg QD, Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUCτ ↑ 17% So với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 23% Voriconazole AUCτ ↓ 7%	liều 400 mg QD hoặc liều cao hơn bị chống chỉ định. Có thể sử dụng đồng thời voriconazole với efavirenz nếu liều duy trì của voriconazole được tăng lên đến 400 mg BID và liều efavirenz giảm xuống đến 300 mg QD. Khi ngừng điều trị bằng voriconazole, nên trở lại với liều ban đầu của efavirenz.
Ergot alkaloids (như ergotamine và dihydroergotamine) [Cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole hầu như làm tăng nồng độ trong huyết tương của ergot alkaloids và dẫn đến ngộ độc nấm cựa gà.	Chống chỉ định
Rifabutin [chất cảm ứng mạnh CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (sử dụng đồng thời với voriconazole 350 mg BID)* 300 mg QD (sử dụng đồng thời với voriconazole 400 mg BID)*	Voriconazole C_{max} ↓ 69% Voriconazole AUCτ ↓ 78% So với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole AUCτ ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUCτ ↑ 331% So với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↑ 104% Voriconazole AUCτ ↑ 87%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và rifabutin trừ phi lợi ích vượt quá nguy cơ. Liều duy trì của voriconazole có thể tăng lên đến 5 mg/kg truyền tĩnh mạch BID hoặc uống từ 200 mg đến 350 mg BID (uống 100 mg đến 200 mg BID ở những bệnh nhân dưới 40 kg). Khuyến cáo theo dõi cẩn thận đếm tế bào máu toàn phần và các phản ứng bất lợi đối với rifabutin (như viêm màng bồ đào) khi rifabutin được sử dụng đồng thời với voriconazole.
Rifampicin (600 mg QD) [potent CYP450 inducer]	Voriconazole C_{max} ↓ 93% Voriconazole AUCτ ↓ 96%	Chống chỉ định
Ritonavir (chất ức chế protease) [chất cảm ứng mạnh CYP450 ; cơ chất và chất ức chế CYP3A4] Liều cao (400 mg BID) Liều thấp (100 mg)	Ritonavir C_{max} and AUCτ ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole AUCτ ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25%	Chống chỉ định sử dụng 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 phi đánh giá lợi ích/nguy cơ trên bệnh nhân ủng hộ việc tiếp tục sử dụng.

MTS

BID)*	Ritonavir AUC τ ↓13% Voriconazole C $_{max}$ ↓ 24% Voriconazole AUC τ ↓ 39%	
St. John's Wort [chất cảm ứng CYP450 ; chất cảm ứng P-gp] 300 mg TID (sử dụng đồng thời với voriconazole 400 mg liều đơn)	Trong một nghiên cứu độc lập, Voriconazole AUC $_{0-\infty}$ ↓ 59%	Chống chỉ định
Everolimus [Cơ chất của CYP3A4, cơ chất của P-gp]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole hầu như làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của everolimus.	Không khuyến cáo sử dụng đồng thời voriconazole với everolimus do voriconazole được dự đoán làm tăng đáng kể nồng độ của everolimus.
Fluconazole (200 mg QD) [chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4]	Voriconazole C $_{max}$ ↑ 57% Voriconazole AUC τ ↑ 79% Fluconazole C $_{max}$ ND Fluconazole AUC τ ND	Việc giảm liều và tần suất sử dụng voriconazole và fluconazole có làm chấm dứt các ảnh hưởng này hay không chưa được thiết lập. Theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến voriconazole được khuyến cáo nếu voriconazole được sử dụng sau khi sử dụng fluconazole.
Phenytoin [cơ chất CYP2C9 và chất cảm ứng mạnh CYP450] 300 mg QD 300 mg QD (sử dụng đồng thời với voriconazole 400 mg BID)*	Voriconazole C $_{max}$ ↓ 49% Voriconazole AUC τ ↓ 69% Phenytoin C $_{max}$ ↑ 67% Phenytoin AUC τ ↑ 81% So với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C $_{max}$ ↑ 34% Voriconazole AUC τ ↑ 39%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và phenytoin trừ phi lợi ích đem lại vượt quá nguy cơ. Khuyến cáo theo dõi cẩn thận nồng độ của phenytoin trong huyết tương. Phenytoin có thể sử dụng đồng thời với voriconazole nếu liều duy trì của voriconazole tăng lên đến 5 mg/kg truyền BID hoặc từ 200 mg đến 400 mg uống BID (100 mg đến 200 mg uống BID ở những bệnh nhân dưới 40 kg).
Các chất chống đông Warfarin (30 mg liều đơn, sử dụng đồng thời với 300 mg BID voriconazole) [cơ chất CYP2C9] Các coumarins uống khác (như phenprocoumon, acenocoumarol) [Cơ chất của CYP2C9]	Tăng tối đa thời gian prothrombin khoảng 2 lần. Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các coumarin có thể gây tăng thời gian prothrombin.	Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc các xét nghiệm chống đông phù hợp khác, và liều của các chất chống đông nên được điều chỉnh cho phù hợp.

NAS

và CYP3A4]		
Benzodiazepines (e.g., midazolam, triazolam, alprazolam) [Cơ chất của CYP3A4]	Mặc dù chưa có nghiên cứu trên lâm sàng, voriconazole hầu như gây tăng nồng độ trong huyết tương của benzodiazepines mà được chuyển hóa bởi CYP3A4 và dẫn đến kéo dài tác dụng an thần.	Nên cân nhắc giảm liều benzodiazepines.
Suy giảm miễn dịch [Cơ chất CYP3A4] Sirolimus (2 mg liều đơn) Ciclosporin (ở những bệnh nhân ghép thận ổn định được nhận ciclosporin vĩnh viễn) Tacrolimus (0.1 mg/kg liều đơn)	Trong một nghiên cứu độc lập, Sirolimus C_{max} ↑ 6.6 lần Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 lần Ciclosporin C_{max} ↑ 13% Ciclosporin AUC_{τ} ↑ 70% Tacrolimus C_{max} ↑ 117% Tacrolimus AUC_{τ} ↑ 221%	Chống chỉ định việc sử dụng đồng thời voriconazole và sirolimus. Khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole ở những bệnh nhân patients đã sử dụng ciclosporin, khuyến cáo giảm phân nửa liều ciclosporin và cẩn thận theo dõi nồng độ của ciclosporin. Tăng nồng độ của ciclosporin có liên quan đến độc tính trên thận. <u>Khi ngừng voriconazole, nồng độ ciclosporin phải được theo dõi cẩn thận và tăng liều nếu cần thiết.</u> Khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole ở những bệnh nhân đã sử dụng tacrolimus, khuyến cáo giảm liều tacrolimus đến 1/3 liều cũ và cẩn thận theo dõi nồng độ tacrolimus. Tăng nồng độ tacrolimus có liên quan đến độc tính trên thận. <u>Khi ngừng voriconazole, nồng độ tacrolimus phải được theo dõi cẩn thận và tăng liều nếu cần thiết.</u>
Các opiates tác dụng kéo dài [Các cơ chất CYP3A4] Oxycodone (10 mg liều đơn)	Trong một nghiên cứu độc lập Oxycodone C_{max} ↑ 1.7 lần Oxycodone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3.6 lần	Nên cân nhắc giảm liều oxycodone và các opiate tác dụng kéo dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (như hydrocodone). Có thể cần theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến các opiate.
Methadone (32-100 mg QD) [cơ chất của CYP3A4]	R-methadone (có hoạt tính) C_{max} ↑ 31% R-methadone (có hoạt tính) AUC_{τ} ↑ 47% S-methadone C_{max} ↑ 65% S-methadone AUC_{τ} ↑ 103%	Khuyến cáo thường xuyên theo dõi các phản ứng bất lợi và độc tính có liên quan đến methadone, bao gồm kéo dài khoảng QTc. Có thể cần giảm liều methadone.
Các thuốc kháng viêm		Khuyến cáo thường xuyên

NAS

không steroid (NSAIDs) [<i>cơ chất của CYP2C9</i>] Ibuprofen (400 mg liều đơn) Diclofenac (50 mg liều đơn)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	theo dõi các phản ứng bất lợi và độc tính có liên quan đến các NSAID. Có thể cần giảm liều các NSAID.
Omeprazole (40 mg QD) [<i>chất ức chế CYP2C19; cơ chất của CYP2C19 và CYP3A4</i>]	Omeprazole C_{max} ↑ 116% Omeprazole AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 41% Các chất ức chế bơm proton là cơ chất của CYP2C19 có thể bị ức chế bởi voriconazole và có thể dẫn đến tăng nồng độ huyết tương của các thuốc này.	Không cần điều chỉnh liều của voriconazole. Khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole ở những bệnh nhân đã nhận omeprazole liều 40 mg hoặc hơn, khuyến cáo giảm liều omeprazole xuống phân nửa.
Thuốc tránh thai dạng uống* [<i>Cơ chất CYP3A4 ; chất ức chế CYP2C19</i>] Norethisterone/ethinylestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Ethinylestradiol C_{max} ↑ 36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisterone C_{max} ↑ 15% Norethisterone AUC_{τ} ↑ 53% Voriconazole C_{max} ↑ 14% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 46%	Khuyến cáo theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến việc dùng thuốc tránh thai đường uống, cùng với các phản ứng bất lợi do voriconazole.
Các opiates tác dụng ngắn [<i>Cơ chất của CYP3A4</i>] Alfentanil (20 µg/kg liều đơn, đồng thời với naloxone) Fentanyl (5 µg/kg liều đơn)	Trong một nghiên cứu độc lập, Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 lần Trong một nghiên cứu độc lập, Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1.34 lần	Nên cân nhắc giảm liều alfentanil, fentanyl và các opiate tác dụng ngắn khác có cấu trúc tương tự alfentanil và được chuyển hóa bởi CYP3A4 (như sufentanil). Khuyến cáo theo dõi tích cực và thường xuyên đối với suy hô hấp và các phản ứng bất lợi có liên quan đến opiate khác.
Statins (như lovastatin) [<i>Các cơ chất của CYP3A4</i>]	Mặc dù chưa được nghiên cứu trên lâm sàng, voriconazole hầu như làm tăng nồng độ trong huyết tương của các statin mà được chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể dẫn đến tiêu cơ vân.	Nên cân nhắc giảm liều các statin.
Sulphonylureas (như tolbutamide, glipizide, glyburide) [<i>Các cơ chất của CYP2C9</i>]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole hầu như làm tăng nồng độ trong huyết tương của sulphonylureas và gây hạ glucose huyết.	Khuyến cáo theo dõi cẩn thận nồng độ của glucose trong máu. Nên cân nhắc giảm liều sulfonylurea.
Alkaloids từ dừa cạn (như vincristine và vinblastine) [<i>Các cơ chất của CYP3A4</i>]	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole hầu như làm tăng nồng độ trong huyết tương của các alkaloid dừa cạn và dẫn đến độc tính trên thần kinh.	Nên cân nhắc giảm liều các alkaloid từ dừa cạn.

Handwritten signature

Các chất ức chế protease HIV (như saquinavir, amprenavir và nelfinavir)* [chất ức chế và cơ chất của CYP3A4]	Chưa được nghiên cứu trên lâm sàng. Các nghiên cứu <i>in vitro</i> cho thấy voriconazole có thể ức chế sự chuyển hóa của các chất ức chế HIV protease và sự chuyển hóa của voriconazole có thể bị ức chế bởi các chất ức chế HIV protease	Cần thận theo dõi sự xuất hiện của độc tính thuốc và/hoặc thiếu tác dụng và có thể cần điều chỉnh liều.
Các chất ức chế enzyme sao chép ngược không nucleoside khác (NNRTIs) (e.g., delavirdine, nevirapine)* [chất ức chế hoặc cơ chất của CYP3A4 hoặc các chất cảm ứng CYP450]	Chưa được nghiên cứu trên lâm sàng. Các nghiên cứu <i>in vitro</i> cho thấy sự chuyển hóa của voriconazole có thể bị ức chế bởi NNRTIs và voriconazole có thể ức chế chuyển hóa của các NNRTI. Các khám phá về ảnh hưởng của efavirenz trên voriconazole gợi ý rằng sự chuyển hóa của voriconazole có thể được cảm ứng bởi một NNRTI.	Cần thận theo dõi sự xuất hiện của độc tính thuốc và/hoặc thiếu tác dụng và có thể cần điều chỉnh liều.
Cimetidine (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 cần điều chỉnh liều
Digoxin (0.25 mg QD) [cơ chất của P-gp]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	Không cần điều chỉnh liều
Indinavir (800 mg TID) [chất ức chế và cơ chất của CYP3A4]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUC_{τ} ↔	Không cần điều chỉnh liều
Các kháng sinh nhóm macrolide Erythromycin (1 g BID) [Chất ức chế CYP3A4] Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazole C_{max} and AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} and AUC_{τ} ↔ Tác dụng của voriconazole trên erythromycin hoặc azithromycin chưa được biết	Không cần điều chỉnh liều
Acid mycophenolic (1 g single dose) [Cơ chất của UDP-glucuronyl transferase]	Mycophenolic acid C_{max} ↔ Mycophenolic acid AUC_{τ} ↔	Không cần điều chỉnh liều
Prednisolone (60 mg liều đơn) [Cơ chất của CYP3A4]	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Không cần điều chỉnh liều
Ranitidine (150 mg BID) [làm tăng pH dạ dày]	Voriconazole C_{max} và AUC_{τ} ↔	Không cần điều chỉnh liều

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

NAS

Hồ sơ an toàn của voriconazole được dựa trên một cơ sở dữ liệu an toàn tích hợp của hơn 2.000 đối tượng (bao gồm 1.655 bệnh nhân trong các nghiên cứu điều trị và 279 đối tượng trong thử nghiệm dự phòng). Điều đó đại diện cho một dân số không đồng nhất, bao gồm những bệnh nhân bị bệnh máu ác tính, bệnh nhân nhiễm HIV nhiễm nấm candida thực quản và nhiễm nấm ở hệ hô hấp, bệnh nhân không bị giảm bạch cầu bị nhiễm candida máu hoặc Aspergillus và những người tình nguyện khỏe mạnh. Bảy trăm lẻ năm (705) bệnh nhân có thời gian điều trị bằng voriconazole trên 12 tuần, với 164 bệnh nhân nhận voriconazole trên 6 tháng.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường gặp nhất là rối loạn thị giác, sốt, phát ban, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, nhức đầu, phù ngoại biên, rối loạn xét nghiệm chức năng gan, suy hô hấp và đau bụng.

Mức độ trầm trọng của các phản ứng bất lợi thường là nhẹ đến trung bình. Không có sự khác biệt đáng kể được ghi nhận về dữ liệu an toàn được phân tích về độ tuổi, chủng tộc hoặc giới tính.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Trong bảng bên dưới, do phần lớn các nghiên cứu có bản chất mở, tất cả các phản ứng bất lợi có tính nhân quả được liệt kê theo hệ thống cơ quan và tần suất.

Phân 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 đánh giá từ dữ liệu có sẵn).

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

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo ở những đối tượng nhận voriconazole:

Hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm nấm	
Thường gặp	Viêm dạ dày, viêm xoang, viêm nướu
Ít gặp	Viêm ruột kết màng giả, viêm hạch bạch huyết, viêm phúc mô
Bướu tân sinh lành tính, ác tính và không xác định (kể cả u nang và polyps)	
Không biết	Ung thư tế bào vảy*
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Thường gặp	mất bạch cầu hạt, giảm ba dòng tế bào, giảm tiểu cầu, thiếu máu
Ít gặp	Đông máu nội mạch lan tỏa, suy tủy xương, giảm bạch cầu, hội chứng hạch to, tăng bạch cầu ưa acid
Rối loạn hệ miễn dịch	
Thường gặp	Quá mẫn
Ít gặp	Phản ứng giả phản vệ
Rối loạn nội tiết	
Ít gặp	Suy thượng thận, suy giáp
Hiếm gặp	Cường giáp
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	
Rất thường gặp	Phù ngoại biên
Thường gặp	Hạ đường huyết, hạ kali máu, hạ natri máu
Các rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Trầm cảm, ảo giác, lo âu, mất ngủ, kích động, trạng thái lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh	

NAS

Rất thường gặp	Nhức đầu
Thường gặp	Co giật, run, dị cảm, tăng trương lực cơ, buồn ngủ, ngất, chóng mặt
Ít gặp	Phù não, bệnh não do tăng huyết áp, rối loạn ngoại tháp, bệnh thần kinh ngoại biên, thất điều, giảm cảm giác, rối loạn vị giác, rung giật nhãn cầu
Hiếm gặp	Bệnh não gan, hội chứng Guillain-Barre
Rối loạn mắt	
Rất thường gặp	Suy giảm thị lực (gồm nhìn mờ, nhìn thấy người và vật có cùng màu sắc và and sợ ánh sáng)
Thường gặp	Xuất huyết võng mạc
Ít gặp	Cơ vận nhãn, phù gai thị, rối loạn thần kinh thị giác (gồm viêm thần kinh thị giác), viêm củng mạc, viêm mí mắt, song thị
Hiếm gặp	teo thần kinh thị giác, đục giác mạc
Rối loạn tai và mê đạo	
Ít gặp	giảm thính lực, chóng mặt, ù tai
Các rối loạn tim	
Thường gặp	Nhịp nhanh trên thất, nhanh nhịp tim, chậm nhịp tim
Ít gặp	Rung nhĩ, loạn nhịp ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh trên thất, nhịp nhanh thất
Hiếm gặp	xoắn đỉnh, bloc nhĩ thất hoàn toàn, bloc nhánh, nhịp nút nhĩ thất
Rối loạn mạch	
Thường gặp	Huyết áp thấp, viêm tĩnh mạch cửa
Ít gặp	Viêm tắc tĩnh mạch
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Rất thường gặp	Suy hô hấp
Thường gặp	hội chứng suy hô hấp cấp, phù phổi
Rối loạn tiêu hóa	
Rất thường gặp	đau bụng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy
Thường gặp	khó tiêu, táo bón, viêm môi
Ít gặp	viêm tụy, viêm tá tràng, viêm lưỡi, sung lưỡi
Rối loạn gan mật	
Rất thường gặp	Bất thường xét nghiệm chức năng gan (bao gồm AST, ALT, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase [GGT], lactate dehydrogenase [LDH], bilirubin)
Thường gặp	vàng da, vàng da tắc mật, viêm gan
Ít gặp	Suy gan, gan to, viêm túi mật, sỏi mật
Rối loạn da và mô dưới da	
Rất thường gặp	Phát ban
Thường gặp	Viêm da tróc vảy, phát ban sản vi thể, ngứa, rụng tóc, ban đỏ
Ít gặp	Hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng, phù mạch, vẩy nến, mẩn ngứa, dị ứng da, quang độc tính, ban sẩn vòng, ban dát sẩn, ban xuất huyết, eczema
Hiếm gặp	Giả porphyria, phát ban do thuốc cố định
Không biết	lupus ban đỏ da*

NRAS

Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Thường gặp	Đau lưng
Ít gặp	viêm khớp
Không biết	Viêm màng xương*
Rối loạn thận và hệ niệu	
Thường gặp	Suy thận cấp, tiểu máu
Ít gặp	Hoại tử ống thận, protein niệu, viêm thận
Các rối loạn toàn thân và tại chỗ tiêm	
Rất thường gặp	Sốt
Thường gặp	Đau ngực, phù mắt, suy nhược, bệnh giống cúm, ớn lạnh
Ít gặp	phản ứng tại vị trí tiêm
Các xét nghiệm	
Thường gặp	Tăng creatinin máu
Ít gặp	Kéo dài khoảng QTc trên điện tâm đồ, tăng cholesterol máu.

* Các tác dụng không mong muốn được xác định trong quá trình lưu hành thuốc.

Mô tả một số tác dụng không mong muốn

Thay đổi vị giác

Trong các dữ liệu kết hợp từ ba nghiên cứu tương đương sinh học sử dụng bột pha hỗn dịch uống, các sai lệch vị giác do thuốc đã được ghi nhận ở 12 (14%) các đối tượng.

Các rối loạn thị giác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, suy giảm thị lực bởi voriconazole rất thường gặp. Trong các nghiên cứu điều trị, rối loạn thị giác do voriconazole rất thường gặp. Trong các nghiên cứu này, điều trị ngắn hạn cũng như điều trị trong thời gian dài, khoảng 21% các đối tượng bị thay đổi hoặc tăng nhạy cảm của thị giác, nhìn mờ, thay đổi sắc giác hoặc sợ ánh sáng. Những rối loạn thị giác này thoáng qua và có thể hồi phục hoàn toàn, phần lớn có thể hồi phục đồng thời trong vòng 60 phút và không có ảnh hưởng về thị giác lâu dài đáng kể được ghi nhận trên lâm sàng. Có bằng chứng về việc giảm độc tính khi sử dụng liều voriconazole lặp lại. Các rối loạn thị giác thường nhẹ, hiếm khi dẫn đến ngừng điều trị và không có liên quan đến di chứng trong thời gian dài. Các rối loạn thị giác có thể có liên quan đến nồng độ trong huyết tương và/hoặc liều cao hơn.

Cơ chế tác dụng chưa được biết rõ, mặc dù vị trí tác động hầu như ở tại võng mạc. Trong một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh nghiên cứu về ảnh hưởng của voriconazole trên chức năng võng mạc, voriconazole gây giảm biên độ dạng sóng của điện võng mạc đồ (ERG). ERG đo lường tốc độ dòng điện trong võng mạc. Những thay đổi ERG không phát triển sau 29 ngày điều trị và có thể phục hồi hoàn toàn khi ngừng voriconazole.

Đã có những báo cáo hậu mại về những biến cố ngoại ý kéo dài trên thị giác.

Phản ứng trên da

Các phản ứng trên da phổ biến ở những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole trong các nghiên cứu lâm sàng, nhưng những bệnh nhân này các bệnh tiềm ẩn trầm trọng và đang được điều trị nhiều thuốc đồng thời. Phần lớn các trường hợp phát ban nhẹ đến trung bình. Các bệnh nhân hiếm khi phát triển các phản ứng da trầm trọng, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc và hồng ban đa dạng trong quá trình điều trị bằng voriconazole.

Nếu một bệnh nhân phát ban, người này nên được theo dõi chặt chẽ và nên ngừng voriconazole nếu phát triển các sang thương. Các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng đã được báo cáo, đặc biệt là khi điều trị trong thời gian dài.

NRAS

Đã có những báo cáo về ung thư tế bào vảy trên da của những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole trong thời gian dài, cơ chế vẫn chưa được biết rõ.

Các xét nghiệm chức năng gan

Tỷ lệ các bất thường transaminase đáng kể trên lâm sàng trong các chương trình lâm sàng voriconazole là 13,5% (258/1918) các đối tượng được điều trị bằng voriconazole. Các bất thường xét nghiệm chức năng gan có thể liên quan đến nồng độ trong huyết tương và/hoặc liều cao hơn. Phần lớn các xét nghiệm chức năng gan bất thường hồi phục hoặc trong quá trình điều trị mà không cần điều chỉnh liều hoặc sau khi điều chỉnh liều, kể cả ngừng điều trị.

Voriconazole đôi khi có liên quan đến các trường hợp độc tính trầm trọng trên gan ở những bệnh nhân có các bệnh tiềm ẩn trầm trọng khác. Bao gồm vàng da, các trường hợp hiếm bị viêm gan và suy gan dẫn đến tử vong.

Dự phòng

Trong một nghiên cứu nhãn mở, so sánh, đa trung tâm so sánh giữa voriconazole và itraconazole để dự phòng ở người lớn và thiếu niên dị ghép tế bào gốc tạo máu mà trước đó không chắc nhiễm nấm xâm lấn, ngừng voriconazole vĩnh viễn do tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở 39,3% các đối tượng so với 39,6% các đối tượng ở nhóm itraconazole. Các tác dụng không mong muốn trên gan do điều trị dẫn đến ngừng vĩnh viễn thuốc nghiên cứu ở 50 đối tượng (21,4%) ở nhóm điều trị bằng voriconazole và 18 đối tượng (7,1%) ở nhóm itraconazole.

Bệnh nhân nhi

Tính an toàn của voriconazole đã nghiên cứu trên 285 bệnh nhân nhi tuổi từ 2 đến < 12 tuổi được điều trị bằng voriconazole trong các nghiên cứu được động học (127 bệnh nhân nhi) và chương trình sử dụng thuốc nhân đạo (158 bệnh nhân nhi). Hồ sơ tác dụng không mong muốn ở 285 bệnh nhân nhi này tương tự với ở người lớn. Các dữ liệu hậu mại gợi ý rằng các phản ứng da (đặc biệt là hồng ban) xuất hiện nhiều hơn ở bệnh nhân nhi so với người lớn. Ở 22 bệnh nhân dưới 2 tuổi nhận voriconazole trong chương trình sử dụng vì mục đích nhân đạo, các phản ứng sau (không thể loại trừ mối liên hệ với voriconazole) đã được báo cáo: phản ứng nhạy cảm với ánh sáng (1), loạn nhịp tim (1), viêm tụy (1), tăng bilirubin máu (1), tăng các enzyme gan (1), phát ban (1) và phù gai (1). Đã có những báo cáo hậu mại liên quan đến viêm tụy ở những bệnh nhân nhi.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong các nghiên cứu lâm sàng, có 3 trường hợp bị quá liều do vô ý. Tất cả đều là bệnh nhân trẻ em được nhận liều gấp 5 lần so với liều voriconazole truyền tĩnh mạch được khuyến cáo. Một trường hợp riêng lẻ bị mắc chứng sợ ánh sáng trong thời gian 10 phút đã được báo cáo.

Hiện chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho voriconazole.

Voriconazole có thể đào thải bằng cách lọc máu với độ thanh thải là 121 ml/phút. Khi quá liều, có thể sử dụng lọc máu để hỗ trợ loại voriconazole ra khỏi cơ thể.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Cơ chế tác dụng

Voriconazole là một thuốc kháng nấm thuộc nhóm triazole. Cơ chế tác dụng chính của voriconazole là ức chế sự khử methyl của 14 alpha-lanosterol được điều hòa bởi cytochrome P450 của nấm, là một bước quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Sự tích lũy các 14 alpha-methyl sterols có liên quan đến sự giảm ergosterol trong màng tế bào nấm sau đó và tạo nên hoạt tính kháng nấm của voriconazole. Voriconazole thể hiện tính chọn lọc hơn đối với cytochrome P-450 của nấm so với các hệ enzyme cytochrome P-450 của động vật có vú.

Mối liên hệ giữa dược động học và dược lực học

Trong 10 nghiên cứu trị liệu, trung vị của nồng độ huyết tương trung bình và tối đa của các đối tượng trong các nghiên cứu là 2425 ng/ml (khoảng tứ phân vị từ 1193 đến 4380 ng/ml) và 3742

VNAS

ng/ml (khoảng tứ phân vị từ 2027 đến 6302 ng/ml). Mỗi tương quan dương giữa nồng độ huyết tương trung bình, tối đa hoặc tối thiểu của voriconazole và hiệu quả trong các nghiên cứu trị liệu chưa được tìm ra và mối liên hệ này chưa được nghiên cứu trong các nghiên cứu phòng ngừa.

Phân tích Dược động học - Dược lực học các dữ liệu nghiên cứu lâm sàng đã xác định mối tương quan dương giữa các nồng độ voriconazole trong huyết tương và các bất thường xét nghiệm chức năng gan cũng như với các rối loạn thị giác. Việc điều chỉnh liều trong các nghiên cứu phòng ngừa chưa được nghiên cứu.

Tính an toàn và hiệu quả trên lâm sàng

In vitro, voriconazole thể hiện phổ kháng nấm rộng, có hiệu quả kháng nấm đối với các loại *Candida* (kể cả *C. krusei* kháng fluconazole và các chủng đề kháng của *C. glabrata* và *C. albicans*), có hoạt tính diệt nấm đối với tất cả các loại *Aspergillus* đã thử nghiệm. Hơn nữa, voriconazole thể hiện hoạt tính diệt nấm đối với các nấm gây bệnh mới nổi, bao gồm các loại ít nhạy cảm đối với các loại thuốc kháng nấm có sẵn như *Scedosporium* hoặc *Fusarium*.

Hiệu quả trên lâm sàng được xác định là đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần, đã được xác định đối với *Aspergillus* spp. bao gồm *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*; *Candida* spp., bao gồm *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* và *C. tropicalis*; và một số lượng có giới hạn của *C. dubliniensis*, *C. inconspicua* và *C. guilliermondii*, *Scedosporium* spp., bao gồm *S. apiospermum*, *S. prolificans*; và *Fusarium* spp.

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

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

Hoạt tính *in vitro* kháng lại các tác nhân gây bệnh sau đã được thể hiện nhưng chưa rõ ý nghĩa lâm sàng : *Curvularia* spp. và *Sporothrix* spp.

Các ngưỡng giá trị

Các mẫu nuôi cấy nấm và các mẫu thí nghiệm thích hợp khác (huyết thanh, mô bệnh học) nên được lấy trước khi điều trị để phân lập và xác định các vi sinh vật gây bệnh. Có thể tiến hành điều trị trước khi có kết quả nuôi cấy và các kết quả nghiên cứu trong phòng thí nghiệm khác, tuy nhiên, một khi đã có kết quả, cần điều chỉnh thuốc điều trị cho phù hợp.

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

Tuy nhiên, hoạt tính *in vitro* của voriconazole chống lại các loại *Candida* không thống nhất. Đặc biệt, đối với *C. glabrata*, giá trị MICs của voriconazole đối với các chủng phân lập đề kháng fluconazole cao hơn một cách tỷ lệ thuận so với các chủng phân lập nhạy cảm với fluconazole. Do đó, nên cố gắng xác định loại nấm *Candida* đến mức loài. Nếu thử nghiệm tính nhạy cảm đối với thuốc kháng nấm có sẵn, có thể diễn giải kết quả MIC sử dụng các tiêu chuẩn giá trị ngưỡng được thiết lập bởi Ủy ban về thử nghiệm độ nhạy cảm của châu Âu (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST).

Các giá trị ngưỡng EUCAST

NRAS

Loài Candida	Giá trị ngưỡng MIC (mg/L)	
	≤ S (Nhạy cảm)	> R (Đề kháng)
<i>Candida albicans</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0,125	0,125
<i>Candida glabrata</i> ²	Chưa đủ bằng chứng	
<i>Candida krusei</i> ³	Chưa đủ bằng chứng	
Các <i>Candida</i> spp. khác ⁴	Chưa đủ bằng chứng	

¹ Các chủng có các giá trị MIC trên ngưỡng nhạy cảm (S) hiếm hoặc chưa được báo cáo. Các xét nghiệm định danh và thử tính nhạy cảm của vi sinh vật trên bất kỳ chủng phân lập nào phải có tính lặp lại và nếu kết quả được xác nhận, chủng phân lập được gửi đến một phòng thí nghiệm đối chiếu.

² Trong các nghiên cứu lâm sàng, đáp ứng với voriconazole ở những bệnh nhân nhiễm *C. glabrata* thấp hơn 21% so với *C. albicans*, *C. parapsilosis* và *C. tropicalis*. Tuy nhiên, đáp ứng giảm này không tương quan với MICs tăng.

³ Trong các nghiên cứu lâm sàng, đáp ứng với voriconazole ở người nhiễm *C. krusei* tương tự với *C. albicans*, *C. parapsilosis* và *C. tropicalis*. Tuy nhiên, do chỉ có 9 trường hợp có sẵn để phân tích EUCAST, hiện chưa đủ bằng chứng để thiết lập ngưỡng lâm sàng cho *C. krusei*.

⁴ EUCAST chưa xác định giá trị ngưỡng không phụ thuộc loài của voriconazole

Kinh nghiệm lâm sàng

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

Nhiễm nấm *Aspergillus* -hiệu quả trên những bệnh nhân nhiễm nấm *Aspergillus* tiên lượng xấu

Voriconazole có hoạt tính diệt nấm *Aspergillus* spp *in vitro*. Tính hiệu quả và lợi ích sống sót của voriconazole so với amphotericin B truyền thống trong điều trị đầu tay cho nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn được xác định trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở trên 277 bệnh nhân suy giảm miễn dịch, điều trị trong 12 tuần. Voriconazole được truyền tĩnh mạch với liều tấn công là 6 mg/kg mỗi 12 giờ trong 24 giờ đầu, liều duy trì sau đó là 4 mg/kg mỗi 12 giờ trong tối thiểu 7 ngày. Sau đó, có thể chuyển sang dạng uống với liều 200 mg mỗi 12 giờ. Trung vị thời gian truyền tĩnh mạch voriconazole là 10 ngày (trong khoảng 2 - 85 ngày). Sau khi truyền tĩnh mạch voriconazole, trung vị thời gian uống voriconazole là 76 ngày (khoảng từ 2 đến 232 ngày).

Một đáp ứng toàn cầu thỏa đáng (giải quyết một phần hoặc hoàn toàn tất cả các triệu chứng, dấu hiệu, bất thường khi chụp X-quang/chụp phết quản có tại thời điểm ban đầu) được ghi nhận ở 53% bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole so với 31% bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối chứng. Tỷ lệ sống sót 84 ngày đối với voriconazole cao hơn có ý nghĩa thống kê so với thuốc đối chứng và lợi ích có ý nghĩa về mặt thống kê và lâm sàng nghiêng về phía voriconazole cả về thời gian đến lúc tử vong và về thời gian đến lúc ngừng thuốc do độc tính.

Nghiên cứu này xác nhận lại các phát hiện từ một nghiên cứu tiền cứu trước đó, cho kết quả tích cực ở những đối tượng có các yếu tố nguy cơ với tiên lượng xấu, bao gồm bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ và đặc biệt là nhiễm khuẩn não (thông thường có tỷ lệ tử vong hầu như 100%). Các nghiên cứu này bao gồm các nhiễm *Aspergillus* ở não, xoang, phổi và rải rác ở những bệnh nhân ghép tủy xương và cơ quan nội tạng đặc, bệnh máu ác tính, ung thư và AIDS.

Nhiễm candida máu ở những bệnh nhân không bị giảm bạch cầu trung tính

Hiệu quả của voriconazole so với phác đồ chứa amphotericin B và fluconazole sau đó để điều trị đầu tay nhiễm candida máu được xác định trong một nghiên cứu có đối chứng, nhãn mở. 370 bệnh nhân không bị giảm bạch cầu trung tính (trên 12 tuổi) nhiễm candida máu đã được đưa vào nghiên cứu, trong đó 248 bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole. 9 đối tượng trong nhóm

Handwritten signature

voriconazole và 5 đối tượng trong nhóm amphotericin B và fluconazole sau đó cũng nhiễm nấm đã được chứng minh về mặt nấm học ở mô sâu. Những bệnh nhân bị suy thận được loại trừ khỏi nghiên cứu này. Trung vị thời gian điều trị là 15 ngày ở cả hai nhóm điều trị. Trong phân tích ban đầu, đáp ứng thành công theo Hội đồng đánh giá dữ liệu (Data Review Committee – DRC) (đã được làm mù đối với thuốc nghiên cứu) được định nghĩa là giải quyết/cải thiện tất cả các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của nhiễm nấm cùng với sự loại bỏ *Candida* khỏi máu và các vị trí nhiễm ở mô sâu 12 tuần sau khi kết thúc điều trị. Những bệnh nhân không được đánh giá 12 tuần sau khi kết thúc điều trị được xem là điều trị thất bại. Trong phân tích này, đáp ứng thành công được ghi nhận ở 41% bệnh nhân ở cả hai nhóm điều trị.

Trong một phân tích thứ cấp, sử dụng đánh giá DRC tại thời điểm đánh giá cuối cùng (kết thúc điều trị, hoặc 2, 6, hoặc 12 tuần sau khi kết thúc điều trị) voriconazole và phác đồ chứa amphotericin B và fluconazole sau đó đã có tỷ lệ đáp ứng thành công tương ứng là 65% và 71%. Đánh giá của các nghiên cứu viên về kết quả thành công ở mỗi thời điểm được thể hiện 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 điều trị	125 (50%)	62 (51%)
6 tuần sau khi kết thúc điều trị	104 (42%)	55 (45%)
12 tuần sau khi kết thúc điều trị	104 (42%)	51 (42%)

Nhiễm *Candida* kháng trị nặng

Nghiên cứu gồm 55 bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* toàn thân kháng trị nặng (bao gồm nhiễm *Candida* máu, nhiễm nấm *Candida* rải rác và xâm lấn khác) khi các thuốc kháng nấm trước đó không có hiệu quả, đặc biệt là fluconazole. Đáp ứng thành công được ghi nhận ở 24 bệnh nhân (15 người đáp ứng hoàn toàn, 9 người đáp ứng một phần). Ở những loại không phải *albicans* đề kháng fluconazole, kết quả thành công được ghi nhận ở 3/3 đối tượng nhiễm *C. krusei* (đáp ứng hoàn toàn) và 6/8 đối tượng nhiễm *C. glabrata* (5 người đáp ứng hoàn toàn, 1 người đáp ứng một phần). Dữ liệu hiệu quả lâm sàng được hỗ trợ bởi các dữ liệu hạn chế về tính nhạy cảm.

Nhiễm nấm *Scedosporium* và *Fusarium*

Voriconazole được cho là có hiệu quả chống lại các bệnh nấm hiếm sau:

Scedosporium spp.: Đáp ứng thành công đối với voriconazole đã được ghi nhận ở 16 bệnh nhân (6 người có đáp ứng hoàn toàn và 10 người có đáp ứng một phần) ở 28 bệnh nhân nhiễm *S. apiospermum* và ở 2 bệnh nhân (đều đáp ứng một phần) trong số 7 bệnh nhân nhiễm nấm *S. prolificans*. Hơn nữa, một đáp ứng thành công cũng được ghi nhận ở 1 trong 3 bệnh nhân nhiễm nấm gây ra bởi hơn một loại nấm bao gồm cả *Scedosporium* spp.

Fusarium spp.: 7 bệnh nhân (3 người đáp ứng hoàn toàn, 4 người đáp ứng một phần) trong số 17 bệnh nhân được điều trị thành công bằng voriconazole. Trong số 7 bệnh nhân này, 3 bệnh nhân bị nhiễm nấm ở mắt, 1 người bị nhiễm ở xoang và 3 bệnh nhân bị nhiễm nấm rải rác. Thêm 4 bệnh nhân nhiễm nấm *Fusarium* gây ra bởi nhiều loại, 2 trong số đó có kết quả điều trị thành công.

Phần lớn những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole được đề cập ở trên nhiễm nấm hiếm không dung nạp hoặc đề kháng với thuốc điều trị trước đó.

Phòng ngừa bước đầu đối với nhiễm nấm xâm lấn – Hiệu quả ở những bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) mà không nghi ngờ hoặc chắc chắn bị nhiễm nấm xâm lấn (IFI) trước đó

Voriconazole được so sánh với itraconazole như biện pháp phòng ngừa bước đầu trong một nghiên cứu đa trung tâm, so sánh, nhãn mở ở người lớn và 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 phòng ngừa bằng thuốc nghiên cứu khoảng 100 ngày sau khi ghép tế bào gốc tạo máu (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 khi ghép tế bào gốc tạo máu. Nhóm chỉ định để điều trị có điều chỉnh (MITT) bao gồm 465 nhận tế bào gốc tạo máu dị ghép với 45% bệnh nhân bị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính. Trong số tất cả bệnh nhân, 58% được sử dụng phác đồ chuẩn bị loại bỏ tủy. Phòng ngừa bằng thuốc nghiên cứu được thực hiện ngay sau khi ghép tế bào gốc tạo máu: 224 nhận voriconazole và 241 nhận itraconazole. Trung vị thời gian phòng ngừa bằng thuốc nghiên cứu là 96 ngày đối với voriconazole và 68 ngày đối với itraconazole trong nhóm MITT.

Tỷ lệ thành công và các điểm kết thúc thứ cấp được trình bày trong bảng sau:

Điểm kết thúc nghiên cứu	Voriconazole N=224	Itraconazole N=241	Sự khác biệt trong tỷ lệ và độ tin cậy 95% (CI)	Giá trị 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 đến ngày 100 sử dụng thuốc nghiên cứu để phòng ngừa	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
Phát triển IFI (nghi ngờ hoặc chắc chắn) đến ngày 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Phát triển IFI (nghi ngờ hoặc chắc chắn) đến ngày 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Phát triển IFI (nghi ngờ hoặc chắc chắn) trong khi sử dụng thuốc	0	3 (1,2%)	-1,2% (-2,6%, 0,2%)	0,0813

* Điểm kết thúc chính của nghiên cứu

** Sự khác biệt về tỷ lệ, độ tin cậy 95% 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 180) đối với bệnh nhân bị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính và phác đồ chuẩn bị loại bỏ tủy được trình bày trong bảng sau

Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính

Kết thúc nghiên cứu	Voriconazole (N=98)	Itraconazole (N=109)	Sự khác biệt trong tỷ lệ và độ tin cậy 95% (CI)
Ngưỡng IFI – Ngày 180	1 (1,0%)	2 (1,8%)	-0,8% (-4,0%, 2,4%) **
Thành công ở ngày 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 chuẩn bị loại bỏ tủy

Handwritten signature

Kết thúc nghiên cứu	Voriconazole (N=125)	Itraconazole (N=143)	Sự khác biệt trong tỷ lệ và độ tin cậy 95% (CI)
Ngưỡng IFI – Ngày 180	2 (1,6%)	3 (2,1%)	-0,5% (-3,7%, 2,7%) **
Thành công ở ngày 180*	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%)***

* Điểm kết thúc chính của nghiên cứu

** Sử dụng biên 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

Phòng ngừa 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.

Voriconazole được nghiên cứu như thuốc phòng ngừa 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 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. Trung vị thời gian phòng ngừa bằng thuốc nghiên cứu là 95,5 ngày trong 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 1 người nhiễm nấm *Candida*, 1 người nhiễm *Scedosporium* (cả hai đều tái phát từ nhiễm nấm xâm lấn trước đó) và 1 người nhiễm *Zygomycota*. Tỷ lệ sống sót ở ngày 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 nhận voriconazole hơn 12 tuần, với 164 bệnh nhân nhận voriconazole trên 6 tháng.

Bệnh nhân nhi

61 bệnh nhân nhi từ 9 tháng đến 15 tuổi nghi ngờ hoặc chắc chắn nhiễm nấm xâm lấn được điều trị bằng voriconazole, bao gồm 34 bệnh nhân từ 2 đến < 12 tuổi và 20 bệnh nhân từ 12 đến 15 tuổi.

Phần lớn (57/61) bệnh nhân thất bại với các thuốc kháng nấm trước đó. Nghiên cứu bao gồm 5 bệnh nhân tuổi từ 12 đến 15 tuổi, những bệnh nhân còn lại nhận voriconazole theo chương trình sử dụng thuốc nhân đạo. Những bệnh tiềm ẩn ở những bệnh nhân này bao gồm bệnh máu ác tính (27 bệnh nhân) và bệnh u hạt mạn tính (14 bệnh nhân). Nhiễm nấm được điều trị phổ biến nhất là nhiễm *Aspergillus* (43/61, 70%).

Xét nghiệm lâm sàng xác định khoảng QT

Một nghiên cứu bắt cặp sử dụng liều đơn, ngẫu nhiên so sánh với giả dược để đánh giá ảnh hưởng trên khoảng QT ở những người tình nguyện khỏe mạnh được thực hiện trên ba liều uống của voriconazole và ketoconazole. Sự gia tăng khoảng QT tối đa trung bình được điều chỉnh dựa trên giả dược so với ban đầu sau khi sử dụng 800, 1200 và 1600 mg voriconazole tương ứng là 5,1, 4,8 và 8,2 msec và đối với ketoconazole là 7,0 msec. Không có đối tượng nào trong nhóm gia tăng QT ≥ 60 msec so với ban đầu. Không có đối tượng nào vượt ngưỡng 500 msec.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Các đặc tính dược động học chung

Dược động học của voriconazole được xác định trên những đối tượng khỏe mạnh, trên những đối tượng đặc biệt và trên bệnh nhân. Trong khi sử dụng voriconazole dạng uống 200 mg hoặc 300

mg 2 lần/ngày trong 14 ngày ở những bệnh nhân có nguy cơ bị nhiễm *Aspergillus* (chủ yếu ở những bệnh nhân bị u ác tính ở hệ bạch huyết hoặc hệ tạo huyết), các đặc tính dược động học đã ghi nhận sự hấp thu nhanh chóng và không đổi, sự tích lũy và dược động học không tuyến tính phù hợp với những gì quan sát được ở những đối tượng khỏe mạnh.

Dược động học của voriconazole là không tuyến tính do sự bão hòa chuyển hóa của nó. Khi tăng liều, sự gia tăng nồng độ cao hơn so với tỷ lệ. Trung bình, tăng liều uống từ 200 mg 2 lần/ngày lên 300 mg 2 lần/ngày dẫn đến tăng tiếp xúc gấp 2,5 lần (AUC_T). Liều duy trì khi sử dụng đường uống 200 mg (hoặc 100 mg ở bệnh nhân dưới 40 kg) đạt được phơi nhiễm voriconazole tương tự với truyền tĩnh mạch 3 mg/kg. Một liều duy trì sử dụng đường uống 300 mg (hoặc 150 mg đối với những bệnh nhân dưới 40 kg) đạt được sự tiếp xúc tương tự với 4 mg/kg truyền tĩnh mạch. Khi sử dụng liều duy trì truyền tĩnh mạch hoặc uống, nồng độ trong huyết tương gần với trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 giờ sử dụng thuốc đầu tiên. Khi không có liều tấn công, xảy ra tích lũy thuốc trong suốt những ngày sử dụng nhiều liều 2 lần/ngày với nồng độ voriconazole trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được vào ngày 6 ở phần lớn đối tượng.

Hấp thu

Voriconazole được hấp thu nhanh chóng và hoàn toàn sau khi uống với nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được 1 – 2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của voriconazole sau khi uống được đánh giá là 96%. Khi sử dụng nhiều liều voriconazole cùng với bữa ăn giàu chất béo, C_{max} và AUC_T giảm xuống khoảng 34% và 24%. Sự hấp thu của voriconazole không bị ảnh hưởng bởi những thay đổi trong pH dạ dày.

Phân bố

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của voriconazole được ước tính là 4,6 L/kg gợi ý rằng có sự phân bố rộng rãi vào các mô. Sự gắn kết protein huyết tương được ước tính là 58%. Mẫu dịch não tủy từ 8 bệnh nhân trong chương trình sử dụng thuốc nhân đạo cho thấy nồng độ của voriconazole ở mức có thể phát hiện được ở tất cả các bệnh nhân.

Biến đổi sinh học

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

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

Các nghiên cứu *in vivo* chỉ ra rằng CYP2C19 tham gia đáng kể vào sự chuyển hóa của voriconazole. Enzyme này thể hiện sự đa hình về kiểu gen. Ví dụ, 15 – 20% dân số Châu Á có thể được mong đợi là những người chuyển hóa kém. Đối với người da trắng và người da đen, tỷ lệ người chuyển hóa kém là 3 – 5%. Các nghiên cứu được thực hiện trên những đối tượng người da trắng và người Nhật Bản khỏe mạnh cho thấy những người chuyển hóa kém tiếp xúc với voriconazole (AUC_T) cao hơn gấp 4 lần người chuyển hóa mạnh có kiểu gen đồng hợp tử. Những người chuyển hóa mạnh có kiểu gen dị hợp tử tiếp xúc voriconazole cao hơn gấp 2 lần so với những người chuyển hóa mạnh có kiểu gen đồng hợp tử.

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

Thải trừ

Voriconazole được đào thải thông qua sự chuyển hóa ở gan với dưới 2% liều được đào thải dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Sau khi sử dụng voriconazole được đánh dấu phóng xạ, khoảng 80% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu sau khi truyền tĩnh mạch nhiều liều và 83% trong nước tiểu sau khi uống nhiều liều. Phần lớn (> 94%) tổng hoạt tính phóng xạ được đào thải trong 96 giờ sau khi truyền tĩnh mạch và uống.

NRAS

Thời gian bán thải pha cuối của voriconazole phụ thuộc vào liều và khoảng 6 giờ ở liều 200 mg khi sử dụng đường uống. Do dược động học không tuyến tính, thời gian bán thải pha cuối không hữu ích trong việc dự đoán sự tích lũy hoặc đào thải voriconazole.

Dược động học trên những đối tượng đặc biệt

Giới tính

Trong một nghiên cứu đa liều sử dụng đường uống, C_{max} và AUC ở những phụ nữ trẻ tuổi khỏe mạnh cao hơn tương ứng là 83% và 113% so với nam giới trẻ tuổi khỏe mạnh (18 – 45 tuổi). Trong cùng nghiên cứu, không có sự khác biệt đáng kể trong C_{max} và AUC $_{\tau}$ được ghi nhận giữa nam giới cao tuổi khỏe mạnh và phụ nữ cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi).

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

Người cao tuổi

Trong một nghiên cứu đa liều sử dụng đường uống, C_{max} và AUC ở những nam giới cao tuổi khỏe mạnh (≥ 65 tuổi) cao hơn tương ứng là 61% và 86% so với nam giới trẻ tuổi khỏe mạnh (18 – 45 tuổi). Không có sự khác biệt có ý nghĩa trong C_{max} và AUC $_{\tau}$ được ghi nhận giữa các 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. Một mối liên hệ giữa nồng độ trong huyết tương và độ tuổi đã được ghi nhận. Tính an toàn của voriconazole ở những bệnh nhân trẻ tuổi và cao tuổi là tương tự nhau và do đó, không cần thiết điều chỉnh liều đối với bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân nhi

Liều khuyến cáo ở trẻ em và thiếu niên được dựa trên phân tích dược động học dân số từ các dữ liệu từ 112 bệnh nhân nhi bị suy giảm miễn dịch có độ tuổi từ 2 đến <12 tuổi và 26 bệnh nhân thiếu niên bị suy giảm miễn dịch có độ tuổi từ 12 đến <17 tuổi. Truyền tĩnh mạch nhiều liều 3, 4, 6, 7 và 8 mg/kg 2 lần/ngày và uống nhiều liều (sử dụng bột pha hỗn 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 tấn công khi truyền tĩnh mạch là 6 mg/kg tiêm tĩnh mạch 2 lần vào ngày 1, sau đó là 4 mg/kg tiêm tĩnh mạch 2 lần/ngày và uống viên nén 300 mg 2 lần/ngày được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học trên thiếu niên. Sự khác biệt giữa các đối tượng được ghi nhận ở các bệnh nhân nhi lớn hơn so với ở người lớn.

So sánh các dữ liệu dược động học dân số ở bệnh nhân nhi và người lớn chỉ ra rằng phơi nhiễm toàn thân (AUC $_{\tau}$) được dự đoán ở trẻ em sau khi được truyền tĩnh mạch liều tấn công 9 mg/kg tương tự với ở người lớn sau khi truyền tĩnh mạch liều tấn công 6 mg/kg. Phơi nhiễm toàn thân được dự đoán ở trẻ em sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy trì 4 và 8 mg/kg 2 lần/ngày tương tự với ở người lớn được truyền tĩnh mạch 3 và 4 mg/kg 2 lần/ngày. Phơi nhiễm toàn thân được dự đoán ở trẻ em sau khi uống liều duy trì 9 mg/kg (tối đa là 350 mg) 2 lần/ngày tương tự với ở người lớn sau khi uống 200 mg 2 lần/ngày. Một liều truyền tĩnh mạch 8 mg/kg sẽ cho phơi nhiễm với voriconazole cao gấp 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

Liều truyền tĩnh mạch duy trì ở những bệnh nhân nhi cao hơn so với người lớn phản ánh khả năng đào thải ở bệnh nhân nhi cao hơn do có chỉ số khối gan/cơ thể cao hơn. Tuy nhiên, sinh khả dụng đường uống có thể bị giới hạn ở những bệnh nhân nhi kém hấp thu hoặc có cân nặng rất thấp so với độ tuổi. Trong trường hợp đó, khuyến cáo truyền tĩnh mạch voriconazole.

Tiếp xúc với voriconazole ở phần lớn bệnh nhân thiếu niên tương tự với ở người lớn được nhận cùng liều điều trị. Tuy nhiên, tiếp xúc với voriconazole kém hơn ở những thiếu niên nhỏ tuổi hơn có cân nặng thấp so với người lớn. Hầu như những đối tượng này có thể chuyển hóa voriconazole giống với trẻ em hơn so với người lớn. Dựa trên phân tích dược động học dân số, thiếu niên từ 12 đến 14 tuổi cân nặng dưới 50 kg nên được nhận liều như liều của trẻ em.

Suy thận

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

Suy gan:

Sau một liều uống duy nhất (200 mg), AUC ở các 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. Sự gắn kết với protein không bị ảnh hưởng bởi tình trạng suy giảm chức năng gan.

Trong một nghiên cứu sử dụng đa liều uống, AUC_T ở những đối tượng bị xơ gan trung bình (Child-Pugh B) sử dụng liều duy trì 100 mg 2 lần/ngày tương tự với những đối tượng có chức năng gan bình thường được nhận 200 mg 2 lần/ngày. Không có dữ liệu dược động học nào có sẵn ở những bệnh nhân bị suy gan nặng (Child-Pugh C).

DỮ LIỆU TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu độc tính liều lặp lại với voriconazole chỉ ra rằng gan là cơ quan đích. Độc tính trên gan xuất hiện khi tiếp xúc trong huyết tương tương tự với những gì ghi nhận được ở liều điều trị ở người giống như các thuốc kháng nấm khác. Ở chuột cống, chuột nhắt và chó, voriconazole cũng gây ra những thay đổi nhỏ ở thận. Các nghiên cứu cổ điển về dược lực học an toàn, độc tính trên gen hoặc tính sinh ung thư không cho thấy mối nguy hiểm đặc biệt đối với người.

Trong các nghiên cứu trên hệ sinh sản, voriconazole cho thấy tác dụng gây quái thai ở chuột cống và độc tính trên phôi ở thỏ khi tiếp xúc toàn thân tương đương với những gì thu được ở người ở liều điều trị. Trong các nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột phôi nhiễm với thuốc ở liều thấp hơn liều thu được khi điều trị ở người, voriconazole gây kéo dài thời gian mang thai và chuyển dạ và gây đẻ khó dẫn đến tử vong ở mẹ và giảm khả năng sống sót của con non. Ảnh hưởng trên quá trình sinh con có thể được điều hòa theo các cơ chế đặc trưng cho loài, gồm giảm nồng độ oestradiol, phù hợp với những gì được ghi nhận đối với các thuốc kháng nấm thuộc nhóm azole khác. Việc sử dụng voriconazole không gây suy giảm khả năng sinh sản ở chuột cống đực và cái khi phơi nhiễm ở liều tương tự liều điều trị ở người.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 15 viên.

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

Bảo quản: Bảo quản ở nơi khô mát, không quá 30 °C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Mylan Laboratories Limited,

F-4 & F-12, MIDC, Malegaon, Tal. Sinnar, Nashik – 422 113, Maharashtra State, Ấn Độ.



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh