https://nhathuocngocanh.com/

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

VORİKANDİN 200 mg

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi 1 lọ chứa:

Thành phần dược chất: Voriconazole 200 mg
Thành phần tá dược: Sulfobutyl ether beta cyclodextrin natri.

2. DẠNG BÀO CHẾ: Bột đông khô pha tiêm

Mô tả sản phẩm: Bột đông khô màu trắng.

3. CHỈ ĐỊNH:

VORİKANDİN 200 mg là thuốc kháng nấm triazole phổ rộng và được chỉ định ở người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên trong các trường hợp nhiễm nấm sau:

- Điều trị *Aspergillus* xâm lấn

Trong các thử nghiệm lâm sàng, phần lớn các chủng phân lập được là *Aspergillus fumigatus*. Có một số ít trường hợp mắc bệnh đã được chứng minh qua nuôi cấy tế bào là do các loài *Aspergillus* khác ngoài *A. fumigatus*

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* ở bệnh nhân không tăng bạch cầu trung tính và nhiễm nấm *Candida* các mô sâu khác như nhiễm trùng lan tỏa ở da và nhiễm trùng ở bụng, thận, thành bàng quang và vết thương.
- Bệnh nấm *Candida* thực quản.
- Điều trị nhiễm nấm nghiêm trọng do *Scedosporium apiospermum* (dạng vô tính *của Pseudallescheria boydii*) và *Fusarium* spp. bao gồm *Fusarium solani* gây ra ở những bệnh nhân không dung nạp hoặc dề kháng với các liệu pháp khác.

❖ Nên lấy mẫu bệnh phẩm để nuôi cấy nấm và các nghiên cứu trong phòng xét nghiệm có liên quan khác (bao gồm cả mô bệnh học) trước khi điều trị để phân lập và xác định chủng gây bệnh. Việc điều trị có thể được thực hiện trước khi có kết quả nuôi cấy và các xét nghiệm khác. Tuy nhiên, khi có được những kết quả này, liệu pháp điều trị kháng nấm cần được thực hiện cho phù hợp.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Cách dùng

Hướng dẫn sử dụng quan trọng khi sử dụng ở tất cả bệnh nhân:

Voriconazole dạng tiêm cần phải hoàn nguyên đến 10 mg/mL và pha loãng sau đó thành 5 mg/mL hoặc ít hơn trước khi dùng dưới dạng tiêm truyền, với tốc độ tối đa là 3 mg/kg mỗi giờ trong vòng 1 đến 3 giờ.

Chỉ dùng voriconazole pha loãng để tiêm bằng cách truyền tĩnh mạch trong vòng 1 - 3 giờ. Không dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch nhanh (bolus).

Sử dụng Voriconazole để tiêm cùng với các sản phẩm thuốc tiêm khác

Các sản phẩm máu và các dung dịch chất điện giải đậm đặc

Các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magie máu và hạ canxi máu nên được điều trị trước khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole. Không được dùng voriconazole đồng thời với bất kỳ sản phẩm máu hoặc các dung dịch của chất điện giải đậm đặc trong thời gian ngắn, ngay cả khi hai dịch truyền đang truyền trên các dây chuyền riêng biệt.

Dung dịch chứa chất điện giải (không đậm đặc)

Voriconazole dạng tiêm có thể được truyền cùng lúc với các dung dịch tiêm tĩnh mạch khác có chứa chất điện giải (không đậm đặc), nhưng phải truyền qua đường truyền riêng.

https://nhathuocngocanh.com/

Dịch truyền dinh dưỡng (TPN)

Dịch truyền dinh dưỡng (TPN) không cần phải ngừng khi được chỉ định với voriconazole, nhưng cần phải được truyền qua một dây chuyền riêng biệt. Nếu được truyền qua ống thông có nhiều cổng, TPN cần được chỉ định bằng cổng khác với cổng được sử dụng cho voriconazole.

Liều dùng.

Người lớn

Điều trị *Aspergillus* xâm lấn và Điều trị nhiễm nấm nghiêm trọng do các loài *Scedosporium apiospermum* và *Fusarium:* Xem bảng 1

Phải bắt đầu điều trị bằng liều tấn công cụ thể của voriconazole tiêm tĩnh mạch vào ngày 1, sau đó là liều duy trì được khuyến nghị. Điều trị bằng đường tĩnh mạch nên được tiếp tục trong ít nhất 7 ngày. Khi bệnh nhân đã cải thiện triệu chứng lâm sàng và có thể dung nạp thuốc qua đường uống, có thể sử dụng dạng viên uống hoặc dạng hỗn dịch uống của voriconazole. Liều duy trì đường uống được khuyến nghị là 200 mg đạt được nồng độ voriconazole tương tự như 3 mg/kg tiêm tĩnh mạch; liều uống 300 mg đạt được nồng độ như 4 mg/kg tiêm tĩnh mạch

Điều trị nhiễm nấm *Candida* ở bệnh nhân không tăng bạch cầu trung tính và các mô sâu khác: Xem bảng 1.

Bệnh nhân nên được điều trị ít nhất 14 ngày sau khi hết triệu chứng hoặc sau lần cấy mẫu âm tính cuối cùng, tùy theo thời gian nào dài hơn.

Bệnh nấm *Candida* thực quản: Xem bảng 1.

Bệnh nhân nên được điều trị tối thiểu 14 ngày và ít nhất 7 ngày sau khi hết triệu chứng

Bảng 1: Thông tin chi tiết về khuyến nghị liều lượng (người lớn)

Chỉ định	Tiêm truyền tĩnh mạch [1, 2]		Thuốc uống [3]
	Liều tấn công (24 giờ đầu tiên)	Liều duy trì (sau 24 giờ đầu tiên)	
Điều trị *Aspergillus* xâm lấn (IA)[4]	6 mg/kg/ mỗi 12 giờ	4 mg/kg/ mỗi 12 giờ	200 mg/ mỗi 12 giờ
Điều trị nhiễm nấm *Candida* ở bệnh nhân không tăng bạch cầu trung tính và các mô sâu khác.		3 - 4 mg/kg/ mỗi 12 giờ [5]	
Điều trị nhiễm nấm nghiêm trọng do các loài *Scedosporium apiospermum* và *Fusarium*		4 mg/kg/ mỗi 12 giờ	
Bệnh nấm *Candida* thực quản (EC)	Không được đánh giá [6]	Không được đánh giá [6]	

[1] Tăng liều khi dùng chung voriconazole với phenytoin hoặc efavirenz; Giảm liều ở bệnh nhân suy gan

[2] Trong các nghiên cứu trên tình nguyện viên khỏe mạnh, liều uống 200 mg/ 12 đạt nồng độ voriconazole (AUCτ) tương tự như truyền tĩnh mạch 3 mg/kg/ 12 giờ; liều uống 300 mg/ 12 giờ đạt nồng độ voriconazole (AUCτ) tương tự như truyền tĩnh mạch 4 mg/kg/ 12 giờ

[3] Bệnh nhân trưởng thành có cân nặng dưới 40 kg nên nhận một nửa liều duy trì bằng đường uống

[4] Trong một thử nghiệm lâm sàng, thời gian điều trị trung bình bằng voriconazole tiêm tĩnh mạch là 10 ngày (từ 2 - 85 ngày). Thời gian điều trị trung bình bằng voriconazole đường uống là 76 ngày (từ 2 - 232 ngày).

[5] Trong các thử nghiệm lâm sàng, bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* được truyền tĩnh mạch 3 mg/kg / 12 giờ như liệu pháp điều trị ban đầu, trong khi bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* ở mô sâu khác được truyền 4 mg/kg/ 12 giờ.

[6] Không đánh giá với bệnh nhân có EC

Điều chỉnh liều

- Nếu bệnh nhân không thể dung nạp được điều trị bằng đường tĩnh mạch 4 mg/kg mỗi 12 giờ, giảm liều xuống 3 mg/kg mỗi 12 giờ.
- Bệnh nhân người lớn dưới 40 kg, liều duy trì đường uống 100 - 150 mg/ mỗi 12 giờ.

https://nhathuocngocanh.com/

- Bệnh nhân suy gan - Bệnh nhân bị suy gan nhẹ đến trung bình (Child – Pugh loại A và B): Sử dụng một nửa liều duy trì ở bệnh nhân người lớn. Không có dữ liệu dược động học nào cho phép khuyến nghị điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

Voriconazole chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trưởng thành bị xơ gan nặng (Child-Pugh loại C) hoặc ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính hoặc bệnh viêm gan C mạn tính.

Voriconazole có liên quan đến việc tăng các xét nghiệm chức năng gan và có dấu hiệu lâm sàng về tổn thương gan, chẳng hạn như vàng da. Chỉ nên sử dụng Voriconazole dạng tiêm ở bệnh nhân suy gan nặng nếu lợi ích vượt trội nguy cơ tiềm ẩn.

Bệnh nhân suy gan phải được theo dõi cẩn thận về độc tính của thuốc

Thời gian điều trị nên dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh lý tiềm ẩn của bệnh nhân, sự phục hồi sau khi bị ức chế miễn dịch và đáp ứng lâm sàng.

Bệnh nhân trưởng thành có xét nghiệm chức năng gan ban đầu (ALT, AST) lên tới 5 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) đã được đưa vào chương trình lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân trưởng thành có mức độ chức năng gan bất thường này, nhưng nên tiếp tục theo dõi các xét nghiệm chức năng gan để phát hiện mức độ cao hơn nữa.

- Dược động học của Voriconazole dùng đường uống không bị ảnh hưởng đáng kể do suy thận. Do đó, không cần điều chỉnh liều uống ở bệnh nhân suy thận từ nhẹ đến nặng.

Ở những bệnh nhân rối loạn chức năng thận từ trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin < 50 ml/phút), có sự tích lũy đối với sulfobutyl ether beta cyclodextrin natri (SBECD). Nên dùng voriconazole 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 voriconazole đường tĩnh mạch. Cần theo dõi chặt chẽ nồng độ creatinin huyết thanh ở những bệnh nhân này và nếu nồng độ tăng nên cân nhắc chuyển sang điều trị voriconazole đường uống. Thuốc tiêm tĩnh mạch voriconazole và SBECD có thể thẩm phân được. Quá trình thẩm tách máu kéo dài 4 giờ không đào thải lượng voriconazole đủ đảm bảo điều chỉnh liều.

Bệnh nhi.

- Đối với bệnh nhi từ 2 đến dưới 12 tuổi và 12 đến 14 tuổi có cân nặng dưới 50 kg

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

Bảng 2: Thông tin chi tiết về khuyến nghị liều lượng (bệnh nhi)

Chỉ định	Tiêm truyền tĩnh mạch		Thuốc uống
	Liều tải (24 giờ đầu tiên)	Liều duy trì (sau 24 giờ đầu tiên)	
Điều trị *Aspergillus* xâm lấn (IA) [1]	9 mg/kg sau mỗi 12 giờ	8 mg/kg sau mỗi 12 giờ	9 mg/kg sau mỗi 12 giờ (liều tối đa 350 mg mỗi 12 giờ)
Điều trị nhiễm nấm *Candida* huyết ở bệnh nhân không tăng bạch cầu trung tính và các mô sâu khác. [2]			
Điều trị nhiễm nấm nghiêm trọng do các loài *Scedosporium apiospermum* và *Fusarium*			
Bệnh nấm *Candida* thực quản (EC) [2]	Không được đánh giá	4 mg/kg sau mỗi 12 giờ	

[1] Trong các thử nghiệm lâm sàng Giai đoạn 3, bệnh nhân (IA) được điều trị bằng đường tĩnh mạch (IV) trong ít nhất 6 tuần và tối đa là 12 tuần. Bệnh nhân được điều trị qua đường tĩnh mạch ít nhất 7 ngày đầu điều trị và sau đó có thể chuyển sang dùng thuốc đường uống.

[2] Nghiên cứu điều trị đối với bệnh nhiễm nấm *candida* xâm lấn bao gồm nhiễm nấm *Candida* huyết (ICC) tiên phát hoặc cấp cứu hoặc EC bao gồm voriconazole tiêm tĩnh mạch, với lựa chọn chuyển sang điều trị bằng đường uống sau ít nhất 5 ngày điều trị qua đường tĩnh mạch, dựa trên các đối tượng đáp ứng tiêu chí chuyển đổi.

Đối với các đối tượng mắc ICC tiên phát hoặc thứ phát, voriconazole được dùng trong ít nhất 14 ngày sau lần nuôi cấy âm tính cuối cùng. Cho phép điều trị tối đa 42 ngày. Bệnh nhân

https://nhathuocngocanh.com/

bị EC tiên phát hoặc cấp cứu được điều trị ít nhất 7 ngày sau khi hết các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng. Cho phép điều trị tối đa 42 ngày.

- Bệnh nhi từ 2 - 12 tuổi bị kém hấp thu và trọng lượng cơ thể rất thấp so với tuổi, sinh khả dụng đường uống có thể bị hạn chế. Trong trường hợp đó, nên dùng voriconazole tiêm tĩnh mạch.
- Đối với bệnh nhi từ 12 đến 14 tuổi có cân nặng lớn hơn hoặc bằng 50 kg và trẻ từ 15 tuổi trở lên bất kể trọng lượng cơ thể, hãy sử dụng liều lượng dành cho người lớn.
- Bệnh nhi suy gan hoặc suy thận: Việc điều chỉnh liều khi tiêm chưa được thiết lập.

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

Điều chỉnh liều khi dùng đồng thời với Phenytoin hoặc Efavirenz

Nên tăng liều duy trì của Voriconazole khi dùng chung với phenytoin hoặc efavirenz. Sử dụng phương pháp tối ưu để chuẩn độ liều lượng.

Cách dùng:

VORİKANDİN 200mg yêu cầu hoàn nguyên và pha loãng trước khi dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch. Không dùng cho tiêm tĩnh mạch blous.

Hoàn nguyên lọ thuốc

Thuốc bột được hoàn nguyên với 19 ml nước cất pha tiêm hoặc 19 ml dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9% để thu được thể tích 20 ml với nồng độ 10 mg/ml voriconazole. Nên sử dụng ống tiêm tiêu chuẩn 20 mL (không tự động) để đảm bảo rằng lượng nước pha tiêm chính xác (19 mL). Lắc đều lọ cho đến khi bột thuốc được hòa tan. Vứt bỏ lọ nếu chân không không hút chất pha loãng vào lọ.

Thuốc chỉ sử dụng một lần, bất kỳ dung dịch nào không sử dụng nên được bỏ đi. Chỉ sử dụng các dung dịch trong suốt không màu, không nhìn thấy tiểu phân.

Đối với việc chỉ định, thể tích cần thiết của dung dịch đã hoàn nguyên được thêm vào dung dịch tiêm truyền (chi tiết như bảng 3) để có được dung dịch voriconazole cuối cùng chứa 0,5-5 mg/ml.

Pha loãng

Voriconazole dạng tiêm phải được truyền trong vòng 1 đến 3 giờ, với nồng độ từ 5 mg/mL trở xuống. Do đó, thể tích cần thiết của Voriconazole 10 mg/mL để pha thuốc tiêm đậm đặc nên được pha loãng thêm như sau:

1. Tính thể tích 10 mg/mL Voriconazole cần dùng dựa trên cân nặng của bệnh nhân (xem Bảng 3).
2. Để có thể đạt được hàm lượng Voriconazole cần thiết khi thêm vào 1 lượng voriconazole đã hoàn nguyên, cần rút ra và loại bỏ ít nhất một lượng chất pha loãng tương đương khỏi dịch truyền túi hoặc chai để sử dụng. Thể tích chất pha loãng còn lại trong túi hoặc chai phải đảm bảo nồng độ cuối cùng không nhỏ hơn 0,5 mg/mL và không lớn hơn 5 mg/mL.
3. Sử dụng ống tiêm với kỹ thuật vô trùng có dung tích phù hợp, rút lượng thể tích cần thiết Voriconazole đã hoàn nguyên từ số lọ thích hợp và thêm vào túi hoặc chai truyền dịch. Vứt bỏ các lọ đã sử dụng một phần.

Voriconazole cuối cùng cho dung dịch tiêm phải được truyền trong vòng 1 đến 3 giờ mỗi lần. tốc độ tối đa là 3 mg/kg/giờ.

<u>Dung dịch đã hoàn nguyên có thể được pha loãng với:</u> dung dịch tiêm truyền natri clorid 0,9%; dung dịch truyền tĩnh mạch natri lactat; hỗn hợp truyền tĩnh mạch glucose 5% và lactat ringer; dung dịch truyền tĩnh mạch glucose 5% và natri clorid 0,45%; dung dịch truyền tĩnh mạch glucose 5%; dung dịch truyền tĩnh mạch glucose 5% trong 20 mEq kali clorid, dung dịch truyền tĩnh mạch natri clorid 0,45%; dung dịch truyền tĩnh mạch glucose 5% và natri clorid 0,9%.

Khả năng tương thích của voriconazole với dung dịch pha loãng khác không được mô tả ở trên hoặc trong phần tương kỵ vẫn chưa được biết.

Thuốc bột nên được sử dụng ngay sau khi hoàn nguyên. Nếu chưa sử dụng ngay, có thể bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 - 8 °C trong 24 giờ.

https://nhathuocngocanh.com/

Bảng 3: Thể tích cần của dung dịch đậm đặc VORIKANDIN 200 mg có nồng độ 10 mg/ml

Trọng lượng cơ thể (kg)	Thể tích của VORIKANDIN 200 mg cô đặc (10mg/ml):				
	Liều 3 mg/kg (Số lọ)	Liều 4 mg/kg (Số lọ)	Liều 6 mg/kg (Số lọ)	Liều 8 mg/kg (Số lọ)	Liều 9 mg/kg (Số lọ)
10	-	4,0 ml (1)	-	8,0 ml (1)	9,0 ml (1)
15	-	6,0 ml (1)	-	12,0 ml (1)	13,5 ml (1)
20	-	8,0 ml (1)	-	16,0 ml (1)	18,0 ml (1)
25	-	10,0 ml (1)	-	20,0 ml (1)	22,5 ml (2)
30	9,0 ml (1)	12,0 ml (1)	18,0 ml (1)	24,0 ml (1)	27,0 ml (2)
35	10,5 ml (1)	14,0 ml (1)	21,0 ml (2)	28,0 ml (1)	31,5 ml (2)
40	12,0 ml (1)	16,0 ml (1)	24,0 ml (2)	32,0 ml (1)	36,0 ml (2)
45	13,5 ml (1)	18,0 ml (1)	27,0 ml (2)	36,0 ml (1)	40,5 ml (3)
50	15,0 ml (1)	20,0 ml (1)	30,0 ml (2)	40,0 ml (1)	45,0 ml (3)
55	16,5 ml (1)	22,0 ml (2)	33,0 ml (2)	44,0 ml (3)	49,5 ml (3)
60	18,0 ml (1)	24,0 ml (2)	36,0 ml (2)	48,0 ml (3)	54,0 ml (3)
65	19,5 ml (1)	26,0 ml (2)	39,0 ml (2)	52,0 ml (3)	58,5 ml (3)
70	21,0 ml (2)	28,0 ml (2)	42,0 ml (2)	-	-
75	22,5 ml (2)	30,0 ml (2)	45,0 ml (3)	-	-
80	24,0 ml (2)	32,0 ml (2)	48,0 ml (3)	-	-
85	25,5 ml (2)	34,0 ml (2)	51,0 ml (3)	-	-
90	27,0 ml (2)	36,0 ml (2)	54,0 ml (3)	-	-
95	28,5 ml (2)	38,0 ml (2)	57,0 ml (3)	-	-
100	30,0 ml (2)	40,0 ml (2)	60,0 ml (3)	-	-

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với voriconazole hoặc tá dược của thuốc. Không có thông tin về độ nhạy cảm chéo giữa voriconazole và các thuốc chống nấm azole khác. Cần thận trọng khi kê đơn voriconazole cho bệnh nhân quá mẫn cảm với các azole khác
- Sử dụng đồng thời pimozid, quinidin hoặc ivabradin với voriconazole vì nồng độ trong huyết tương của các thuốc này tăng lên có thể dẫn đến kéo dài QT và hiếm khi xảy ra hiện tượng xoắn đỉnh.
- Sử dụng đồng thời voriconazole với sirolimus vì voriconazole làm tăng đáng kể nồng độ sirolimus.
- Sử dụng đồng thời voriconazole với rifampin, carbamazepin, barbiturat tác dụng kéo dài và St John's Wort vì những thuốc này có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương.
- Sử dụng đồng thời liều chuẩn của voriconazole với liều efavirenz 400 mg/ 24 giờ hoặc cao hơn, vì efavirenz có tác dụng đáng kể làm giảm nồng độ voriconazole trong huyết tương ở những người khỏe mạnh ở những liều này. Voriconazole cũng làm tăng đáng kể nồng độ efavirenz trong huyết tương.
- Sử dụng đồng thời voriconazole với ritonavir liều cao (400 mg/ 12 giờ) vì ritonavir (400 mg/ 12 giờ) làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương. Nên tránh sử dụng đồng thời Voriconazole và ritonavir liều thấp (100 mg/ 12 giờ), trừ khi đánh giá lợi ích/nguy cơ đối với bệnh nhân chứng minh việc sử dụng voriconazole.
- Sử dụng đồng thời voriconazole với rifabutin vì voriconazole làm tăng đáng kể nồng độ rifabutin trong huyết tương và rifabutin cũng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương.
- Sử dụng đồng thời voriconazole với ergot alkaloid (ergotamin và dihydroergotamin) vì voriconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của ergot alkaloid, có thể dẫn đến chứng ergotism.
- Sử dụng đồng thời voriconazole với naloxegol vì voriconazole có thể làm tăng nồng độ naloxegol trong huyết tương, có thể gây ra các triệu chứng cai nghiện opioid.
- Sử dụng đồng thời voriconazole với tolvaptan vì voriconazole có thể làm tăng nồng độ tolvaptan trong huyết tương và làm tăng nguy cơ phản ứng phụ.
- Sử dụng đồng thời voriconazole với venetoclax khi bắt đầu và trong giai đoạn tăng tốc bị chống chỉ định ở những bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu lymphocytic mạn tính (CLL) hoặc u lympho tế bào lympho nhỏ (SLL) do có khả năng tăng nguy cơ mắc hội chứng ly giải khối u

https://nhathuocngocanh.com/

- Sử dụng đồng thời voriconazole với lurasidon vì nó có thể dẫn đến sự gia tăng đáng kể nồng độ lurasidon và khả năng gây ra các phản ứng phụ nghiêm trọng.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Độc tính trên gan

Trong các nghiên cứu lâm sàng, trong khi điều trị với voriconazole đã có trường hợp không phổ biến phản ứng gan nghiêm trọng (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 tiềm ẩn nghiêm trọng (chủ yếu là bệnh máu ác tính). Các phản ứng gan thoáng qua, bao gồm cả viêm gan và vàng da đã xảy ra ở những bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ xác định khác. Rối loạn chức năng gan thường có thể hồi phục khi ngừng điều trị.

Tần suất tăng men gan cao hơn đã được quan sát thấy ở trẻ em.

Cần theo dõi chức năng gan ở cả bệnh nhân người lớn và trẻ em.

Đo nồng độ transaminas huyết thanh và bilirubin khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole và theo dõi ít nhất hàng tuần trong tháng điều trị đầu tiên. Tần suất theo dõi có thể giảm xuống hàng tháng trong thời gian tiếp tục sử dụng nếu không ghi nhận những thay đổi đáng kể về mặt lâm sàng.

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

Rối loạn nhịp tim và kéo dài khoảng QT

Một số azol, bao gồm voriconazole, có liên quan đến việc kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ. Trong quá trình phát triển lâm sàng và giám sát sau khi đưa thuốc ra thị trường, hiếm gặp trường hợp rối loạn nhịp tim (bao gồm rối loạn nhịp thất như xoắn đỉnh), ngừng tim và tử vong đột ngột ở bệnh nhân dùng Voriconazole. Những trường hợp này thường liên quan đến những bệnh nhân bị bệnh nặng có nhiều yếu tố nguy cơ cao, như tiền sử hóa trị liệu gây độc cho tim, bệnh cơ tim, hạ kali máu và các loại thuốc dùng đồng thời có thể góp phần gây ra bệnh.

Voriconazole nên được dùng thận trọng cho những bệnh nhân có khả năng thúc đẩy loạn nhịp tim, như:

- Kéo dài khoảng QT_C bẩm sinh hoặc mắc phải.
- Bệnh cơ tim, đặc biệt khi hiện có suy tim.
- Nhịp xoang chậm.
- Rối loạn nhịp tim có triệu chứng.

Thuốc sử dụng đồng thời đã được biết là có gây kéo dài khoảng QT_C

Các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magie máu và hạ canxi máu nên được điều trị trước khi bắt đầu và trong khi điều trị bằng voriconazole.

Các phản ứng liên quan đến truyền thuốc

Khi sử dụng voriconazole tiêm truyền tĩnh mạch ở những người khỏe mạnh, các phản ứng kiểu 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 không phổ biến. Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng, nên cân nhắc việc ngừng điều trị.

Rối loạn thị giác

Tác dụng của voriconazole đối với chức năng thị giác không được biết nếu tiếp tục điều trị sau 28 ngày. Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về các phản ứng bất lợi về thị giác kéo dài, bao gồm viêm dây thần kinh thị giác và phù gai thị. Nếu việc điều trị tiếp tục quá 28 ngày, cần theo dõi chức năng thị giác bao gồm thị lực, trường thị giác và nhận thức màu sắc

Phản ứng có hại trên da nghiêm trọng

Đã báo cáo về các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCAR) có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong trong khi điều trị với voriconazole như hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), phản ứng thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS). Nếu bệnh nhân phát ban, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và nếu thương tổn tiến triển, nên ngừng voriconazole.

Nhạy cảm với ánh sáng

Voriconazole có liên quan đến phản ứng nhạy cảm ở da. Bệnh nhân, kể cả bệnh nhi, nên tránh tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng mặt trời trong khi điều trị bằng voriconazole và nên sử dụng các biện pháp như

https://nhathuocngocanh.com/

quần áo bảo hộ và kem chống nắng có chỉ số chống nắng cao (SPF). Nếu xảy ra phản ứng quang độc, bệnh nhân nên được nên đến gặp bác sĩ da liễu và nên cân nhắc việc ngừng sử dụng voriconazole.
Nếu tiếp tục sử dụng voriconazole mặc dù xuất hiện các tổn thương liên quan đến nhiễm độc ánh sáng, việc đánh giá da liễu phải được thực hiện một cách có hệ thống và thường xuyên để cho phép phát hiện và kiểm soát sớm các tổn thương tiền ác tính. Ung thư biểu mô tế bào vảy của da (bao gồm SCC ở da tại chỗ hoặc bệnh Bowen) và khối u ác tính đã được báo cáo khi điều trị bằng voriconazole lâu dài ở những bệnh nhân có phản ứng da nhạy cảm với ánh sáng. Nếu bệnh nhân phát triển tổn thương da phù hợp với tổn thương da tiền ung thư, ung thư biểu mô tế bào vảy hoặc khối u ác tính, nên ngừng sử dụng voriconazole.
Ngoài ra, voriconazole có liên quan đến các phản ứng da liên quan đến nhạy cảm với ánh sáng như giả porphyria, viêm môi và lupus ban đỏ ở da, cũng như tăng nguy cơ nhiễm độc da khi sử dụng đồng thời methotrexate, một loại thuốc liên quan đến tái kích hoạt tia cực tím (UV). Nguy cơ này có thể xảy ra với các thuốc khác có liên quan đến việc tái kích hoạt tia cực tím. Bệnh nhân nên tránh ánh nắng trực tiếp, mạnh trong khi điều trị bằng voriconazole.
Tần suất phản ứng nhiễm độc quang cao hơn ở trẻ em. Vì ung thư biểu mô tế bào vảy đã được báo cáo ở những bệnh nhân có phản ứng nhạy cảm với ánh sáng nên cần thực hiện các biện pháp nghiêm ngặt để bảo vệ ánh sáng ở trẻ em. Ở trẻ em bị tổn thương do ánh sáng như vết thâm hoặc ephelid, nên tránh ánh nắng mặt trời và theo dõi da liễu ngay cả sau khi ngừng điều trị.

Độc tính trên thận

Suy thận cấp đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị bệnh nặng đang điều trị bằng voriconazole. Bệnh nhân đang được điều trị bằng voriconazole có khả năng được điều trị đồng thời với các thuốc độc cho thận và đồng thời có thể dẫn đến giảm chức năng thận.
Bệnh nhân cần được theo dõi sự phát triển của chức năng thận bất thường bao gồm đánh giá kết quả xét nghiệm, đặc biệt là creatinin huyết thanh.

Rối loạn chức năng tuyến thượng thận

Các trường hợp suy thượng thận có hồi phục đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc nhóm azole, bao gồm cả voriconazole. Suy tuyến thượng thận đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng thuốc nhóm azole có hoặc không đồng thời với corticosteroid. Ở những bệnh nhân sử dụng thuốc nhóm azole mà không có corticosteroid, suy tuyến thượng thận có liên quan đến ức chế trực tiếp quá trình tạo steroid của các azole. Ở những bệnh nhân đang dùng corticosteroid, voriconazole liên quan đến sự ức chế chuyển hóa CYP3A4 của voriconazole dẫn đến dư corticosteroid và ức chế tuyến thượng thận.
Hội chứng Cushing có và không kèm theo suy thượng thận sau đó cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng voriconazole đồng thời với corticosteroid.
Bệnh nhân đang điều trị dài hạn với voriconazole và corticosteroid nên được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong khi điều trị và khi ngừng điều trị voriconazole. Bệnh nhân cần được chỉ dẫn liên hệ chăm sóc y tế ngay nếu họ tiến triển các dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng Cushing hoặc suy tuyến thượng thận.

Độc tính với phôi thai

Voriconazole có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai.
Ở động vật, sử dụng voriconazole có liên quan đến dị tật thai nhi, nhiễm độc phôi, tăng thời gian mang thai, đẻ khó và chết phôi.
Nếu sử dụng voriconazole trong thời kỳ mang thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng voriconazole, hãy thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi. Khuyên phụ nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng voriconazole.

Các xét nghiệm trong phòng thí nghiệm

Các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magie máu và hạ canxi máu nên được điều chỉnh trước khi bắt đầu và trong khi điều trị bằng voriconazole.
Kiểm soát bệnh nhân nên bao gồm đánh giá xét nghiệm về thận (đặc biệt là creatinine huyết thanh) và chức năng gan (đặc biệt là xét nghiệm chức năng gan và bilirubin).

Viêm tụy

Viêm tụy đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân đang điều trị bằng voriconazole. Những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ viêm tụy cấp (ví dụ, hóa trị gần đây, ghép tế bào gốc tạo máu [HSCT]) nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị với voriconazole.

https://nhathuocngocanh.com/

Phản ứng có hại về xương

Nhiễm fluor và viêm màng ngoài tim khi điều trị bằng voriconazole lâu dài. Nếu bệnh nhân bị đau xương và có kết quả X quang tương thích với chứng nhiễm fluor hoặc viêm màng ngoài tim, nên ngừng sử dụng voriconazole.

Tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng

Xem Bảng 5 để biết danh sách các loại thuốc có thể làm thay đổi đáng kể nồng độ voriconazole.

Tá dược

Tá dược natri: Thuốc có chứa tá dược natri trong mỗi lọ, thận trọng cho bệnh nhân đang phải kiểm soát lượng natri trong chế độ ăn.

Tá dược cyclodextrin: Thuốc có chứa tá dược cyclodextrin có thể ảnh hưởng đến các đặc tính (như độc tính) của hoạt chất và các thuốc khác. Tính an toàn của cyclodextrins đã được bàn luận trong phát triển và đánh giá an toàn của thuốc.

Không dùng cho trẻ em dưới 2 tuổi trừ khi có các khuyến cáo của bác sĩ.

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

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

Thai kỳ mang thai

Tóm tắt rủi ro

Voriconazole có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. không có dữ liệu về việc sử dụng voriconazole ở phụ nữ mang thai. Trong các nghiên cứu về sinh sản ở động vật, voriconazole đường uống có liên quan đến dị tật thai nhi ở chuột và độc tính cho thai nhi ở thỏ. Hở vòm miệng và thận ứ nước/niệu quản ứ nước đã được quan sát thấy ở chuột con tiếp xúc với voriconazole trong quá trình hình thành cơ quan ở liều 10 mg/kg trở lên (0,3 lần RMD là 200 mg/ 12 giờ dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể). Ở thỏ, tình trạng phôi thai chết, trọng lượng thai nhi giảm và tỷ lệ biến đổi xương tăng, xương sườn cổ và vị trí cốt hóa ngoài xương ức đã được quan sát thấy ở thỏ con khi thỏ mang thai được cho uống liều 100 mg/kg (gấp 6 lần RMD dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể) trong quá trình hình thành cơ quan. Những con chuột tiếp xúc với voriconazole từ khi cấy đến khi cai sữa đã trải qua thời gian mang thai dài hơn và tình trạng sinh khó, có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong chu sinh ở con con ở liều 10 mg/kg.

Nếu thuốc này được sử dụng trong thời kỳ mang thai hoặc nếu bệnh nhân có thai trong khi dùng thuốc này, hãy thông báo cho bệnh nhân về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi.

Nguy cơ cơ bản về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sẩy thai đối với các quần thể được chỉ định vẫn chưa được biết rõ.

Dữ liệu động vật

Voriconazole được dùng bằng đường uống cho chuột mang thai trong quá trình hình thành cơ quan (ngày mang thai từ 6 - 17) với liều 10, 30 và 60 mg/kg/ngày. Voriconazole có liên quan đến việc tăng tỷ lệ dị tật niệu quản ứ nước và thận ứ nước ở liều 10 mg/kg/ngày hoặc cao hơn, khoảng 0,3 lần liều khuyến cáo cho người (RMD) dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể và hở hàm ếch ở liều 60 mg/kg, khoảng 2 lần RMD dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể.

Giảm sự cốt hóa của đốt sống cùng và đốt sống đuôi, hộp sọ, xương mu và xương móng, xương sườn thừa, dị thường ở xương ức và giãn niệu quản/chậu thận cũng được quan sát thấy ở liều 10 mg/kg hoặc cao hơn. Không có bằng chứng về độc tính trên mẹ ở bất kỳ liều nào.

Voriconazole được dùng bằng đường uống cho thỏ mang thai trong thời kỳ hình thành cơ quan (ngày mang thai từ 7 - 19) ở liều 10, 40 và 100 mg/kg/ngày. Voriconazole có liên quan đến việc tăng tỷ lệ sẩy thai sau khi cấy và giảm trọng lượng cơ thể của thai nhi, liên quan đến độc tính ở mẹ (giảm trọng lượng cơ thể và tiêu thụ thức ăn) ở liều 100 mg/kg/ngày (gấp 6 lần RMD dựa trên so sánh diện tích bề mặt cơ thể). Đã quan sát thấy các biến đổi về xương của thai nhi (tăng tỷ lệ mắc xương sườn cổ và các vị trí cốt hóa ngoài xương ức) ở liều 100 mg/kg/ngày.

Trong một nghiên cứu về độc tính chu sinh và sau sinh ở chuột, voriconazole được dùng bằng đường uống cho chuột cái từ khi làm tổ cho đến hết thời kỳ cho con bú với liều 1, 3 và 10 mg/kg/ngày.

https://nhathuocngocanh.com/

Voriconazole kéo dài thời gian mang thai và chuyển dạ và gây ra tình trạng đẻ khó với sự gia tăng liên quan đến tỷ lệ tử vong ở mẹ và giảm tỷ lệ sống sót chu sinh của chuột con F1 ở liều 10 mg/kg/ngày, xấp xỉ 0,3 lần RMD.

Thời kỳ cho con bú

Không có dữ liệu về sự hiện diện của voriconazole trong sữa mẹ, tác dụng của voriconazole đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ hoặc ảnh hưởng đến việc sản xuất sữa. Cần xem xét lợi ích về sức khỏe và sự phát triển của việc cho con bú cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với voriconazole và bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với trẻ bú sữa mẹ từ voriconazole hoặc từ tình trạng cơ bản của bà mẹ.

Khả năng sinh sản

Khuyên phụ nữ có khả năng sinh sản nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng voriconazole. Việc sử dụng đồng thời voriconazole với thuốc tránh thai đường uống Ortho-Novum (35 mcg ethinyl estradiol và 1 mg norethindron), dẫn đến tương tác giữa hai loại thuốc này, nhưng không có khả năng làm giảm tác dụng tránh thai.

Khuyến cáo theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc tránh thai đường uống và voriconazole

8. ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Voriconazole có thể ảnh hưởng trung bình đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Nó có thể gây ra những thay đổi thoáng qua và có thể đảo ngược đối với thị lực, bao gồm nhìn mờ, thay đổi/nâng cao nhận thức thị giác và/hoặc nhạy cảm ánh sáng. Bệnh nhân phải tránh các công việc có thể nguy hiểm như lái xe hoặc vận hành máy móc khi gặp các triệu chứng này.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

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

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

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

Tương tác giữa voriconazole và các thuốc khác được liệt kê trong bảng dưới đây (1 lần/ngày là "QD", 2 lần/ngày là "BID", 3 lần/ngày dưới dạng "TID" và chưa được xác định là "ND"). Hướng của mũi tên cho mỗi thông số dược động học dựa trên khoảng tin cậy 90% của tỷ lệ trung bình hình học là trong (↔), dưới (↓) hoặc trên (↑) phạm vi 80 - 125%. Dấu hoa thị (*) biểu thị sự tương tác hai chiều. AUC_τ, AUC_t và $AUC_{0-\infty}$ thể hiện diện tích dưới đường cong giữa các liều, tương ứng từ thời điểm 0 đến thời điểm có thể phát hiện được và từ thời điểm 0 đến vô cùng.

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

Bảng 5: Tương tác thuốc

Thuốc [Cơ chế tương tác]	Tương tác thay đổi trung bình hình học (%)	Những khuyến cáo liên quan đến sử dụng đồng thời
Astemizol, cisaprid, pimozid, quinidin và terfenadin *[Dẫn xuất CYP3A4]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này có thể dẫn đến kéo dài QTc và hiếm khi xảy ra xoắn đỉnh.	**Chống chỉ định**

https://nhathuocngocanh.com/

Carbamazepin và các barbiturat tác dụng kéo dài (như phenobarbital, mephobarbital) *[Chất cảm ứng mạnh CYP450]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, carbamazepin và các barbiturat tác dụng kéo dài có khả năng làm giảm đáng kể nồng độ voriconazole trong huyết tương.	**Chống chỉ định**
Efavirenz (một chất ức chế men sao chép không nucleosid đảo ngược) *[Cảm ứng CYP450; Chất ức chế và dẫn xuất CYP3A4]* Efavirenz 400 mg QD, dùng chung với voriconazole 200 mg BID * Efavirenz 300 mg QD, dùng chung với voriconazole 400 mg BID *	Efavirenz C_{max} ↑ 38% Efavirenz AUCτ ↑ 44% Vorikonazol 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 AUC_{τ} ↓ 7%	**Chống chỉ định** sử dụng voriconazole với liều efavirenz 400 mg QD hoặc cao hơn. Voriconazole có thể dùng đồng thời với efavirenz nếu tăng liều duy trì voriconazole lên 400 mg BID và giảm liều efavirenz xuống 300 mg QD. Khi ngừng điều trị bằng voriconazole, nên khôi phục lại liều ban đầu của efavirenz.
Các Ergot ankaloid (như ergotamin và dihydroergotamin) *[Dẫn xuất CYP3A4]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ ergot ankaloid trong huyết tương và dẫn đến tình trạng nhiễm độc ergot.	**Chống chỉ định**
Lurasidon *[Dẫn xuất CYP3A4]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ lurasidon trong huyết tương.	**Chống chỉ định**
Naloxegol *[Dẫn xuất CYP3A4]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ naloxegol trong huyết tương.	**Chống chỉ định**
Rifabutin *[chất cảm ứng mạnh CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (dùng chung với voriconazole 350 mg BID)* 300 mg QD (dùng chung với voriconazole 400 mg BID) *	Voriconazole Cmax ↓ 69% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 78% So với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↓ 4% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 32% Rifabutin C_{max} ↑ 195% Rifabutin AUCτ ↑ 331% So với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole C_{max} ↓ 104% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 87%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và rifabutin trừ khi lợi ích cao hơn nguy cơ. Liều duy trì voriconazole có thể tăng lên 5 mg/kg BID tiêm tĩnh mạch hoặc uống từ 200 mg đến 350 mg BID (100 mg đến 200 mg uống BID ở bệnh nhân dưới 40 kg). Theo dõi cẩn thận thành phần máu toàn phần và các phản ứng bất lợi với rifabutin (như viêm màng bồ đào) được khuyến cáo khi sử dụng rifabutin kết hợp với voriconazole.
Rifampicin (600 mg QD) *[Chất cảm ứng mạnh CYP450]*	Voriconazole C_{max} ↓ 93% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 96%	**Chống chỉ định**
Ritonavir (chất ức chế protease)		**Chống chỉ định** dùng đồng thời voriconazole và ritonavir liều cao (400 mg trở lên BID)

https://nhathuocngocanh.com/

[Chất cảm ứng mạnh CYP450;Chất ức chế và dẫn xuất CYP3A4] Liều cao (400 mg BID) Liều thấp (100 mg BID) *	Ritonavir C_{max} và AUC ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 82% Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓ 13% Voriconazole C_{max} ↓ 24% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 39%	Nên tránh chỉ định dùng đồng thời voriconazole và ritonavir liều thấp (100 mg BID), trừ khi đánh giá về lợi ích/rủi ro cho bệnh nhân biện minh cho việc sử dụng voriconazole.
St John's Wort *[Chất cảm ứng CYP450; Chất cảm ứng P-gp]* 300 mg TID (dùng kết hợp với voriconazole 400 mg liều đơn)	Trong một nghiên cứu độc lập, Voriconazole $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	**Chống chỉ định**
Venetoclax *[Dẫn xuất CYP3A]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng đáng kể nồng độ venetoclax trong huyết tương.	**Chống chỉ định** dùng đồng thời voriconazole khi bắt đầu và trong giai đoạn xác định liều venetoclax. 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.
Everolimus *[Dẫn xuất CYP3A4, dẫn xuất P-gp]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có thể làm tăng đáng kể nồng độ trong huyết tương của everolimus.	Nồng độ trong huyết thanh của Everolimus có thể tăng lên khi nó được kết hợp với voriconazole.
Fluconazol (200 mg QD) *[Chất ức chế CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 79% Fluconazol C_{max} ND Fluconazol AUC_{τ} ND	Giảm liều dùng và/hoặc tần suất sử dụng voriconazole và fluconazol có thể loại bỏ ảnh hưởng này hay không vẫn chưa được thiết lập. Theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến voriconazole được khuyến cáo nếu voriconazole được sử dụng sau fluconazol.
Phenytoin *[Dẫn xuất CYP2C9 và chất cảm ứng mạnh CYP450]* 300 mg QD 300 mg QD (dùng chung với voriconazole 400 mg BID) *	Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 69% Phenytoin C_{max} ↑ 67% Phenytoin AUCτ ↑ 81% So với voriconazole 200 mg BID, Voriconazole Cmax ↑ 34% Voriconazole AUCτ ↑ 39%	Nên tránh sử dụng đồng thời voriconazole và phenytoin trừ khi lợi ích cao hơn nguy cơ. Khuyến cáo theo dõi cẩn thận nồng độ phenytoin trong huyết tương. Phenytoin có thể được dùng đồng thời với voriconazole nếu tăng liều duy trì của voriconazole lên 5 mg/kg IV BID hoặc từ 200 mg đến 400 mg uống BID (100 mg đến 200 mg uống BID ở bệnh nhân dưới 40 kg)
Letermovir	Voriconazole C tối đa ↓ 39% Voriconazole AUC_{0-12} ↓ 44%	Nếu không thể tránh được việc dùng đồng thời voriconazole

https://nhathuocngocanh.com/

[Chất cảm ứng CYP2C9 và CYP2C19]	Voriconazole C_{12} ↓ 51%	với letermovir, theo dõi xem có mất tác dụng của voriconazole hay không.
Glasdegib *[Dẫn xuất CYP3A4]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ glasdegib trong huyết tương và tăng nguy cơ kéo dài QTc.	Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, nên thường xuyên theo dõi điện tâm đồ.
Thuốc ức chế enzym tyrosin (như axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) *[Dẫn xuất CYP3A4]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của chất ức chế tyrosin kinase được chuyển hóa bởi CYP3A4.	Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời, nên giảm liều chất ức chế enzym tyrosin.
Thuốc chống đông máu Warfarin (liều duy nhất30 mg kết hợp với 300 mg BID voriconazole) *[Dẫn xuất CYP2C9]* Các coumarin uống khác (như phenprocoumon, acenocoumarol) *[Dẫn xuất CYP2C9 và CYP3A4]*	Thời gian prothrombin tăng tối đa khoảng 2 lần. Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có thể làm tăng nồng độ coumarin trong huyết tương, có thể gây tăng thời gian prothrombin.	Nên theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin hoặc các xét nghiệm chống đông phù hợp khác. Liều lượng thuốc chống đông máu nên được điều chỉnh cho phù hợp.
Ivacaftor *[Dẫn xuất CYP3A4]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ ivacaftor trong huyết tương với nguy cơ tăng phản ứng bất lợi.	Khuyến cáo giảm liều ivacaftor.
Benzodiazepin *[dẫn xuất CYP3A4]* Midazolam (tiêm 0,05 mg/kg I.V liều đơn) Midazolam (uống 7,5 mg liều đơn) Các benzodiazepine khác (như triazolam, alprazolam)	Trong một nghiên cứu độc lập, Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,7 lần Trong một nghiên cứu độc lập, Midazolam C_{max} ↑ 3,8 lần Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 10,3 lần Mặc dù chưa được nghiên cứu trên lâm sàng, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ trong huyết tương của các benzodiazepin được chuyển hóa bởi CYP3A4 và dẫn đến kéo dài tác dụng an thần.	Cần xem xét giảm liều benzodiazepin
Thuốc ức chế miễn dịch *[Dẫn xuất CYP3A4]* Sirolimus (2 mg liều đơn) Ciclosporin (ở những bệnh nhân ghép thận ổn định được điều trị liệu pháp ciclosporin mạn tính) 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 t ↑ 221%	**Chống chỉ định** dùng đồng thời voriconazole và sirolimus. Khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole ở những bệnh nhân đã dùng ciclosporin, nên giảm một nửa liều ciclosporin và cần thận theo dõi mức ciclosporin. Tăng nồng độ ciclosporin có liên quan đến độc tính trên thận. Khi ngừng voriconazole, phải theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin và tăng liều khi cần thiết.

https://nhathuocngocanh.com/

		Khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole ở những bệnh nhân đã sử dụng tacrolimus, nên giảm liều tacrolimus xuống 1/3 liều ban đầu và theo dõi cẩn thận nồng độ tacrolimus. Tăng nồng độ tacrolimus có liên quan đến độc tính trên thận. Khi ngừng voriconazole, phải theo dõi cẩn thận nồng độ tacrolimus và tăng liều khi cần thiết.
Các opiat tác dụng *[Dẫn xuất CYP3A4]* Oxycodon (10 mg liều đơn)	Trong một nghiên cứu độc lập, Oxycodon C_{max} ↑ 1,7 lần Oxycodon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3,6 lần	Giảm liều trong oxycodon và các opiat tác dụng dài khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (như hydrocodon) nên được xem xét. Có thể cần theo dõi thường xuyên các phản ứng có hại liên quan đến các opiat.
Methadon (32-100 mg QD) *[Dẫn xuất CYP3A4]*	R-methadon (hoạt tính) C_{max} ↑31% R-methadon (hoạt tính) AUC_{τ} ↑47% S-methadon C_{max} ↑ 65% S-methadon AUC_{τ} ↑ 103%	Khuyến cáo thường xuyên theo dõi các phản ứng bất lợi và độc tính liên quan đến methadon, bao gồm kéo dài khoảng QTc. Có thể cần giảm liều methadon.
Thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) *[Dẫn xuất CYP2C9]* Ibuprofen (400 mg liều đơn) Diclofenac (50 mg liều đơn)	S-Ibuprofen C_{max} ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100% Diclofenac C_{max} ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Nên theo dõi thường xuyên các phản ứng bất lợi và độc tính liên quan đến các NSAID. Có thể cần giảm liều các NSAID.
Omeprazol (40 mg QD) * *[Chất ức chế CYP2C19; dẫn xuất CYP2C19 và CYP3A4]*	Omeprazol C_{max} ↑ 116% Omeprazol AUC_{τ} ↑ 280% Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 41% Các chất ức chế bơm proton khác là dẫn xuất CYP2C19 có thể bị ức chế bởi voriconazole và có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này.	Không cần điều chỉnh liều voriconazole. Khi bắt đầu dùng voriconazole ở những bệnh nhân đã dùng liều omeprazol từ 40 mg trở lên, nên giảm 1/2 liều omeprazol.
Thuốc uống tránh thai * *[Dẫn xuất 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% Voriconazole C_{max} ↑ 14% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 46%	Khuyến cáo theo dõi các phản ứng bất lợi liên quan đến thuốc tránh thai đường uống và voriconazole.
Các opiat tác dụng ngắn *[dẫn xuất CYP3A4]* Alfentanil (20 µg/kg liều đơn, đồng thời với naloxon) 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	Giảm liều của alfentanil, fentanyl và các opiat tác dụng ngắn khác có cấu trúc tương tự như alfentanil và đã chuyển hóa bởi CYP3A4 (như sufentanil) nên được xem xét. Khuyến cáo theo dõi kéo dài và giám sát thường xuyên đối với suy hô hấp và phản ứng bất lợi liên quan đến các opiate khác.

https://nhathuocngocanh.com/

Statin (như lovastatin) *[Dẫn xuất CYP3A4]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu về mặt lâm sàng, voriconazole có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của statin được chuyển hóa bởi CYP3A4 và có thể dẫn đến tiêu cơ vân.	Nếu không thể tránh sử dụng dùng đồng thời voriconazole với statin được chuyển hóa bởi CYP3A4, thì nên xem xét giảm liều statin.
Các thuốc Sulphonylurea (như tolbutamid, glipizid, glyburid) *[Dẫn xuất CYP2C9]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ sulphonylurea trong huyết tương và gây hạ đường huyết.	Khuyến cáo theo dõi cẩn thận lượng đường trong máu. Cần xem xét giảm liều lượng sulfonylurea.
Các thuốc Vinca Alkaloid (như vincristin và vinblastin) *[Dẫn xuất CYP3A4]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có khả năng làm tăng nồng độ vinca alkaloid trong huyết tương và dẫn đến ngộ độc thần kinh.	Cần xem xét việc giảm liều lượng các thuốc nhóm vinca alkaloid
Các chất ức chế protease HIV (như saquinavir, amprenavir và nelfinavir) * *[Dẫn xuất và chất ức chế CYP3A4]*	Chưa được nghiên cứu lâm sàng. Ở các nghiên cứu *in vitro* cho thấy voriconazole có thể ức chế chuyển hóa của các chất ức chế protease HIV và chuyển hóa của voriconazole cũng có thể bị ức chế bởi các chất ức chế protease HIV.	Theo dõi cẩn thận cho bất kỳ độc tính xuất hiện của thuốc và/hoặc thiếu hiệu quả, và có thể cần điều chỉnh liều.
Thuốc ức chế enzym sao chép ngược không nucleoside khác (NNRTIs) (như delavirdin, nevirapin)* *[Dẫn xuất, chất ức chế của CYP3A4 hoặc chất cảm ứng CYP450]*	Chưa được nghiên cứu lâm sàng. Ở trong các nghiên cứu *in vitro* cho thấy sự chuyển hóa của voriconazole có thể bị ức chế bởi NNRTI và voriconazole có thể ức chế sự chuyển hóa của NNRTI. Những phát hiện về ảnh hưởng của efavirenz trên voriconazole cho thấy rằng sự chuyển hóa của voriconazole có thể được cảm ứng bởi một NNRTI.	Theo dõi cẩn thận cho bất kỳ độc tính xuất hiện của thuốc và/hoặc thiếu hiệu quả, và có thể cần điều chỉnh liều.
Tretinoin *[dẫn xuất CYP3A4]*	Mặc dù chưa được nghiên cứu, voriconazole có thể làm tăng nồng độ tretinoin và tăng nguy cơ các phản ứng bất lợi (pseudotumor cerebri, tăng canxi huyết).	Khuyến cáo điều chỉnh liều tretinoin trong khi điều trị với voriconazole 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) *[Dẫn xuất P-gp]*	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUCτ ↔	Không điều chỉnh liều
Indinavir (800 mg QD) *[Chất ức chế và dẫn xuất CYP3A4]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_τ ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUC_τ ↔	Không điều chỉnh liều
Các kháng sinh nhóm macrolid Erythromycin (1 g BID) *[Chất ức chế CYP3A4]* Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazole C_{max} và AUC_τ ↔ Voriconazole C_{max} và AUC_τ ↔ Tác dụng của voriconazole đối với erythromycin hoặc azithromycin chưa được biết	Không điều chỉnh liều

https://nhathuocngocanh.com/

Acid mycophenolic (Liều đơn 1 g) *[Dẫn xuất UDP-glucuronyl transferase]*	Mycophenolic acid C_{max} ↔ Mycophenolic acid AUC_t ↔	Không điều chỉnh liều
Thuốc corticosteroid Prednisolon (60 mg liều đơn) *[Dẫn xuất CYP3A4]*	Prednisolon C_{max} ↑ 11% Prednisolon $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	Không điều chỉnh liều Bệnh nhân đang điều trị dài với voriconazole và corticosteroid (bao gồm corticosteroid dạng hít như budesonid và corticosteroid qua mũi) nên được theo dõi cẩn thận về rối loạn chức năng vỏ thượng thận cả trong khi điều trị và sau khi ngừng voriconazole.
Ranitidin (150 mg BID) *[Tăng pH dạ dày]*	Voriconazole C_{max} và AUC_t ↔	Không điều chỉnh liều

Tương kỵ của thuốc

Các sản phẩm máu và các dung dịch chất điện giải đậm đặc

Các rối loạn điện giải như hạ kali máu, hạ magie máu và hạ canxi máu nên được điều trị trước khi bắt đầu điều trị bằng voriconazole. Không được dùng voriconazole đồng thời với bất kỳ sản phẩm máu hoặc các dung dịch của chất điện giải đậm đặc trong thời gian ngắn, ngay cả khi hai dịch truyền đang truyền trên các dây chuyền riêng biệt.

Dung dịch chứa chất điện giải (không đậm đặc)

Voriconazole dạng tiêm có thể được truyền cùng lúc với các dung dịch tiêm tĩnh mạch khác có chứa chất điện giải (không đậm đặc), nhưng phải truyền qua đường truyền riêng.

Dịch truyền dinh dưỡng (TPN)

Dịch truyền dinh dưỡng (TPN) không cần phải ngừng khi được chỉ định với voriconazole, nhưng cần phải được truyền qua một dây chuyền riêng biệt. Nếu được truyền qua ống thông có nhiều cổng, TPN cần được chỉ định bằng cổng khác với cổng được sử dụng cho voriconazole.

Dịch truyền Natri bicarbonat 4,2%

Voriconazole dạng tiêm không được pha loãng với dịch dịch này. Bản chất kiềm nhẹ của chất pha loãng này gây ra sự phân hủy nhẹ của Voriconazole sau 24 giờ bảo quản ở nhiệt độ phòng. Mặc dù nên bảo quản trong tủ lạnh sau khi pha, nhưng không nên sử dụng chất pha loãng này như một biện pháp phòng ngừa. Khả năng tương thích với các nồng độ khác chưa được biết.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Hồ sơ an toàn của voriconazole dựa trên cơ sở dữ liệu an toàn tích hợp của hơn 2.000 đối tượng (bao gồm 1.603 bệnh nhân trong các thử nghiệm điều trị và 270 đối tượng trong các thử nghiệm dự phòng). Điều này đại diện cho một quần thể không đồng nhất, bao gồm bệnh nhân mắc máu ác tính, bệnh nhân nhiễm HIV bị nhiễm nấm candida thực quản và nhiễm nấm 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 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 nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi thường từ nhẹ đến trung bình. Không có sự khác biệt đáng kể nào về mặt lâm sàng khi dữ liệu an toàn được phân tích theo độ tuổi, chủng tộc hoặc giới tính.

Trong bảng dưới đây, vì phần lớn các nghiên cứu có bản chất mở nên tất cả các tác dụng phụ có quan hệ và tần suất ở 1.873 người lớn tổng hợp từ các nghiên cứu điều trị (1.603) và dự phòng (270) theo hệ thống cơ quan và tần suất.

Các loại tần suất được biểu thị là rất phổ biến (≥ 1/10); phổ biến (≥ 1/100 đến <1/10); không phổ biến (≥ 1/1000 đến <1/100); hiếm (≥ 1/10000 đến <1/1000); rất hiếm (<1/10000) và không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

https://nhathuocngocanh.com/

Trong mỗi nhóm tần số, các tác dụng không mong muốn được thể hiện theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Bảng 6: Tác dụng không mong muốn được báo cáo ở các đối tượng được chỉ định voriconazole:

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng
Nhiễm khuẩn và nhiễm nấm	Rất phổ biến	Viêm xoang
	Phổ biến	Viêm đại tràng giả mạc
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	Không biết	Ung thư biểu mô tế bào vảy (bao gồm SCC da tại chỗ, hoặc bệnh Bowen) *
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Phổ biến	Mất bạch cầu hạt (bao gồm sốt giảm bạch cầu và giảm bạch cầu trung tính) , giảm ba dòng tế bào, giảm tiểu cầu (bao gồm ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch), giảm bạch cầu, thiếu máu
	Không phổ biến	Suy tủy xương, hội chứng hạch to, tăng bạch cầu ái toan
	Hiếm	Đông máu nội mạch lan tỏa
Rối loạn hệ miễn dịch	Không phổ biến	Quá mẫn
	Hiếm	Phản ứng giả phản vệ
Rối loạn nội tiết	Không phổ biến	Suy vỏ thượng thận, suy giáp
	Hiếm	Cường giáp
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	Rất phổ biến	Phù ngoại biên
	Phổ biến	Hạ đường huyết, hạ kali máu, hạ natri máu
Rối loạn tâm thần	Phổ biến	Trầm cảm, ảo giác, lo âu, mất ngủ, kích động, trạng thái lú lẫn
Rối loạn hệ thần kinh	Rất phổ biến	Đau đầu
	Phổ biến	Co giật, ngất, run, tăng trương lực cơ (bao gồm cứng gáy và chuột rút cơ), loạn cảm, buồn ngủ, chóng mặt
	Không phổ biến	Phù não, bệnh não (bao gồm bệnh não thiếu oxy máu và bệnh não chuyển hóa), rối loạn ngoại tháp (bao gồm akathisia và parkinson), bệnh thần kinh ngoại biên, mất điều hòa, giảm cảm giác, rối loạn thần kinh
	Hiếm	Bệnh não do gan, hội chứng guillain-Barre, rung giật nhãn cầu
Rối loạn mắt	Rất phổ biến	Khiếm thị
	Phổ biến	Xuất huyết võng mạc
	Không phổ biến	Rối loạn thần kinh thị giác (viêm dây thần kinh thị giác kéo dài), phù gai thị, cơn xoay mắt, nhìn đôi, viêm củng mạc, viêm mí mắt
	Hiếm	Teo thị giác, đục giác mạc
Rối loạn tai và mê cung	Không phổ biến	Suy giảm thính lực, chóng mặt, ù tai
Rối loạn tim	Phổ biến	Rối loạn nhịp tim trên thất, nhịp tim nhanh, nhịp tim chậm
	Không phổ biến	Rung thất, ngoại tâm thu-thất, nhịp nhanh thất, kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, nhịp nhanh trên thất
	Hiếm	Xoắn đỉnh, blốc nhĩ thất (AV) hoàn toàn blốc nhánh, nhịp nút nhĩ thất
Rối loạn mạch	Phổ biến	Hạ huyết áp, viêm tĩnh mạch
	Không phổ biến	Viêm tắc tĩnh mạch, viêm mạch bạch huyết
	Rất phổ biến	Suy hô hấp (bao gồm khó thở và khó thở khi gắng sức)

https://nhathuocngocanh.com/

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Phổ biến	Hội chứng suy hô hấp cấp, phù phổi
Rối loạn tiêu hóa	Rất phổ biến	Tiêu chảy, nôn mửa, đau bụng, buồn nôn
	Phổ biến	Viêm môi, khó tiêu, táo bón, viêm lợi
	Không phổ biến	Viêm phúc mạc, viêm tụy, sưng lưỡi, viêm tá tràng, viêm dạ dày ruột, viêm lưỡi
Rối loạn gan mật	Rất phổ biến	Kiểm tra chức năng gan bất thường
	Phổ biến	Vàng da, vàng da ứ mật, viêm gan (Bao gồm tổn thương gan do thuốc, viêm gan nhiễm độc, tổn thương tế bào gan và nhiễm độc gan)
	Không phổ biến	Suy gan, gan to, viêm túi mật, sỏi mật
Rối loạn da và mô dưới da	Rất phổ biến	Phát ban
	Phổ biến	Viêm da tróc vảy, rụng tóc, phát ban dát sần, ngứa, ban đỏ
	Không phổ biến	Hội chứng Stevens – Johnson, quang độc tính, ban xuất huyết, mày đay, dị ứng da, phát ban sần, chàm
	Hiếm	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân kèm theo phản ứng thuốc (DRESS), phù mạch, dày sừng hoạt hóa*, ban đỏ giả đa dạng, bệnh vảy nến, phát ban do thuốc
	Không biết	Lupus ban đỏ ở da*, tàn nhang*, đổi mồi*
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất phổ biến	Đau lưng
	Không phổ biến	Viêm khớp
	Hiếm	Viêm màng xương *
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất phổ biến	Suy thận cấp, tiểu máu
	Không phổ biến	Hoại tử ống thận, protein niệu, viêm thận
Các rối loạn chung và tại chỗ tiêm	Rất phổ biến	Sốt
	Phổ biến	Đau ngực, phù mặt (bao gồm phù quanh ổ mắt, phù môi, phù miệng), suy nhược, ớn lạnh
	Không phổ biến	Phản ứng tại chỗ tiêm truyền, bệnh giống cúm
Xét nghiệm	Khổ biến	Creatinin máu tăng
	Không phổ biến	Urê máu tăng, cholesterol máu tăng
* Những tác dụng không mong muốn này được xác định trong quá trình lưu hành thuốc.		

Mô tả các tác dụng không mong muốn

Rối loạn thị giác

Trong các nghiên cứu lâm sàng, suy giảm thị lực (gồm nhìn mờ, sợ ánh sáng, nhiễm trùng, loạn sắc thị, mù màu, chứng nhìn xanh, rối loạn mắt, nhìn quầng sáng, quáng gà, ảo thị về chuyển động, lóa mắt, u thần kinh tọa, giảm thị lực, độ sáng thị giác, khiếm khuyết thị trường, thủy tinh thể nổi và chứng thấy sắc vàng) với voriconazole rất phổ biến. Những suy giảm thị lực này là thoáng qua và có thể hồi phục hoàn toàn, phần lớn sẽ tự khỏi trong vòng 60 phút và không có ảnh hưởng thị giác lâu dài đáng kể được ghi nhận trên lâm sàng.

Có bằng chứng về sự suy giảm khi dùng lặp lại các liều voriconazole. Suy giảm thị lực thường nhẹ, hiếm khi phải ngừng thuốc và không liên quan đến di chứng trong thời gian dài. Suy giảm thị lực có thể liên quan đến nồng độ trong huyết tương và/hoặc liều cao hơn.

Cơ chế tác dụng 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, ảnh hưởng của voriconazole trên chức năng võng mạc dẫn đến giảm biên độ sóng điện võng mạc (ERG). Các thay đổi ERG không phát triển trong 29 ngày điều trị và có thể hồi phục hoàn toàn khi ngừng voriconazole.

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

0313974951 CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM NEW FAR EAST T.P HỒ

https://nhathuocngocanh.com/

Phản ứng trên da

Các phản ứng trên da thường gặp ở những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole trong các nghiên cứu lâm sàng, nhưng những bệnh nhân này mắc các bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng và đang điều trị nhiều thuốc đồng thời. Phần lớn phát ban ở mức độ nhẹ đến trung bình. Bệnh nhân hiếm khi xuất hiện các phản ứng da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (không phổ biến), hoại tử biểu bì nhiễm độc (hiếm gặp) và hồng ban đa dạng (hiếm gặp) trong khi điều trị bằng voriconazole.

Nếu một bệnh nhân phát ban, phải được theo dõi chặt chẽ và ngưng sử dụng voriconazole nếu các tổn thương tiến triển. Các phản ứng nhạy cảm với ánh sáng như chấm tàn nhang, đổi mồi và dày sừng hoạt hóa đã được báo cáo, đặc biệt là khi điều trị lâu dài.

Đã có báo cáo về ung thư biểu mô tế bào vảy của da ở những bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole trong thời gian dài; hiện chưa rõ cơ chế.

Xét nghiệm chức năng gan

Tỷ lệ tổng thể của tăng transaminase > 3 lần ULN (không nhất thiết phải bao gồm một tác dụng phụ) trong chương trình lâm sàng voriconazole là 18% (319/1.768) ở người lớn và 25,8% (73/283) ở các đối tượng trẻ em được sử dụng voriconazole để gộp chung điều trị và dự phòng. Các bất thường về 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 hoặc được giải quyết trong quá trình điều trị mà không cần điều chỉnh liều hoặc sau khi điều chỉnh liều, bao gồm cả ngừng điều trị.

Voriconazole hiếm khi liên quan đến các trường hợp nhiễm độc gan nghiêm trọng ở những bệnh nhân có bệnh tiềm ẩn nghiêm trọng khác bao gồm các trường hợp vàng da và một số trường hợp hiếm gặp là viêm gan và suy gan dẫn đến tử vong.

Các phản ứng liên quan đến truyền dịch

Khi sử dụng voriconazole truyền tĩnh mạch ở người khỏe mạnh, các phản ứng phản vệ bao gồm đỏ mặt, 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. Cần cân nhắc ngừng truyền nếu các phản ứng này xảy ra.

Dự phòng

Trong một nghiên cứu đa trung tâm đã biết tên thuốc, so sánh voriconazole và itraconazol như là biện pháp dự phòng chính ở người lớn và thanh thiếu niên nhận dị sinh do cấy ghép tế bào máu mà đã được chứng minh chắc chắn hoặc có thể xảy ra nhiễm nấm xâm lấn trước đó, ngừng sử dụng voriconazole vĩnh viễn do các tác dụng phụ được báo cáo ở 39,3% đối tượng so với 39,6% đối tượng ở nhóm itraconazol. Các tác dụng không mong muốn trên gan cấp cứu khi điều trị dẫn đến ngừng nghiên cứu thuốc vĩnh viễn cho 50 đối tượng (21,4%) được điều trị bằng voriconazole và cho 18 đối tượng (7,1%) được điều trị bằng itraconazol.

Bệnh nhi

Tính an toàn của voriconazole đã được nghiên cứu ở 288 bệnh nhi từ 2 đến <12 tuổi (169) và 12 đến <18 tuổi (119) được dùng voriconazole để dự phòng (183) và sử dụng điều trị (105) trong các nghiên cứu lâm sàng. Tính an toàn của voriconazole cũng được nghiên cứu ở 158 bệnh nhi khác từ 2 đến <12 tuổi trong các chương trình mở rộng. Nhìn chung, hồ sơ tính an toàn của voriconazole ở trẻ em tương tự như ở người lớn. Tuy nhiên, xu hướng đối với tần suất tăng men gan cao hơn được báo cáo là các tác dụng không mong muốn trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân trẻ em so với người lớn (tăng transaminase 14,2% ở bệnh nhi so với 5,3% ở người lớn). Dữ liệu sau khi lưu hành cho thấy có thể có tỷ lệ xuất hiện các phản ứng da (đặc biệt là hồng ban) ở bệnh nhi cao hơn so với người lớn. Trong số 22 bệnh nhân dưới 2 tuổi được sử dụng voriconazole trong một chương trình sử dụng vì mục đích nhân đạo, các phản ứng phụ 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 men gan (1), phát ban (1) và phù gai (1).

Đã có những báo cáo sau khi sản phẩm ra thị trường về viêm tụy ở bệnh nhi.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ LÝ:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, có 3 trường hợp quá liều do vô ý. Tất cả đều xảy ra ở bệnh nhi, những người đã nhận được gấp 5 lần liều voriconazole truyền tĩnh mạch được khuyến cáo. Một phản ứng bất lợi duy nhất của chứng sợ ánh sáng trong thời gian 10 phút đã được báo cáo.

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho voriconazole.

https://nhathuocngocanh.com/

Voriconazole được thẩm tách máu với độ thanh thải 121 ml/phút. Thành phần SBECD được lọc với độ thanh thải 55 ml/phút. Trong trường hợp quá liều, thẩm phân tách máu có thể hỗ trợ loại bỏ voriconazole và SBECD khỏi cơ thể.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống nấm hệ thống, dẫn xuất triazole.
Mã ATC: J02AC03

Cơ chế tác dụng

Voriconazole là một thuốc chống nấm nhóm triazole. Cơ chế hoạt động chính của voriconazole là ức chế quá trình khử methyl của 14 alpha-lanosterol được điều hòa bởi cytochrom P450 của nấm, một bước thiết yếu trong sinh tổng hợp ergosterol của nấm. Sự tích lũy các 14 alpha-metyl sterol tương quan với sự giảm ergosterol trong màng tế bào nấm sau đó và có thể chịu trách nhiệm về hoạt động kháng nấm của voriconazole. Voriconazole được chứng minh là có tính chọn lọc đối với các enzym cytochrom P-450 của nấm hơn là cho các hệ thống enzyme cytochrom P-450 của động vật có vú.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Trong 10 nghiên cứu điều trị, giá trị trung bình cho nồng độ trung bình và tối đa trong huyết tương ở các đối tượng riêng lẻ trong các nghiên cứu tương ứng là 2425 ng/ml (khoảng tứ phân vị từ 1193 đến 4380 ng/ml) và 3742 ng/ml (khoảng tứ phân vị từ 2027 đến 6302 ng/ml). Chưa tìm thấy mối liên quan tích cực giữa nồng độ voriconazole trong huyết tương trung bình, tối đa hoặc tối thiểu và hiệu quả trong các nghiên cứu điều trị và mối quan hệ này chưa được biết trong các nghiên cứu dự phòng.
Phân tích dược động học-dược lực học của dữ liệu nghiên cứu lâm sàng đã xác định mối liên quan tích cực giữa nồng độ voriconazole trong huyết tương và cả những bất thường trong xét nghiệm chức năng gan và rối loạn thị giác. Điều chỉnh liều trong các nghiên cứu dự phòng chưa được nghiên cứu.

Hiệu quả và an toàn trên lâm sàng

In vitro, voriconazole hiển thị hoạt tính kháng nấm phổ rộng với hiệu quả kháng nấm đối với các loài *Candida* (bao gồm *C. krusei* kháng fluconazol và các chủng đề kháng *C. glabrata* và *C. albicans*) và hoạt tính diệt nấm đối với tất cả các loài *Aspergillus* được thử nghiệm. Ngoài ra, voriconazole cho thấy hoạt tính diệt nấm *in vitro* chống lại các mầm bệnh nấm mới nổi, bao gồm cả *Scedosporium* hoặc *Fusarium* có tính nhạy cảm hạn chế với các thuốc chống nấm hiện có.
Hiệu quả lâm sàng được xác định là đáp ứng một phần hoặc toàn phần đã được chứng minh đối với *Aspergillus* spp. bao gồm *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *Candida* spp., bao gồm *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* và *C. tropicalis* và số lượng 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 được điều trị (thường cho đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn) bao gồm các trường hợp riêng biệt của *Alternaria* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Cladosporium* spp., *Coccidioides immitis*, *Conidiobolus coronatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Exserohilum rostratum*, *Exophiala spinifera*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Madurella mycetomatis*, *Paecilomyces lilacinus*, *Penicillium* spp. bao gồm *P. marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* và *Trichosporon* spp. bao gồm cả nhiễm *T. beigelii*.
Hoạt tính *in vitro* chống lại các chủng phân lập 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 nồng độ của voriconazole trong khoảng 0,05 đến 2 µg/ml.
Hoạt tính *in vitro* chống lại các mầm bệnh sau đã được chứng minh, nhưng ý nghĩa lâm sàng chưa được biết: *Curvularia* spp. và *Sporothrix* spp.

Các điểm nhạy cảm giới hạn

Để phân lập và xác định sinh vật gây bệnh, cần thực hiện việc lấy mẫu để nuôi cấy nấm và nên được thực hiện các thí nghiệm nghiên cứu có liên quan khác (huyết thanh học, mô bệnh học). Có thể bắt đầu điều trị trước khi có kết quả nuôi cấy và các nghiên cứu khác trong phòng thí nghiệm, nhưng liệu pháp kháng nấm nên được điều chỉnh ngay khi có kết quả.

https://nhathuocngocanh.com/

Các loài thường xuyên gây bệnh cho người bao gồm *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* và *C. krusei*, tất cả thường biểu 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 loài *Candida* là không thống nhất. Cụ thể, đối với *C. glabrata*, MIC của voriconazole đối với các chủng phân lập đề 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 loại nấm *Candida* đến mức loài. Nếu thử nghiệm tính nhạy cảm với kháng nấm có sẵn, kết quả MIC có thể được giải thích bằng cách sử dụng các tiêu chí điểm nhạy cảm giới hạn do EUCAST (Ủy ban châu âu về thử nghiệm tính nhạy cảm với kháng vi sinh) thiết lập.

Các điểm nhạy cảm giới hạn (breakpoint) do EUCAST

Loài *Candida* và *Aspergillus*	Điểm nhạy cảm giới hạn MIC (mg/L)	
	≤S (Nhạy cảm)	>R (Đề kháng)
Candida albicans [1]	0,06	0,25
Candida dubliniensis [1]	0,06	0,25
Candida glabrata	Chưa đủ bằng chứng (IE)	IE
Candida krusei	IE	IE
Candida parapsilosis [1]	0,125	0,25
Candida tropicalis [1]	0,125	0,25
Candida guilliermondii [2]	IE	IE
Các *Candida* khác không liên quan đến điểm nhạy cảm giới hạn[3]	IE	IE
Aspergillus fumigatus [4]	1	1
Aspergillus nidulans [4]	1	1
Aspergillus flavus	IE[5]	IE[5]
Aspergillus niger	IE[5]	IE[5]
Aspergillus terreus	IE[5]	IE[5]
Các điểm giới hạn nhạy cảm không liên quan đến loài[6]	IE	IE

[1] Các chủng có giá trị MIC trên điểm nhạy cảm giới hạn (S/I) là rất hiếm hoặc chưa được báo cáo. Các xét nghiệm định danh và thử tính nhạy cảm với vi sinh vật trên bất kỳ chủng phân lập nào phải được lặp lại và nếu kết quả được xác định thì chủng này được gửi đến phòng thí nghiệm đối chiếu. Cho đến khi có bằng chứng về đáp ứng lâm sàng đối với các chủng phân lập được xác định với MIC cao hơn ngưỡng kháng thuốc hiện tại, chúng sẽ được báo cáo là kháng thuốc. Đáp ứng lâm sàng 76% đạt được trong các trường hợp nhiễm nấm do các loài được liệt kê bên dưới khi MIC thấp hơn hoặc bằng ngưỡng dịch tễ học. Do đó, các chủng của *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* và *C. tropicalis* được coi là dễ bị nhiễm bệnh.

[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 nhạy cảm giới hạn 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 nhạy cảm giới hạn 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) voriconazole có thể được sử dụng với điều kiện đảm bảo đủ phơi nhiễm".

[5] ECOFF đối với loài này thông thường với một độ pha loãng cao hơn hai lần so với *A. fumigatus*.

[6] Các điểm nhạy cảm giới hạn 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 ở bệnh nhân nhiễm nấm aspergillosis có tiên lượng xấu

Voriconazole có hoạt tính diệt nấm *in vitro* chống lại *Aspergillus* spp. Hiệu quả và lợi ích sống sót của voriconazole so với amphotericin B thông thường trong điều trị ban đầu bệnh nấm *aspergillosis* xâm lấn cấp tính đã được chứng minh trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, biết tên thuốc trên 277 bệnh nhân suy giảm miễn dịch được điều trị trong 12 tuần. Voriconazole dùng đường tĩnh mạch với liều

https://nhathuocngocanh.com/

nạp 6 mg/kg cứ 12 giờ một lần trong 24 giờ đầu, sau đó là liều duy trì 4 mg/kg cứ 12 giờ một lần trong tối thiểu 7 ngày. Sau đó có thể chuyển sang dạng uống với liều 200 mg cứ 12 giờ một lần. Thời gian trung bình của điều trị với voriconazole tiêm truyền tĩnh mạch là 10 ngày (trong khoảng 2-85 ngày). Sau liệu trình voriconazole truyền tĩnh mạch, thời gian trung bình của liệu trình voriconazole uống là 76 ngày (khoảng từ 2-232 ngày).

Đáp ứng toàn bộ thành công (giải quyết hoàn toàn hoặc một phần tất cả các dấu hiệu, triệu chứng liên quan, các bất thường khi chụp X-quang/nội soi phế 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 trong 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 thời gian ngừng thuốc do độc tính.

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

Các nghiên cứu bao gồm bệnh nhiễm *aspergillus* não, xoang, phổi và lan tỏa ở những bệnh nhân cấy ghép tủy xương và cơ quan nội tạng đặc, bệnh máu ác tính, ung thư và AIDS.

Bệnh nấm *Candida* huyết ở bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính:

Hiệu quả của voriconazole so với phác đồ của amphotericin B, sau đó là fluconazol trong điều trị căn bản ở bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* huyết đã được chứng minh trong một nghiên cứu có thuốc đối chứng, biết tên thuốc. 377 bệnh nhân không giảm bạch cầu trung tính (trên 12 tuổi) bị nhiễm nấm *Candida* huyết đã được ghi nhận trong nghiên cứu, trong đó 248 người được điều trị bằng voriconazole. 9 đối tượng trong nhóm voriconazole và 5 đối tượng ở nhóm amphotericin B, tiếp theo là nhóm fluconazol cũng bị nhiễm nấm đã được chứng minh về mặt nấm học trong mô sâu. Bệnh nhân suy thận bị loại khỏi nghiên cứu này. Thời gian trung bình điều trị là 15 ngày ở cả hai nhóm điều trị. Trong phân tích ban đầu, phản ứng thành công theo đánh giá của Hội đồng đánh giá dữ liệu (DRC) không được biết thuốc nghiên cứu được định nghĩa là giải quyết /cải thiện tất cả các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của nhiễm nấm bằng cách loại nấm *Candida* khỏi máu và các vị trí bị nhiễm ở mô sâu 12 tuần sau lần cuối điều trị (EOT). Những bệnh nhân không được đánh giá 12 tuần sau lần cuối điều trị được coi là điều trị thất bại. Phân tích tuần thứ 12 sau EOT, 41% bệnh nhân ở cả hai nhóm điều trị đều có đáp ứng thành công.

Trong một phân tích thứ cấp, sử dụng các đánh giá DRC tại thời điểm đánh giá cuối cùng (EOT, hoặc 2, 6 hoặc 12 tuần sau EOT) voriconazole và phác đồ amphotericin B tiếp theo là fluconazol có tỷ lệ đáp ứng thành công tương ứng là 65% và 71%. Đánh giá về kết quả thành công tại mỗi thời điểm được trình bày trong bảng sau.

Thời gian	Voriconazole (N=248)	Amphotericin B → fluconazol (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* xâm lấn nghiêm trọng:

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

Nhiễm nấm *Scedosporium* và *Fusarium*

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

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

https://nhathuocngocanh.com/

ứng một phần) của 7 bệnh nhân nhiễm *S. prolificans*. Ngoài ra, 1 trong 3 bệnh nhân bị nhiễm nấm gây ra do hơn một loại nấm bao gồm cả *Scedosporium* spp.
Fusarium spp.: 7 bệnh nhân (3 đáp ứng hoàn toàn, 4 đáp ứng một phần) trong số 17 bệnh nhân đã 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 người bị nhiễm nấm lan tỏa. Thêm 4 bệnh nhân khác mắc bệnh fusariosis đã bị nhiễm nấm do một số chủng gây ra. 2 trong số đó đã có kết quả điều trị thành công.
Phần lớn bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole đối với các bệnh nhiễm nấm hiếm gặp nêu trên đều không dung nạp hoặc đề kháng với liệu pháp kháng nấm trước đó.

Dự phòng ban đầu nhiễm nấm xâm lấn - Hiệu quả ở những bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) không được chứng minh chắc chắn có hoặc có khả năng nhiễm nấm lan tỏa quan trọng (IFI)
Voriconazole đã được so sánh với itraconazol như là biện pháp dự phòng bước đầu trong một nghiên cứu được biết tên thuốc, so sánh, đa trung tâm ở người lớn và vị thành niên nhận HSCT dị sinh mà không có chứng minh hoặc có thể xảy ra IFI trước đó. Thành công được định nghĩa là khả năng tiếp tục điều trị dự phòng bằng thuốc nghiên cứu trong 100 ngày sau HSCT (không ngừng thuốc> 14 ngày) và sống sót mà không được chứng minh hoặc có thể xảy ra IFI trong 180 ngày sau HSCT. Nhóm chỉ định để điều trị có điều chỉnh (MITT) bao gồm 465 người nhận HSCT di truyền với 45% bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu dòng cấp tính (AML). Từ tất cả các bệnh nhân, 58% được sử dụng phác đồ điều trị trước khi cấy ghép. Dự phòng bằng thuốc nghiên cứu được bắt đầu ngay sau khi HSCT: 224 nhận voriconazole và 241 nhận itraconazol. Thời gian trung bình điều trị dự phòng bằng thuốc nghiên cứu là 96 ngày đối với voriconazole và 68 ngày đối với itraconazol ở nhóm MITT.

Tỷ lệ thành công và các điểm kết thúc thứ cấp khác

Điểm kết thúc nghiên cứu	Voriconazole 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 **
Đã 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
Sống soát đến ngày 180	184 (82,1%)	197 (81,7%)	0,4% (-6,6%, 7,4%)	0,9107
Được chứng minh chắc chắn có hoặc có khả năng nhiễm nấm tan tỏa quan trọng IFI đến ngày 180	3 (1,3%)	5 (2,1%)	-0,7% (-3,1%, 1,6%)	0,5390
Được chứng minh chắc chắn có hoặc có khả năng nhiễm nấm tan tỏa quan trọng IFI đến ngày 100	2 (0,9%)	4 (1,7%)	-0,8% (-2,8%, 1,3%)	0,4589
Được chứng minh chắc chắn có hoặc có khả năng nhiễm nấm tan tỏa quan trọng IFI 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 tinh cậy 95% và giá trị p thu được sau khi điều chỉnh cho ngẫu nhiên.

Tỷ lệ IFI cho đến ngày thứ 180 và điểm kết thúc chính của nghiên cứu, đó là thành công ở ngày thứ 180, đối với những bệnh nhân bị bệnh bạch cầu dòng cấp tính AML và đối với bệnh nhân được hóa trị liệu trước khi cấy ghép, được trình bày trong bảng dưới đây:

https://nhathuocngocanh.com/

Bệnh bạch cầu dòng cấp tính

Kết thúc nghiên cứu	Voriconazole (N = 98)	Itraconazol (N = 109)	Sự khác biệt về 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 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 biên độ nhỏ hơn được chứng minh. *** Sự khác biệt về tỷ lệ, KTC 95% thu được sau khi điều chỉnh cho ngẫu nhiên.			

Các phác đồ điều trị trước khi cấy ghép

Kết thúc nghiên cứu	Voriconazole (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%) [2]
Thành công ở ngày thứ 180 [1]	70 (56,0%)	53 (37,1%)	20,1% (8,5%, 31,7%) [3]
[1] Điểm kết thúc chính của nghiên cứu [2] Sử dụng biên độ 5%, không biên độ nhỏ hơn được chứng minh. [3] Sự khác biệt về tỷ lệ, KTC 95% thu được sau khi điều chỉnh cho ngẫu nhiên			

Dự phòng thứ cấp nhiễm nấm xâm lấn - Hiệu quả ở những bệnh nhân cấy ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) không được chứng minh chắc chắn có hoặc có khả năng nhiễm nấm lan tỏa quan trọng (IFI)

Voriconazole đã được nghiên cứu như là một biện pháp dự phòng thứ cấp trong một nghiên cứu đa trung tâm, không có thuốc đối chứng ở những người trưởng thành HSCT dị ghép đã được chứng minh hoặc có khả năng có nhiễm nấm xâm lấn trước đó. Điểm kết thúc chính là tỷ lệ xuất hiện nhiễm nấm xâm lấn đã được chứng minh chắc chắn và có thể xảy ra trong năm đầu tiên sau HSCT. Nhóm MITT gồm 40 bệnh nhân mắc IFI trước đó, trong đó có 31 bệnh nhân mắc bệnh aspergillosis, 5 bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* và 4 bệnh nhân mắc IFI khác. Thời gian trung bình điều trị dự phòng bằng thuốc nghiên cứu là 95,5 ngày ở nhóm MITT.

IFI đã chứng minh chắc chắn hoặc có khả năng xảy ra ở 7,5% (3/40) bệnh nhân trong năm đầu tiên sau HSCT, bao gồm một bệnh nhân nhiễm nấm *candida*, một bệnh nhân nhiễm scedosporiosis (cả hai đều tái phát IFI trước đó) và một bệnh nhân nhiễm zygomycosis. 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 voriconazole trong hơn 12 tuần, với 164 bệnh nhân được điều trị bằng voriconazole trong hơn 6 tháng.

Bệnh nhi

53 bệnh nhi từ 2 đến <18 tuổi được điều trị bằng voriconazole trong 2 nghiên cứu tiền lâm sàng đa trung tâm, biết tên thuốc, không so sánh. Một nghiên cứu thu nhận 31 bệnh nhân đã chứng minh chắc chắn hoặc nghi ngờ có thể mắc bệnh aspergillosis xâm lấn (IA), trong đó 14 bệnh nhân đã chứng minh chắc chắn hoặc nghi ngờ có thể IA và được đưa vào phân tích hiệu quả MITT. Nghiên cứu thứ hai ghi nhận 22 bệnh nhân nhiễm nấm Candida xâm lấn bao gồm cả nhiễm nấm *Candida* huyết (ICC) và nấm *Candida* thực quản (EC) cần điều trị chính hoặc điều trị cứu vãn, trong đó 17 bệnh nhân được đưa vào phân tích hiệu quả MITT. Đối với bệnh nhân IA, tỷ lệ đáp ứng chung toàn phần sau 6 tuần là 64,3% (9/14). Tỷ lệ đáp ứng toàn phần 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 phần tại EOT là 85,7% (6/7) và đối với bệnh nhân EC tỷ lệ đáp ứng toàn phần 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 bắt chéo đơn liều ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược để đánh giá tác động lên khoảng QTc ở người tình nguyện khỏe mạnh được tiến hành với ba liều voriconazole uống và ketoconazol. Mức

https://nhathuocngocanh.com/

tăng trung bình tối đa điều chỉnh do giả dược so với mức ban đầu sau 800, 1200 và 1600 mg voriconazole tương ứng là 5,1, 4,8 và 8,2 msec và đối với ketoconazol 800 mg là 7,0 msec. Không có đối tượng nào trong nhóm có mức tăng QTc ≥60 msec so với ban đầu. Không có đối tượng nào vượt quá ngưỡng lâm sàng là 500 msec.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Các đặc tính dược động học chung:

Dược động học của voriconazole đã được xác định ở những đối tượng khỏe mạnh, đối tượng đặc biệt và bệnh nhân. Trong thời gian sử dụng liều uống 200 mg hoặc 300 mg x 2 lần/ngày trong 14 ngày ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm nấm *aspergillus* (chủ yếu là những bệnh nhân có khối u ác tính của mô bạch huyết hoặc mô tạo máu), các đặc điểm dược động học quan sát được về sự hấp thu nhanh chóng, tích lũy và dược động học không tuyến tính và phù hợp với những điều quan sát được ở các 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 hơn tăng tỷ lệ. 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 nồng độ voriconazole tương tự như truyền tĩnh mạch 3 mg/kg. Liều duy trì đường uống 300 mg (hoặc 150 mg cho bệnh nhân dưới 40 kg) đạt được nồng độ huyết tương lên tới 4 mg/kg truyền tĩnh mạch. Khi sử dụng liều tải đối với tiêm truyền tĩnh mạch hoặc đường uống, 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 tải, sự tích lũy xảy ra khi dùng nhiều liều hai lần mỗi ngày với nồng độ voriconazole trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được vào ngày thứ 6 ở phần lớn các đối tượng.

Hấp thu:

Voriconazole được hấp thu nhanh chóng và gần như hoàn toàn sau khi uống, với nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) đạt được 1-2 giờ sau khi uống thuốc. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của voriconazole ước tính là 96%. Khi dùng nhiều liều voriconazole trong bữa ăn có nhiều chất béo, C_{max} và AUC_τ lần lượt giảm 34% và 24%. Sự hấp thu của voriconazole không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi của pH dạ dày.

Phân bố:

Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định đối với voriconazole được ước tính là 4,6 L/kg, cho thấy sự phân bố rộng rãi vào các mô. Liên kết với protein huyết tương được ước tính là 58%. Các mẫu dịch não tủy (CSF) từ 8 bệnh nhân trong một chương trình mở rộng cho thấy nồng độ voriconazole 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 ở gan các isoenzym CYP2C19, CYP2C9 và CYP3A4 ở cytochrom P450.

Sự biến đổi giữa các cá thể liên quan đến dược động học voriconazole là cao.

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

Chất chuyển hóa chính của voriconazole 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 góp phần vào hiệu quả tổng thể của voriconazole.

Thải trừ:

Voriconazole 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 voriconazole được đánh dấu phóng xạ, khoảng 80% hoạt động phóng xạ được phục hồi trong nước tiểu sau chỉ định đa liều với đường tĩnh mạch và 83% trong nước

https://nhathuocngocanh.com/

tiểu sau nhiều lần uống. Phần lớn (> 94%) tổng hoạt tính 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 voriconazole phụ thuộc vào liều và khoảng 6 giờ với liều 200 mg (uống). Do dược động học không tuyến tính, thời gian bán thải pha cuối của voriconazole phụ thuộc vào liều lượng và do đó không hữu ích trong dự đoán sự tích lũy hoặc thải trừ của voriconazole.

Dược động học với nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

Trong một nghiên cứu về đa liều uống, C_{max} và AUC_{τ} đối với phụ nữ trẻ khỏe mạnh cao hơn lần lượt là 83% và 113% so với nam thanh niên khỏe mạnh (18-45 tuổi). Trong cùng một nghiên cứu, không có sự khác biệt đáng kể về C_{max} và AUC_{τ} được ghi nhận 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 được thực hiện trên giới tính. Hồ sơ an toàn và nồng độ trong huyết tương quan sát được ở bệnh nhân nam và nữ là tương tự nhau. Do đó, không cần điều chỉnh liều lượng dựa trên giới tính.

Bệnh nhân cao tuổi

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

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

Bệnh nhi:

Liều khuyến cáo ở trẻ em và thanh thiếu niên dựa trên phân tích dược động học dân số từ dữ liệu thu được từ 112 bệnh nhi suy giảm miễn dịch từ 2 đến <12 tuổi và 26 thanh thiếu niên từ 12 đến <17 tuổi bị suy giảm miễn dịch. Truyền tĩnh mạch đa liều với 3, 4, 6, 7 và 8 mg/kg x 2 lần/ngày và đa liều uống (dùng bột pha hỗn dịch uống) 4 mg/kg, 6 mg/kg và 200 mg x 2 lần/ngày được đánh giá trong 3 nghiên cứu dược động học ở trẻ em. Liều tải dùng truyền tĩnh mạch 6 mg/kg, 02 lần/ngày vào ngày thứ nhất, tiếp theo là 4 mg/kg liều truyền tĩnh mạch 2 lần/ngày và uống viên nén 300 mg x 2 lần/ngày được đánh giá trong một nghiên cứu dược động học ở thanh thiếu niên. Sự thay đổi được quan sát thấy ở bệnh nhi so với người lớn.

So sánh dữ liệu dược động học ở bệnh nhi và người lớn chỉ ra rằng tổng mức phơi nhiễm dự đoán (AUC_{τ}) ở trẻ em sau khi truyền tĩnh mạch 9 mg/kg tương đương với ở người lớn sau sử dụng liều tải truyền tĩnh mạch 6 mg/kg. Phơi nhiễm toàn thân dự đoán ở trẻ em sau liều duy trì truyền tĩnh mạch tương ứng là 4 và 8 mg/kg, 2 lần/ngày tương đương với ở người lớn sau 3 và 4 mg/kg, 2 lần/ngày. Phơi nhiễm toàn thân 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 200 mg uống, 2 lần/ngày. Liều tiêm truyền tĩnh mạch 8 mg/kg sẽ có khả năng phơi nhiễm với voriconazole cao hơn khoảng 2 lần so với liều uống 9 mg/kg.

Liều duy trì truyền tĩnh mạch ở bệnh nhi cao hơn so với người lớn phản ánh khả năng đào thải cao hơn ở bệnh nhi do tỷ lệ khối lượng gan/khối lượng cơ thể lớn hơn.

Tuy nhiên, sinh khả dụng đường uống có thể bị hạn chế ở bệnh nhi kém hấp thu và cân nặng thấp so với độ tuổi. Trong trường hợp đó, khuyến cáo sử dụng voriconazole truyền tĩnh mạch.

Nồng độ voriconazole ở phần lớn thanh thiếu niên tương đương với ở người lớn dùng cùng phác đồ điều trị. Tuy nhiên, nồng độ voriconazole thấp hơn đã được quan sát thấy ở một số thanh thiếu niên có cân nặng cơ thể thấp so với người lớn. Khả năng là những đối tượng này có thể chuyển hóa voriconazole tương tự như ở trẻ em hơn là thanh thiếu niên so với 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 sử dụng liều dành cho trẻ em.

Bệnh nhân suy thận:

Ở những bệnh nhân bị suy thận từ trung bình đến nặng (nồng độ thanh thải creatinin ≥ 2,5 mg /dL), sự tích lũy sulfobutyl ether beta cyclodextrin natri (SBECD) có thể xảy ra do đào thải chủ yếu qua nước tiểu.

Bệnh nhân suy gan:

374956-C.T
ÔNG TY
TNHH
ỊC PHẨM
FAR EAST
P HỒ CHÍ

https://nhathuocngocanh.com/

Sau khi uống liều đơn (200 mg), AUC cao hơn 233% ở những đối tượng bị suy gan nhẹ (Child-Pugh A) và trung bình (Child-Pugh B) so với những đối tượng có chức năng gan bình thường. Liên kết với protein của voriconazole không bị ảnh hưởng bởi suy giảm chức năng gan.
Trong một nghiên cứu đa liều uống, AUC_τ cũng tương tự ở những đối tượng bị suy gan trung bình (Child-Pugh B) được dùng liều duy trì 100 mg, 2 lần/ngày và những đối tượng có chức năng gan bình thường sử dụng 200 mg, 2 lần/ngày. Chưa có dữ liệu dược động học cho bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).

14. DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại với voriconazole chỉ ra gan là cơ quan đích. Độc tính trên gan xảy ra khi tiếp xúc với huyết tương tương tự như khi tiếp xúc với 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 nhất ở tuyến thượng thận. Các nghiên cứu cổ điển về an toàn dược lý, độc tính trên gen hoặc khả năng gây ung thư không cho thấy mối nguy hiểm đặc biệt đối với con người.
Trong các nghiên cứu về sinh sản, voriconazole cho thấy là có thể gây quái thai ở chuột và gây độc cho phôi ở thỏ khi tiếp xúc toàn thân tương đương với thu dược của voriconazole ở người với liều điều trị. Trong nghiên cứu về sự phát triển trước và sau khi sinh ở chuột ở mức phơi nhiễm thấp hơn so với ở người với liều điều trị, voriconazole kéo dài thời gian mang thai và chuyển dạ, đồng thời gây ra tình trạng khó sinh dẫn đến là tử vong mẹ và giảm tỷ lệ sống sót sau sinh của chuột con. Các tác động lên quá trình sinh sản có điều hòa qua cơ chế cụ thể của loài, liên quan đến giảm mức oestradiol, và phù hợp với những ghi nhận với các thuốc kháng nấm azol khác. 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.
Dữ liệu tiền lâm sàng trên SBECD chỉ ra rằng các tác dụng chính là tạo không bào biểu mô đường tiết niệu và hoạt hóa của đại thực bào ở gan và phổi trong các nghiên cứu độc tính với liều lặp lại. Do kết quả GPMT (thử nghiệm tối đa hóa chuột lang) dương tính, khi kê đơn cần lưu ý khả năng quá mẫn của chế phẩm tiêm tĩnh mạch. Các nghiên cứu tiêu chuẩn về độc tính di truyền và sinh sản với tá dược SBECD không cho thấy có nguy hiểm đặc biệt nào đối với con người. Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư không được thực hiện với SBECD. Một tạp chất có trong SBECD đã được chứng minh là tác nhân alkyl hóa gây đột biến với bằng chứng về khả năng gây ung thư ở loài gặm nhấm. Tạp chất này nên được coi là chất có khả năng gây ung thư ở người. Dựa trên những dữ liệu này, thời gian điều trị với công thức tiêm tĩnh mạch không nên lâu hơn 6 tháng.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng.

17. HẠN DÙNG: Lọ thuốc bột: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Thuốc bột nên được sử dụng ngay sau khi hoàn nguyên. Dung dịch sau khi hoàn nguyên bảo quản ở nhiệt độ 2 - 8 °C (trong tủ lạnh) tối đa 24 giờ.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất + EP hiện hành

19. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ NHÀ SẢN XUẤT

Cơ sở sản xuất thành phẩm:
AROMA İLAÇ SAN. LTD. ŞTİ.
Vakiflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi, No: 22/1, Kat: 2, Ergene, Tekirdag, Thổ Nhĩ Kỳ
Cơ sở chịu trách nhiệm xuất xưởng lô:
POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş
Vakiflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi, No: 22/1, Ergene, Tekirdag, Thổ Nhĩ Kỳ