



วีเฟนด์™  
VFEND™

**1. ชื่อยา**

วีเฟนด์™ (VFEND™)

**2. สูตรยา**

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ในแต่ละเม็ดประกอบด้วย voriconazole (โวรiconaโซล) 50 มก. หรือ 200 มก.

ยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ขวดแก้วบรรจุตัวยา voriconazole 200 มก. เมื่อผสมแล้วมีตัวยา voriconazole เทียบเท่ากับ 10 มก./มล. (ดูหัวข้อ 6.6)

**3. ลักษณะยา**

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม voriconazole ขนาด 50 มก. เป็นยาเม็ดกลมสีขาว ด้านหนึ่งมีตัวอักษร “Pfizer” อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร “VOR50”

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม voriconazole ขนาด 200 มก. เป็นยาเม็ดรูปยาวนูนปลายมน สีขาว ด้านหนึ่งมีตัวอักษร “Pfizer” อีกด้านหนึ่งมีตัวอักษร “VOR200”

ยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

ยาผง voriconazole ชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ เป็นผงยาแบบไลโอไฟไลซ์ (lyophilized) สีขาว ประกอบด้วย voriconazole 200 มก. บรรจุในขวดแก้วใสขนาด 30 มล.

## 4. คุณสมบัติทางคลินิก

### 4.1 ข้อบ่งใช้

Voriconazole เป็นยาต้านเชื้อราชนิด triazole ซึ่งออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อราได้กว้าง และมีข้อบ่งใช้ดังต่อไปนี้

รักษาการติดเชื้อรา *Aspergillus* แบบลุกลาม (invasive aspergillosis)

รักษาภาวะการติดเชื้อ *candida* ในเลือดในผู้ป่วยกลุ่ม non-neutropenic

รักษาการติดเชื้อรา *candida* แบบลุกลามชนิดร้ายแรง (รวมทั้ง *C. krusei*)

รักษาการติดเชื้อรา *candida* ที่หลอดอาหาร

รักษาการติดเชื้อราชนิดร้ายแรงจากเชื้อ *Scedosporium apiospermum* (เชื้อ *Pseudallescheria boydii* ในระยะ asexual ) และเชื้อ *Fusarium spp.* รวมทั้งเชื้อ *Fusarium solani* ในผู้ป่วยซึ่งไม่สามารถทนต่อการรักษาหรือมีการติดต่อการรักษารักษาชนิดอื่นได้

ป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงซึ่งมีอวัยวะ (ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกแบบพันธุกรรมต่างกัน (allogenic bone marrow transplant) ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวซึ่งกลับเป็นซ้ำ)

ป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะติดเชื้อราแบบลุกลาม เช่นผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (hematopoietic stem cell transplant, HSCT)

### 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

#### ยาชนิดรับประทาน

รับประทานยาเม็ดเคลือบฟิล์ม voriconazole อย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนอาหารหรือ 1 ชั่วโมงหลังอาหาร

#### ยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

จำเป็นต้องผสมและเจือจาง voriconazole (ดูหัวข้อ 6.6) ก่อนให้ยาโดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ

ไม่แนะนำให้ใช้ voriconazole ชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำแบบ bolus

แนะนำให้ยา voriconazole ด้วยอัตราเร็วสูงสุด 3 มก./กก. ต่อชั่วโมง เป็นเวลา 1 ถึง 3 ชั่วโมง

#### ผลิตภัณฑ์เลือดและสารอิเล็กโทรไลต์เข้มข้น

ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับผลิตภัณฑ์เลือดใดๆ หรือ การให้สารอิเล็กโทรไลต์เข้มข้นใดๆ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในระยะสั้น แม้สารที่ให้ทางหลอดเลือดนั้นจะถูกให้ในสายให้ยาต่างเส้นกัน ก่อนให้ยา voriconazole ในการรักษาครั้งแรก ควรรักษาภาวะอิเล็กโทรไลต์ที่ไม่สมดุล เช่น ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และระดับแคลเซียมในเลือดต่ำให้เป็นปกติก่อน (ดูหัวข้อ 4.4 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับหัวใจ)

**สารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดดำซึ่งมีสารอิเล็กโทรไลต์ (ชนิดไม่เข้มข้น)**

อาจให้ voriconazole ทางหลอดเลือดดำในเวลาเดียวกันกับสารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดดำซึ่งมีสารอิเล็กโทรไลต์ (ชนิดไม่เข้มข้น) แต่ต้องให้ด้วยสายให้ยา 2 สายที่แยกกัน

**Total parenteral nutrition (TPN)**

อาจให้ voriconazole ทางหลอดเลือดดำในเวลาเดียวกันกับ TPN แต่ต้องให้ด้วยสายให้ยา 2 สายที่แยกกัน หากให้ด้วยสายยาที่มีช่องเปิดมากกว่า 1 ช่อง ต้องให้ TPN ต่างช่องสายให้ยากับช่องสายให้ยา voriconazole (ดูหัวข้อ 6.2)

**การให้ยาในผู้ใหญ่**

การรักษาต้องนำด้วยการให้ขนาดยาเริ่มต้นทางหลอดเลือดดำในปริมาณสูง (loading dose) ตามที่กำหนด เพื่อให้ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาเพียงพอในวันที่ 1 ควรให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 7 วันก่อนเปลี่ยนเป็นให้ยารับประทาน (ดูหัวข้อ 5.1) เมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นและสามารถทนต่อยาที่ให้โดยการรับประทาน จึงให้ยาเม็ดได้ จากการที่ยารับประทานมีค่าชีว-ประสิทธิผล (bioavailability) สูง (96% การสับเปลี่ยนระหว่างการให้โดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำและรับประทานจึงทำได้เมื่อมีภาวะทางคลินิกที่เหมาะสม (ดูหัวข้อ 5.2)

ข้อมูลโดยละเอียดของขนาดยาที่แนะนำได้ให้ไว้ตามตารางข้างล่างนี้

	ทางหลอดเลือดดำ	รับประทาน <sup>a</sup>	
		ผู้ป่วยน้ำหนักตั้งแต่ 40 กก. ขึ้นไป	ผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 40 กก.
ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง (loading dose) ตามที่กำหนด (24 ชั่วโมงแรก) สำหรับทุกข้อบ่งใช้	6 มก./กก.ทุก 12 ชม. ด้วยอัตราเร็วของการหยด สูงสุด 3 มก./กก./ชม.		

<b>ขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่อง (maintenance dose) (หลัง 24 ชั่วโมงแรก)</b>			
ป้องกันการติดเชื้อราแบบ ลุกลาม/ ป้องกัน breakthrough ของการติดเชื้อรา	3-4 มก./กก.ทุก 12 ชม. ด้วยอัตราเร็วของการหยุด สูงสุด 3 มก./กก./ชม.	200 มก. (5 มล.) ทุก 12 ชม.	100 มก. (2.5 มล.) ทุก 12 ชม.
การติดเชื้อรา Aspergillus แบบ ลุกลาม/ การติดเชื้อรา <i>Scedosporium</i> และ <i>Fusarium</i> / การติดเชื้อราชนิดร้ายแรงอื่น <sup>b</sup>	4 มก./กก.ทุก 12 ชม. ด้วยอัตราเร็วของการหยุด สูงสุด 3 มก./กก./ชม.	200 มก. (5 มล.) ทุก 12 ชม.	100 มก. (2.5 มล.) ทุก 12 ชม.
ภาวะการติดเชื้อ <i>Candida</i> ใน เลือดในผู้ป่วยกลุ่ม non- neutropenic	3-4 มก./ กก. ทุก 12 ชม. <sup>c</sup>	200 มก. (5 มล.) ทุก 12 ชม.	100 มก. (2.5 มล.) ทุก 12 ชม.
การติดเชื้อรา <i>candida</i> ที่หลุด อาหาร	ไม่มีการประเมิน	200 มก. (5 มล.) ทุก 12 ชม.	100 มก. (2.5 มล.) ทุก 12 ชม.

<sup>a</sup> การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีโดยให้ยารับประทานขนาด 200 มก. ทุก 12 ชม. จะได้ค่า AUC<sub>τ</sub> คล้ายกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 3 มก./กก. ทุก 12 ชม. การให้ยารับประทานขนาด 300 มก. ทุก 12 ชม. จะได้ค่า AUC<sub>τ</sub> คล้ายกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 4 มก./กก.ทุก 12 ชม. (ดูหัวข้อ 5.2)

<sup>b</sup> ในการศึกษา invasive aspergillosis ทางคลินิกที่สำคัญ ระยะเวลาพื้นฐานของการให้การรักษาด้วย voriconazole ทางหลอดเลือดดำคือ 10 วัน (ช่วง 2-85 วัน) ระยะเวลาพื้นฐานของการให้การรักษาด้วย voriconazole ชนิดรับประทานคือ 76 วัน (ช่วง 2-232 วัน) (ดูหัวข้อ 5.1)

<sup>c</sup> ในการวิจัยทางคลินิก ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Candida* ในเลือดได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วยขนาด 3 มก./กก.ทุก 12 ชม. ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Candida* ที่เนื้อเยื่อลึกได้รับการรักษาด้วยขนาด 4 มก./กก. ทุก 12 ชม. ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาขึ้นกับความรุนแรงและลักษณะของการติดเชื้อ

## การปรับขนาดยา

### ยาชนิดรับประทาน

ถ้าการตอบสนองของผู้ป่วยยังไม่เพียงพอ ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 40 กก.ขึ้นไป อาจเพิ่มขนาดยา  
รับประทานเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องจาก 200 มก. ทุก 12 ชั่วโมง (คล้ายคลึงกับขนาดยา 3 มก./กก. ทุก

12 ชม.) เป็น 300 มก. ทุก 12 ชั่วโมง (คล้ายคลึงกับขนาดยา 4 มก./กก. ทุก 12 ชม.) สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 40 กก. อาจเพิ่มขนาดยารับประทานจาก 100 มก. เป็น 150 มก. ทุก 12 ชั่วโมง

หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการรักษาเมื่อให้ยาในขนาดที่สูงขึ้น (เช่น 300 มก. โดยการรับประทาน ทุก 12 ชั่วโมง) ให้ลดขนาดยารับประทานเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องครั้งละ 50 มก. โดยลำดับ จนถึงขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องต่ำสุดคือ 200 มก. ทุก 12 ชั่วโมง (หรือ 100 มก. ทุก 12 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กก.)

อาจให้ phenytoin ร่วมกับ voriconazole ถ้าขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องของ voriconazole เพิ่มขึ้นจากรับประทาน 200 มก. เป็น 400 มก. ทุก 12 ชั่วโมง (เพิ่มขึ้นจากรับประทาน 100 มก. เป็น 200 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กก.) (ดูหัวข้อ 4.4 และ 4.5)

ควรปรับขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องโดยปรับ voriconazole ชนิดรับประทานเพิ่มขึ้นจากรับประทานเป็น 400 มก. ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อให้ยาร่วมกับ efavirenz ที่ปรับขนาดยาแล้ว (ดูหัวข้อ 4.3, 4.4 และ 4.5)

ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาขึ้นอยู่กับอาการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยและการตอบสนองของเชื้อรา

#### **ยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ**

ถ้าการตอบสนองของผู้ป่วยต่อยาที่ให้ในขนาด 3 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมงยังไม่เพียงพอ อาจเพิ่มขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องที่ให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเป็น 4 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง

หากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการรักษาเมื่อให้ยาในขนาด 4 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง ให้ลดขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องที่ให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำได้ต่ำสุดในขนาดยา 3 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง

อาจให้ phenytoin ร่วมกับ voriconazole ถ้าขนาดยาที่ให้โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องของ voriconazole เพิ่มขึ้นเป็น 5 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง แต่ให้ระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (ดูหัวข้อ 4.4 และ 4.5)

ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาขึ้นอยู่กับอาการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยและการตอบสนองที่เกี่ยวข้องกับเชื้อรา

## การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

## การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

### ยาชนิดรับประทาน

การทำงานของไตบกพร่องไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ voriconazole ที่ให้โดยการรับประทาน ดังนั้นไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยารับประทานในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อยถึงรุนแรง

### ยาชนิดผสมละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

มีการผสมของ sulphobutylether  $\beta$ -cyclodextrin sodium (SBECD) ซึ่งเป็นตัวทำละลายของยาชนิดให้ทางหลอดเลือด (intravenous vehicle) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 50 มล./นาที) จึงควรให้ voriconazole ชนิดรับประทานในผู้ป่วยเหล่านี้วันละหนึ่งครั้งแต่เมื่อประเมินความเสี่ยงกับประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับแล้วมีเหตุผลสมควรต้องใช้ voriconazole ชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ ควรตรวจระวังและติดตามระดับ creatinine ในซีรัมในผู้ป่วยเหล่านี้อย่างใกล้ชิด ถ้าระดับ creatinine สูงขึ้นควรพิจารณาเปลี่ยนการรักษาเป็น voriconazole ชนิดรับประทาน

Voriconazole ถูกกำจัดด้วยการล้างไตผ่านไตเทียม ด้วยค่าการกำจัด (clearance) เท่ากับ 121 มล./นาที การล้างไตผ่านไตเทียมด้วยระยะเวลา 4 ชม. ไม่กำจัด voriconazole ในปริมาณพอที่ทำให้ต้องปรับขนาดยา

SBECD ซึ่งเป็นตัวทำละลายของยาชนิดให้ทางหลอดเลือดดำถูกกำจัดได้ด้วยการล้างไตผ่านไตเทียม ด้วยค่าการกำจัดเท่ากับ 55 มล./นาที

## การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ในผู้ป่วยที่ตับเสียหายเฉียบพลัน (acute hepatic injury) ซึ่งเห็นได้จากค่าการวัดการทำงานของตับ (ALT, AST) ที่เพิ่มขึ้นนั้นไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามค่าผลการทดสอบการทำงานของตับที่อาจเพิ่มขึ้นไปอีกอย่างต่อเนื่อง

แนะนำให้ใช้ voriconazole ใน ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูงตามที่กำหนดในผู้ป่วยตับแข็งแบบเป็นน้อยถึงปานกลาง (Child-Pugh A และ B) แต่ให้ลดขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องลงครึ่งหนึ่ง

ยังไม่เคยมีการศึกษาการใช้ voriconazole ในผู้ป่วยตับแข็งเรื้อรังแบบรุนแรง (Child-Pugh C)

Voriconazole สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าการวัดการทำงานของตับและอาการแสดงทางคลินิกที่บ่งว่าตับถูกทำลาย เช่น ดีซ่าน ดังนั้นการใช้ voriconazole ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องแบบรุนแรงสามารถให้ได้ถ้าประโยชน์ที่ได้ มากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นเท่านั้น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องแบบรุนแรงต้องได้รับการตรวจระวังและติดตามความเป็นพิษของยาอย่างใกล้ชิด

### การใช้ยาในเด็ก

การใช้ยาในเด็ก (2 ถึงน้อยกว่า 12 ปี) และวัยรุ่น (12 ถึง 14 ปี และมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กก.)  
แบบแผนการให้ยาที่แนะนำเป็นดังนี้

	ให้ยาทางหลอดเลือดดำ	ยารับประทาน
แบบแผนขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง (24 ชม. แรก)	9 มก./กก. ทุก 12 ชม.	ไม่แนะนำ
ขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่อง (หลัง 24 ชม. แรก)	8 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง	9 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 350 มก. วันละ 2 ครั้ง)

หมายเหตุ จากการวิเคราะห์ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของประชากรในผู้ป่วยเด็กที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องจำนวน 112 ราย อายุ 2 ถึงน้อยกว่า 12 ปี และผู้ป่วยวัยรุ่นที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องอายุ 12 ถึงน้อยกว่า 17 ปี จำนวน 26 ราย

แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยแบบแผนการให้ยาทางหลอดเลือดดำ และพิจารณาให้ตามแบบแผนการให้ยารับประทานหลังอาการทางคลินิกดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเท่านั้น พึงระลึกว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 8 มก./กก. จะมีปริมาณยา voriconazole ในร่างกายสูงกว่าการให้ยารับประทานขนาด 9 มก./กก. 2 เท่า

ขนาดยารับประทานที่แนะนำสำหรับเด็กนี้เป็นไปตามผลการศึกษาซึ่งมีการให้ยา voriconazole ในสูตรตำรับรูปแบบยาผงชนิดผสมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทาน ยังไม่มีการศึกษาชีวสมมูลระหว่างยาผงสำหรับผสมเป็นยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทานกับยาเม็ดในประชากรเด็ก เมื่อพิจารณาถึงระยะเวลาอันจำกัดที่ยาอยู่ในกระเพาะและลำไส้ในเด็ก การดูดซึมยาเม็ดในผู้ป่วยเด็กอาจแตกต่างจากในผู้ป่วยผู้ใหญ่

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี (ดูหัวข้อ 5.1) ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ voriconazole ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี ยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ถึงต่ำกว่า 12 ปีที่ไตทำงานบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.8 และ 5.2)

*การใช้ยาในวัยรุ่นอื่นทั้งหมด (12 ถึง 14 ปี และมีน้ำหนักตัว  $\geq 50$  กก. และอายุ 15 ถึง 16 ปีโดยไม่คำนึงถึงน้ำหนักตัว)*

ควรให้ voriconazole ในขนาดเดียวกับผู้ใหญ่

#### *การปรับขนาดยา*

ถ้าการตอบสนองของผู้ป่วยยังไม่พอเพียง อาจเพิ่มขนาดยาขึ้นละ 1 มก./กก. (หรือขึ้นละ 50 มก. ถ้าเริ่มต้นใช้ยาปรับประทอนขนาดสูงสุด 350 มก.) ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาให้ลดขนาดยาลงขึ้นละ 1 มก./กก. (หรือขึ้นละ 50 มก. ถ้าเริ่มต้นใช้ยาปรับประทอนขนาดสูงสุด 350 มก.)

#### **การให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อในผู้ใหญ่และเด็ก**

ควรเริ่มให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อในวันที่ทำการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะและอาจให้ยาได้นานถึง 100 วัน สามารถให้ยาต่อเนื่องได้นานสูงสุด 180 วัน หลังจากการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะในกรณีที่ยังคงให้การกดภูมิคุ้มกันอย่างต่อเนื่องหรือเป็นโรคร่างกายผู้ป่วยไม่รับอวัยวะเปลี่ยนถ่าย (graft versus host disease; GvHD) เท่านั้น (ดูหัวข้อ 5.1)

#### *ขนาดยา*

แบบแผนขนาดยาที่แนะนำเพื่อป้องกันการติดเชื้อใช้เหมือนกับที่รักษาตามกลุ่มอายุของผู้ป่วย โปรดดูตารางการรักษาต้านบน

#### *ระยะเวลาในการให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อ*

ยังไม่มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพการใช้ voriconazole นานกว่า 180 วันมากพอ

### **4.3 ข้อห้ามใช้**

ห้ามใช้ voriconazole ในผู้ป่วยซึ่งทราบว่าแพ้ยา voriconazole หรือส่วนประกอบอื่นในตำรับ



ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับ CYP3A4 substrates ได้แก่ terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, quinidine หรือ ivabradine เนื่องจากความเข้มข้นในพลาสมาที่สูงขึ้นของยาเหล่านี้สามารถทำให้เกิดช่วง QTc ยาวขึ้นและน้อยรายเกิด *torsades de pointes* (ดูหัวข้อ 4.5)

ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับ sirolimus เนื่องจากพบว่า voriconazole ทำให้ความเข้มข้นของยา sirolimus ในพลาสมาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้เข้าร่วมการศึกษาสุขภาพดี (ดูหัวข้อ 4.5)

ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับ rifabutin, rifampicin, carbamazepine, barbiturates ชนิดออกฤทธิ์นาน (เช่น phenobarbital) และ St John's Wort เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่ยาเหล่านี้จะทำให้ความเข้มข้นของ voriconazole ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ 4.5)

ห้ามให้ voriconazole ขนาดมาตรฐานร่วมกับ efavirenz ขนาด 400 มก. วันละครั้ง หรือมากกว่า เนื่องจากในอาสาสมัครสุขภาพดี efavirenz ที่ขนาดยาเหล่านี้ทำให้ความเข้มข้นของ voriconazole ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ voriconazole ยังทำให้ความเข้มข้นของ efavirenz ในพลาสมาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญด้วย (ดูหัวข้อ 4.5, สำหรับการให้ voriconazole ร่วมกับ efavirenz ในขนาดต่ำกว่านี้ ดูหัวข้อ 4.4)

ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับ ritonavir ในขนาดสูง (400 มก. ขึ้นไป วันละ 2 ครั้ง) เนื่องจาก ritonavir ในขนาดดังกล่าวทำให้ความเข้มข้นของยา voriconazole ในพลาสมาลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้เข้าร่วมการศึกษาสุขภาพดี (ดูหัวข้อ 4.5, สำหรับการให้ voriconazole ร่วมกับ ritonavir ในขนาดต่ำกว่านี้ ดูหัวข้อ 4.4)

ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับ ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine) ซึ่งเป็น CYP3A4 substrates เนื่องจากความเข้มข้นในพลาสมาที่สูงขึ้นของยาเหล่านี้สามารถทำให้เกิด ergotism (ดูหัวข้อ 4.5)

ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับ naloxegol เนื่องจาก voriconazole อาจทำให้ความเข้มข้นของ naloxegol ในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจกระตุ้นให้เกิดอาการถอนยาของอนุพันธ์ฝิ่น (opioid) ได้ (ดูหัวข้อ 4.5)

ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับ tolvaptan เนื่องจาก voriconazole อาจทำให้ความเข้มข้นของ tolvaptan ในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญได้ (ดูหัวข้อ 4.5)

ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับ venetoclax ในการเริ่มให้ยาครั้งแรกและในระหว่างขั้นตอนการปรับขนาดยา venetoclax เนื่องจาก voriconazole น่าจะทำให้ความเข้มข้นของ venetoclax ในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญและเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด tumour lysis syndrome (ดูหัวข้อ 4.5)

ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับ lurasidone เนื่องจากอาจส่งผลให้มีระดับ lurasidone ในร่างกายสูงขึ้นและความเป็นไปได้ในการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ร้ายแรงเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ 4.5)

#### 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

**ภาวะภูมิไวเกิน:** ควรระวังการใช้ยา voriconazole ในผู้ป่วยซึ่งแพ้ยาอื่นในกลุ่ม azole

**ปฏิกิริยาอันเนื่องมาจากการให้ยาโดยหยุดเข้าหลอดเลือดดำ:** ส่วนใหญ่พบหน้าแดง และคลื่นไส้ระหว่างให้ยาทางหลอดเลือดดำ การพิจารณาหยุดให้การรักษาร่วมกับความรุนแรงของอาการ (ดูหัวข้อ 4.8)

**อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ:** ยากลุ่ม azoles บางตัวรวมถึง voriconazole มีความสัมพันธ์กับช่วง QT ที่ยาวนานขึ้นของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในระหว่างการพัฒนาทางคลินิกและการติดตามผลของการใช้ยาหลังจากยಾವางจำหน่ายพบผู้ป่วยที่ได้รับยา voriconazole น้อยรายมีอาการของ *torsade de pointes* ซึ่งกรณีดังกล่าวเกิดในผู้ป่วยหนักซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างร่วมกัน เช่น มีประวัติได้รับเคมีบำบัดที่มีพิษต่อหัวใจ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำและการได้รับการรักษาด้วยยาอื่นร่วมด้วยซึ่งอาจมีส่วนสนับสนุนปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว ควรระวังในการให้ voriconazole กับผู้ป่วยที่มีแนวโน้มของการเกิด proarrhythmic condition ตัวอย่างเช่น:

- QT-prolongation ทั้งที่เป็นมาแต่กำเนิดหรือเป็นภายหลัง
- โรคกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย
- ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (Sinus bradycardia)
- มีอาการแสดงของหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะที่เป็นอยู่
- การใช้ร่วมกับยาอื่นซึ่งทราบว่าจะก่อให้เกิดภาวะ QT-prolongation ร่วมด้วย (ดูหัวข้อ 4.5)

ควรตรวจติดตามภาวะผิดปกติของสมดุลอิเล็กโทรไลต์ เช่น ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำและภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และแก้ไขภาวะดังกล่าวหากจำเป็น ในช่วงก่อนเริ่มรักษาและในช่วงระหว่างรักษาด้วย voriconazole (ดูหัวข้อ 4.2)

การศึกษาในผู้เข้าร่วมการศึกษาสุขภาพที่ดีซึ่งได้รับการตรวจเพื่อดูผลต่อช่วง QT จากการได้รับยา voriconazole ครั้งเดียวในขนาดถึง 4 เท่าของขนาดยาที่ใช้ปกติต่อวัน ไม่มีผู้เข้าร่วมการศึกษารายใดในแต่ละกลุ่มมีค่า QTc สูงขึ้นจากค่าพื้นฐานมากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิวินาที ไม่มีรายใดมีช่วงเกินกว่าระดับเพดานที่มีโอกาสสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก คือ 500 มิลลิวินาที (ดูหัวข้อ 5.1)

**การเป็นพิษต่อตับ:** ในการวิจัยทางคลินิกระหว่างการรักษาด้วย voriconazole พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาต่อบ่อยอย่างร้ายแรง (รวมถึง อาการแสดงทางคลินิกจากตับอักเสบ ภาวะน้ำดีคั่ง และตับวายแบบกะทันหันและรุนแรง (fulminant hepatic failure) รวมถึงการตาย) รายงานปฏิกิริยาต่อบ่อยที่เกิดขึ้นมักพบในผู้ป่วยซึ่งมีภาวะอื่นที่ร้ายแรงดำเนินอยู่ (ส่วนมากเป็นโรคมะเร็งของระบบโลหิต) ปฏิกิริยาต่อบ่อยแบบชั่วคราว รวมถึง ตับอักเสบและดีซ่าน เกิดในผู้ป่วยที่ไม่มีความเสี่ยงอื่นที่พิสูจน์ได้ โดยปกติการทำงานของตับที่บกพร่องไปนั้นมักกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดการรักษา

**การตรวจระวังและติดตามการทำงานของตับ:** ควรตรวจติดตามความเป็นพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับ voriconazole อย่างใกล้ชิด การบริหารทางคลินิกนั้นรวมถึงการวัดการทำงานของตับโดยการตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการ (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง AST และ ALT) ตั้งแต่เริ่มรักษาด้วย voriconazole และสัปดาห์ละหนึ่งครั้งเป็นอย่างน้อยในช่วงเดือนแรกของการรักษา ในกรณีที่ให้ยารักษาต่อ อาจลดความถี่ในการตรวจเหลือเดือนละหนึ่งครั้ง หากไม่พบว่าการทำงานของตับมีการเปลี่ยนแปลง

หากการทดสอบการทำงานของตับพบค่าสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ควรหยุดการใช้ยา voriconazole ยกเว้นในกรณีที่ใช้วิจารณญาณทางการแพทย์แล้วพบว่าผลประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการได้รับการรักษาต่อนั้นมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น (ดูหัวข้อ 4.2)

**เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของการมองเห็น:** มีรายงานหลังยาวางจำหน่ายของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของการมองเห็น รวมถึงประสาทตาอักเสบ และจอประสาทตาบวม เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เหล่านี้เกิดมากในผู้ป่วยที่ป่วยหนักซึ่งมีภาวะเหล่านี้อยู่เดิมหรือได้รับการรักษาด้วยยาที่อาจเป็นสาเหตุหรือสนับสนุนให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เหล่านี้ร่วมด้วย (ดูหัวข้อ 4.8)

**ผลอันไม่พึงประสงค์ต่อไต:** พบภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยอาการหนักที่กำลังได้รับการรักษาด้วย voriconazole ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย voriconazole มีโอกาสที่จะได้รับการรักษาด้วยยาอื่นที่เป็นพิษต่อไตและมีสภาวะอื่นที่อาจทำให้การทำงานของไตลดลงร่วมด้วย

**การตรวจระวังและติดตามการทำงานของไต:** ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระวังและติดตามการเกิดความผิดปกติของการทำงานของไต ซึ่งควรรวมการประเมินผลทางห้องปฏิบัติการโดยเฉพาะค่าครีเอตินินในซีรัม (ดูหัวข้อ 4.2)

**การตรวจระวังและติดตามการทำงานของตับอ่อน** ผู้ใหญ่และเด็กที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดตับอ่อนอักเสบ (เช่น ได้รับการรักษาเคมีบำบัดมาก่อนหน้าในช่วงเวลาอันใกล้, ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่ได้จากระบบไหลเวียนโลหิต [HSCT]) ควรได้รับการตรวจระวังและติดตามการเกิดตับอ่อนอักเสบระหว่างการรักษาด้วย voriconazole

**เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง:** ระหว่างการรักษาด้วย voriconazole ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (severe cutaneous adverse reactions [SCAR]) เช่นกลุ่มอาการ Stevens-Johnson (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) และกลุ่มอาการ Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตหรือถึงแก่ชีวิตได้ (ดูหัวข้อ 4.8) ถ้าผู้ป่วยเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง ควรหยุดใช้ voriconazole

นอกจากนี้ voriconazole ยังสัมพันธ์กับการเกิดปฏิกิริยาผิวหนังไวต่อแสง สังเกตพบความเสี่ยงที่สูงขึ้นของการเกิดพิษที่ผิวหนังจากการใช้ยาร่วมกับ methotrexate ซึ่งเป็นยาที่เกี่ยวข้องเนื่องจากการกำเริบซ้ำของโรคเนื่องมาจากการสัมผัสแสง UV (ultraviolet reactivation) อาจเป็นไปได้ที่จะสังเกตพบความเสี่ยงนี้เมื่อใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่มีความเกี่ยวข้องเนื่องจากการกำเริบซ้ำของโรคเนื่องมาจากการสัมผัสแสง UV แนะนำให้ผู้ป่วย รวมถึงผู้ป่วยเด็ก หลีกเลี่ยงการสัมผัสแสงแดดโดยตรงในระหว่างการรักษาด้วย voriconazole และใช้วิธีการต่างๆ เช่น สวมเสื้อผ้ากันแดด และใช้ครีมกันแดดที่มีค่าการป้องกันแสงแดด (SPF) สูง

**เหตุการณ์เกี่ยวกับต่อมหมวกไต:**

มีรายงานการเกิดภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องที่หายเป็นปกติได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม azoles รวมถึง voriconazole มีรายงานพบภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม azoles โดยได้รับยาร่วมกับหรือไม่ร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม azoles ที่ไม่ได้รับยาร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์นั้น พบว่าภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องมีความสัมพันธ์กับการยับยั้งกระบวนการสร้างสเตียรอยด์โดยตรงโดยยากลุ่ม azoles ในผู้ป่วยที่รับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์พบว่า การยับยั้ง CYP3A4 ในการเมตาบอลิซึมของยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่สัมพันธ์กับ voriconazole นั้นอาจนำไปสู่การมีคอร์ติโคสเตียรอยด์มากเกินไปและการกดต่อมหมวกไต (ดูหัวข้อ

4.5) นอกจากนี้ยังมีรายงานพบการเกิดกลุ่มอาการ Cushing's syndrome โดยเกิดร่วมกับหรือไม่ร่วมกับภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องในเวลาต่อมาในผู้ป่วยที่ได้รับ voriconazole ร่วมกับยากุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในระยะยาวด้วย voriconazole และคอร์ติโคสเตียรอยด์ (รวมทั้งคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด เช่น budesonide) ควรได้รับการตรวจติดตามความผิดปกติของต่อมหมวกไตขึ้นนอกอย่างใกล้ชิด ทั้งระหว่างการรักษาด้วย voriconazole และหลังจากหยุดใช้ voriconazole (ดูหัวข้อ 4.5) ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้รับการดูแลทางการแพทย์ในทันทีหากผู้ป่วยมีอาการแสดงและอาการของ Cushing's syndrome หรือภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง

### การรักษาในระยะยาว

มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่สัมพันธ์กับการรักษาด้วย voriconazole ในระยะยาวดังต่อไปนี้:

มะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma (SCC): ในผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาผิวหนังไวต่อแสงและมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ นั้นพบว่ามีรายงานการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma (ซึ่งรวมถึงมะเร็งผิวหนังชนิด SCC ที่ยังไม่กระจายหรือโรคโบเวน (Bowen's disease)) และมะเร็งชนิดเมลานोมา (melanoma) ในระหว่างที่รับการรักษาในระยะยาว หากเกิดปฏิกิริยาความเป็นพิษจากแสง ควรปรึกษาแพทย์จากสหสาขาวิชาและส่งต่อผู้ป่วยพบแพทย์ผิวหนัง ควรพิจารณาหยุดใช้ยา voriconazole ควรตรวจประเมินอาการทางผิวหนังอย่างเป็นระบบและสม่ำเสมอหากดำเนินการรักษาด้วย voriconazole ต่อในผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่สัมพันธ์กับความเป็นพิษจากแสง เพื่อให้ตรวจพบตั้งแต่ระยะเริ่มต้นและจัดการกับรอยโรคก่อนเป็นมะเร็ง (pre-malignant lesions) ได้

หากผู้ป่วยเกิดรอยโรคที่ผิวหนังซึ่งสอดคล้องกับลักษณะของรอยโรคก่อนเกิดมะเร็งผิวหนัง มะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma หรือมะเร็งชนิดเมลานอมา ควรพิจารณาหยุดการรักษาด้วย voriconazole

เยื่อหุ้มกระดูกอักเสบชนิดไม่ติดเชื้อ (Non-infectious periostitis): มีรายงานเกิดเยื่อหุ้มกระดูกอักเสบในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับการรักษาด้วย voriconazole เป็นระยะเวลานาน ควรหยุดใช้ voriconazole ถ้าผู้ป่วยมีอาการปวดโครงกระดูกและจากการตรวจด้วย X-ray พบมีอาการเข้ากับเยื่อหุ้มกระดูกอักเสบ

**การใช้ยาในเด็ก:** ยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี (ดูหัวข้อ 5.1) ระบุให้ใช้ voriconazole ในผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ปีขึ้นไป พบว่าในประชากรเด็กจะเกิดภาวะค่าเอ็นไซม์ตับเพิ่มขึ้นน้อยกว่า (ดูหัวข้อ 4.8) ควรตรวจระวังและติดตามการทำงานของตับในทั้งเด็กและผู้ใหญ่ แนะนำให้ใช้ voriconazole ชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำในกรณีผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 2 ถึง 12 ปี ที่มีภาวะทุพโภชนาการและมีน้ำหนักน้อยมากเมื่อเทียบกับน้ำหนักเด็กอายุเดียวกัน ซึ่งการรับประทานยาอาจให้ชีวประสิทธิผลที่จำกัด

ความถี่ของการเกิดปฏิกิริยาความเป็นพิษจากแสงในกลุ่มประชากรเด็กนั้นสูงกว่ากลุ่มอื่น เนื่องจากมีรายงานการเกิด SCC จึงต้องใช้มาตรการป้องกันแสงแดดที่เข้มงวดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในเด็กที่พบภาวะความเสียหายที่ผิวหนังซึ่งเกิดจากแสง เช่น ขี้แมลงวัน หรือกระ แนะนำให้หลีกเลี่ยงแสงแดดและตรวจติดตามอาการทางผิวหนังอย่างต่อเนื่องแม้จะหยุดการรักษาแล้วก็ตาม

**Everolimus** (CYP 3A4 substrate, P-gp substrate): ไม่แนะนำให้ใช้ voriconazole ร่วมกับ everolimus เนื่องจากคาดว่า voriconazole เพิ่มความเข้มข้นของ everolimus อย่างมีนัยสำคัญ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่อนุญาตให้ใช้ขนาดยาแนะนำในสถานการณ์นี้ (ดูหัวข้อ 4.5)

**Fluconazole** (CYP2C9, CYP2C19 และ CYP3A4 inhibitor): การให้ยารับประทาน voriconazole ร่วมกับยารับประทาน fluconazole มีผลเพิ่มความเข้มข้นสูงสุดและปริมาณยาในร่างกาย (AUC<sub>t</sub>) ของ voriconazole ในอาสาสมัครสุขภาพดี ยังไม่มีการศึกษาว่าการลดขนาดยาและ/หรือความถี่การให้ยา voriconazole และ fluconazole จะช่วยขจัดผลนี้ แนะนำให้เฝ้าระวังและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับ voriconazole ถ้าได้รับยา voriconazole เป็นลำดับต่อจาก fluconazole (ดูหัวข้อ 4.5)

**Efavirenz** (CYP 450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate): ควรเพิ่มขนาดยา voriconazole เป็น 400 มก. ทุก 12 ชม. และลดขนาดยา efavirenz เป็น 300 มก. ทุก 24 ชั่วโมง เมื่อให้ยาทั้งสองร่วมกัน (ดูหัวข้อ 4.2, 4.3 และ 4.5)

**Glasdegib** (CYP3A4 substrate): คาดว่าการให้ยานี้ร่วมกับ voriconazole จะเพิ่มความเข้มข้นของ glasdegib ในพลาสมาและเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะ QTc prolongation (ดูหัวข้อ 4.5) หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาพร้อมกันได้ แนะนำให้ตรวจติดตาม ECG บ่อยครั้ง

**Tyrosine kinase inhibitors** (CYP3A4 substrate): คาดว่าการให้ voriconazole ร่วมกับ tyrosine

kinase inhibitor ที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A4 จะเพิ่มความเข้มข้นของ tyrosine kinase inhibitor ในพลาสมาและทำให้ความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยา ร่วมกันได้ แนะนำให้ลดขนาดยา tyrosine kinase inhibitor ลงและตรวจติดตามทางคลินิกอย่าง ใกล้ชิด (ดูหัวข้อ 4.5)

**Phenytoin** (CYP2C9 substrate และ potent CYP450 inducer): แนะนำให้ตรวจระวังและติดตาม ระดับ phenytoin อย่างใกล้ชิดเมื่อให้ phenytoin ร่วมกับ voriconazole ควรหลีกเลี่ยงการใช้ voriconazole และ phenytoin ร่วมกัน เว้นเสียแต่ประโยชน์ที่ได้มากกว่าความเสี่ยง (ดูหัวข้อ 4.5)

**Ritonavir** (potent CYP450 inducer, CYP3A4 inhibitor และ substrate): ควรหลีกเลี่ยงการให้ voriconazole ร่วมกับ ritonavir ในขนาดต่ำ (100 มก. วันละ 2 ครั้ง) เว้นเสียแต่ประโยชน์ที่ได้มากกว่า ความเสี่ยง (ดูหัวข้อ 4.5, สำหรับการให้ยานี้ในขนาดสูงขึ้น ดูหัวข้อ 4.3)

**Methadone** (CYP 3A4 substrate): ความเข้มข้นของ methadone ในพลาสมาเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับ ความเป็นพิษจาก QT prolongation แนะนำให้ตรวจสอบติดตามผลไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ จาก methadone บ่อยๆเมื่อมีการใช้ร่วมกับ voriconazole อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา methadone (ดู หัวข้อ 4.5)

**ยากลุ่ม Opiates ที่ออกฤทธิ์สั้น** (CYP 3A4 substrate): ควรพิจารณาลดขนาดยา alfentanil, fentanyl และ ยากลุ่ม opiates ที่ออกฤทธิ์สั้นที่มีสูตรโครงสร้างเช่นเดียวกับ alfentanil และเมตา บอไลซ์โดยเอนไซม์ CYP 3A4 (เช่น sufentanil) เมื่อใช้ร่วมกับ voriconazole อาจจำเป็นต้องตรวจ ระวังและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับ opiate ให้ถี่ขึ้น (ดูหัวข้อ 4.5) เนื่องจากค่าครึ่ง ชีวิตของยา alfentanil นานขึ้น 4 เท่าเมื่อใช้ร่วมกับ voriconazole และในการศึกษาอิสระที่ตีพิมพ์ การ ใช้ voriconazole ร่วมกับ fentanyl มีผลเพิ่มค่าเฉลี่ย  $AUC_{0-\infty}$  ของ fentanyl 1.4 เท่า อาจจำเป็นต้อง ตรวจระวังและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับ opiate ให้ถี่ขึ้น (รวมไปถึงระยะเวลาการ ตรวจติดตามการหายใจที่ยาวนานขึ้น)

**ยากลุ่ม Opiates ที่ออกฤทธิ์ยาว** (CYP 3A4 substrate): ควรพิจารณาลดขนาดยา oxycodone และ ยากลุ่ม opiates ที่ออกฤทธิ์ยาวที่ถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ CYP 3A4 (เช่น hydrocodone) เมื่อใช้ร่วมกับ voriconazole อาจจำเป็นต้องตรวจระวังและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์ กับ opiate ให้ถี่ขึ้น (ดูหัวข้อ 4.5)

#### 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและปฏิกิริยาในรูปแบบอื่น

Voriconazole ถูกเมตาบอลิซึมโดยและยับยั้งฤทธิ์ของเอนไซม์ cytochrome P450 CYP2C19, CYP2C9 และ CYP3A4 สารที่ยับยั้ง (inhibitor) หรือเหนี่ยวนำ (inducer) กลุ่มเอนไซม์เหล่านี้ อาจมีผลเพิ่มหรือลดความเข้มข้นของ voriconazole ในพลาสมาตามลำดับ และมีโอกาสที่ voriconazole ไปเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของสารที่ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP450 เหล่านี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับสารที่ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4 เนื่องจาก voriconazole เป็น CYP3A4 inhibitor ที่มีฤทธิ์แรงแม้ว่าการมี AUC สูงขึ้นนั้นขึ้นอยู่กับ substrate ก็ตาม (ดูตารางอันตรกิริยาด้านล่าง)

นอกจากจะมีการระบุไว้เป็นอย่างอื่น การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยากกระทำในผู้เข้าร่วมการศึกษาชายสุขภาพดีซึ่งได้รับยาหลายครั้งจนระดับยาในเลือดคงที่ โดยการรับประทาน voriconazole 200 มก. วันละสองครั้ง ผลการศึกษานี้ประยุกต์ใช้ได้กับประชากรกลุ่มอื่นและการใช้ยาวิธีอื่น

ควรให้ voriconazole ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ทราบว่าจะทำให้เกิดช่วง QT ยาวขึ้น ห้ามใช้ยาร่วมกันหาก voriconazole อาจทำให้ระดับความเข้มข้นในพลาสมาของสารที่ถูกเมตาบอลิซึมโดย CYP3A4 (antihistamine บางตัว quinidine, cisapride, pimoziide และ ivabradine) เพิ่มขึ้น (ดูด้านล่างและหัวข้อ 4.3)

#### ผลของยาอื่นที่มีต่อ voriconazole

##### ตารางการเกิดอันตรกิริยา

อันตรกิริยาระหว่าง voriconazole และยาอื่นมีอยู่ในตารางด้านล่าง ทิศทางของลูกศร สำหรับแต่ละพารามิเตอร์ของเภสัชจลนศาสตร์อยู่บนพื้นฐานความเชื่อมั่น 90% ของอัตราค่าเฉลี่ย โดย  $\leftrightarrow$  = ระหว่าง,  $\downarrow$  = ต่ำ,  $\uparrow$  = สูง กว่าช่วง 80%-125% เครื่องหมาย \* ชี้ว่ามีอันตรกิริยาทั้ง 2 ทาง ค่า  $AUC_{\tau}$ ,  $AUC_t$  และ  $AUC_{0-\infty}$  แสดงพื้นที่ใต้กราฟในช่วงได้รับยา จากเวลา 0 จนถึงเวลาที่วัดปริมาณยา และจากเวลา 0 ถึงอนันต์ ตามลำดับ

อันตรกิริยาในตารางเรียงตามลำดับต่อไปนี้: ห้ามใช้ยา ต้องปรับขนาดการให้ยาและระมัดระวังทางคลินิกและ/หรือต้องเฝ้าระวังติดตามทางชีวภาพ และสุดท้ายอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่มีนัยสำคัญ แต่อาจเป็นที่น่าสนใจทางคลินิกในกลุ่มการรักษา

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
Astemizole, cisapride, pimoziide,	แม้ไม่ได้ทำการศึกษา การเพิ่มความเข้มข้น	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)



ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
quinidine, terfenadine และ ivabradine [CYP3A4 substrates]	ในพลาสมาของยาเหล่านี้สามารถทำให้เกิด QTc prolongation และเกิด <i>torsades de pointes</i>	
Carbamazepine และ barbiturates ชนิดออกฤทธิ์นาน (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่ จำกัดเพียง Phenobarbital, mephobarbital) [CYP450 inducer อย่างแรง]	แม้ไม่ได้ทำการศึกษา Carbamazepine และ barbiturates ชนิดออกฤทธิ์นานน่าจะลด ความเข้มข้นของ voriconazole ในพลาสมา อย่างมีนัยสำคัญ	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Efavirenz (a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) [CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]		
Efavirenz 400 มก. วันละครั้ง ให้ ร่วมกับ voriconazole 200 มก. วัน ละ 2 ครั้ง	Efavirenz $C_{max}$ ↑38% Efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑44% Voriconazole $C_{max}$ ↓61% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↓77%	ห้ามใช้ขนาดยามาตรฐานของ voriconazole ร่วมกับ efavirenz 400 มก. วันละครั้ง หรือมากกว่า (หัวข้อ 4.3)
Efavirenz 300 มก. วันละครั้ง ให้ ร่วมกับ voriconazole 400 มก. วัน ละ 2 ครั้ง*	เปรียบเทียบกับ efavirenz 600 มก.วันละครั้ง Efavirenz $C_{max}$ ↔ Efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑17% เปรียบเทียบกับ voriconazole 200 มก.วันละ 2 ครั้ง Voriconazole $C_{max}$ ↑23% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↓7%	อาจให้ voriconazole ร่วมกับ efavirenz ถ้านาขนาดยาเพื่อ รักษาอย่างต่อเนื่องของ voriconazole เพิ่มเป็น 400 มก.วันละ 2 ครั้ง และขนาดยา efavirenz ลดลงเป็น 300 มก. วันละครั้ง เมื่อหยุดให้ยา voriconazole ต้องกลับไปให้ efavirenz ที่ขนาดยาเริ่มต้น (ดูหัวข้อ 4.2)
Ergot alkaloids (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่	แม้ไม่ได้ทำการศึกษา voriconazole น่าจะ	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
จำกัดเพียง ergotamine และ dihydroergotamine) [CYP3A4 substrate]	เพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ ergot alkaloid และทำให้เกิด ergotism	
Lurasidone [CYP3A4 substrate]	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ lurasidone ใน พลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Naloxegol [CYP3A4 substrate]	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ naloxegol ใน พลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Rifabutin [potent CYP450 inducer]  300 มก. วันละครั้ง  300 มก. วันละครั้ง (ให้ร่วมกับ ยา voriconazole 400 มก. วันละ 2 ครั้ง)*	Voriconazole C <sub>max</sub> ↓69% Voriconazole AUC <sub>τ</sub> ↓78%  Rifabutin C <sub>max</sub> ↑195% Rifabutin AUC <sub>τ</sub> ↑331% เปรียบเทียบกับ voriconazole 200 มก.วันละ 2 ครั้ง Voriconazole C <sub>max</sub> ↑104% Voriconazole AUC <sub>τ</sub> ↑87%	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Rifampicin (600 มก.วันละครั้ง) [potent CYP450 inducer]	Voriconazole C <sub>max</sub> ↓93% Voriconazole AUC <sub>τ</sub> ↓96%	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Ritonavir (protease inhibitor) [potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]  ยาขนาดสูง (400 มก. วันละ 2 ครั้ง)	Ritonavir C <sub>max</sub> and AUC <sub>τ</sub> ↔ Voriconazole C <sub>max</sub> ↓66%	ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับ ritonavir ขนาดสูง (400 มก.)

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
ยาขนาดต่ำ (100 มก. วันละ 2 ครั้ง)*	Voriconazole AUC <sub>τ</sub> ↓ 82%  Ritonavir C <sub>max</sub> ↓ 25% Ritonavir AUC <sub>τ</sub> ↓ 13% Voriconazole C <sub>max</sub> ↓ 24% Voriconazole AUC <sub>τ</sub> ↓ 39%	หรือมากกว่า วันละ 2 ครั้ง) ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)  ควรหลีกเลี่ยงการให้ voriconazole ร่วมกับ ritonavir ขนาดต่ำ (100 มก. วันละ 2 ครั้ง) เว้นเสียแต่ประโยชน์ที่ได้จาก voriconazole มากกว่าความเสี่ยง
St John's Wort [CYP450 inducer; P-gp inducer] 300 มก. วันละ 3 ครั้ง (ให้ร่วมกับ voriconazole 400 มก. ครั้งเดียว)	ในการศึกษาอิสระหนึ่งการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ตีพิมพ์แล้ว Voriconazole AUC <sub>0-∞</sub> ↓ 59%	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Tolvaptan [CYP3A substrate]	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ tolvaptan ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Venetoclax [CYP3A substrate]	แม้จะยังไม่มีการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ venetoclax ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	ห้ามใช้ยาร่วมกับ voriconazole เมื่อเริ่มให้ยาในครั้งแรกและในระหว่างขั้นตอนการปรับขนาดยา venetoclax (ดูหัวข้อ 4.3) จำเป็นต้องมีการลดขนาดยา venetoclax ตามที่ระบุไว้ในข้อมูลการส่งจ่ายยา venetoclax ในระหว่างการให้ยาที่ระดับยาคงที่ทุกวัน แนะนำให้ตรวจติดตามอาการแสดงของการเกิดพิษอย่าง

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
		ใกล้ชิด

<p>Fluconazole (200 มก. วันละ ครั้ง) [CYP2C9, CYP2C19 และ CYP3A4 inhibitor]</p>	<p>Voriconazole C<sub>max</sub> ↑ 57%            Voriconazole AUC<sub>τ</sub> ↑ 79%            Fluconazole C<sub>max</sub> ไม่ได้ตรวจ            Fluconazole AUC<sub>τ</sub> ไม่ได้ตรวจ</p>	<p>ยังไม่มีการศึกษาว่าการลด ขนาดยา และ/หรือความถี่การ ให้ voriconazole และ fluconazole จะช่วยกำจัดผล นี้ แนะนำให้เฝ้าระวังและ ติดตามเหตุการณ์ไม่พึง ประสงค์จาก voriconazole ถ้าใช้ยาหลัง fluconazole</p>
<p>Phenytoin [CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer]</p> <p>300 มก. วันละครั้ง</p> <p>300 mg วันละครั้ง (ให้ร่วมกับ voriconazole 400 มก. วันละ 2 ครั้ง)*</p>	<p>Voriconazole C<sub>max</sub> ↓ 49%            Voriconazole AUC<sub>τ</sub> ↓ 69%</p> <p>Phenytoin C<sub>max</sub> ↑ 67%            Phenytoin AUC<sub>τ</sub> ↑ 81%            เปรียบเทียบกับ voriconazole 200 มก. วันละ 2 ครั้ง</p> <p>Voriconazole C<sub>max</sub> ↑ 34%            Voriconazole AUC<sub>τ</sub> ↑ 39%</p>	<p>ควรหลีกเลี่ยงการใช้ voriconazole ร่วมกับ phenytoin เว้นเสียแต่ ประโยชน์ที่ได้มากกว่าความ เสี่ยง แนะนำให้ตรวจระวัง และติดตามระดับ phenytoin อย่างใกล้ชิด</p> <p>อาจให้ phenytoin ร่วมกับ voriconazole ถ้าขนาดยาเพื่อ รักษาอย่างต่อเนื่องของ voriconazole ชนิดหยดเข้า ทางหลอดเลือดดำเพิ่มเป็น 5 มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง หรือ ชนิดรับประทานเพิ่มขึ้นจาก 200 มก. เป็น 400 มก. ทุก 12 ชั่วโมง (ในผู้ป่วยที่มี</p>

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
		น้ำหนักน้อยกว่า 40 กก. เพิ่มขึ้นจากการรับประทาน 100 มก. เป็น 200 มก. ทุก 12 ชั่วโมง) ดูหัวข้อ 4.2
Letemovir [CYP2C9 และ CYP2C19 inducer]	Voriconazole C <sub>max</sub> ↓ 39% Voriconazole AUC <sub>0-12</sub> ↓ 44% Voriconazole C <sub>12</sub> ↓ 51%	หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการ ให้ voriconazole ร่วมกับ letemovir ได้ ให้ตรวจ ติดตามการสูญเสีย ประสิทธิผลในการรักษาของ voriconazole
Flucloxacillin [CYP450 inducer]	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่มีรายงานว่า flucloxacillin ลดความเข้มข้นของ voriconazole ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการ ให้ voriconazole ร่วมกับ flucloxacillin ได้ ให้ตรวจ ติดตามการสูญเสีย ประสิทธิผลในการรักษาของ voriconazole
Lemborexant [CYP3A4 substrate]	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ lemborexant ใน พลาสมา	ควรหลีกเลี่ยงการใช้ voriconazole ร่วมกับ lemborexant
Glasdegib [CYP3A4 substrate]	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ glasdegib ใน พลาสมาและมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะ QTc prolongation	หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการ ใช้ยาร่วมกันได้ แนะนำให้ ตรวจติดตาม ECG บ่อยครั้ง
กลุ่มยา tyrosine kinase inhibitors (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib,	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole อาจจะเพิ่มความเข้มข้นของ tyrosine kinase inhibitors ในพลาสมา ซึ่งถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A4	หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการ ใช้ยาร่วมกันได้ แนะนำให้ลด ขนาดยา tyrosine kinase inhibitor ลงและตรวจติดตาม ทางคลินิกอย่างใกล้ชิด

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
ribociclib) [CYP3A4 substrates]		
<p>ยาดำเนินการจับตัวของเลือด</p> <p>Warfarin (30 มก.ครั้งเดียว ร่วมกับ voriconazole 300 มก.วัน ละ 2 ครั้ง) [CYP2C9 substrate]</p> <p>ยาดำเนินการจับตัวของเลือด ชนิดรับประทานอื่นๆ (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัด เพียง phenprocoumon, acenocoumarol) [CYP2C9 and CYP3A4 substrates]</p>	<p>ทำให้ค่า prothrombin time เพิ่มขึ้นสูงสุด 2 เท่า</p> <p>แม้จะยังไม่มีการศึกษา voriconazole อาจเพิ่มความเข้มข้นของ coumarins ในพลาสมา ดังนั้นอาจเป็นผลให้ prothrombin time เพิ่มขึ้น</p>	<p>แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามวัด prothrombin time หรือการทดสอบยาดำเนินการจับตัวของเลือดอื่นที่เหมาะสมอย่างใกล้ชิด และปรับขนาดของยาดำเนินการจับตัวของเลือดตามผลที่ได้</p>
Ivacaftor [CYP3A4 substrate]	แม้จะยังไม่มีการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ ivacaftor ในพลาสมา และทำให้ความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น	แนะนำให้ลดขนาดยา ivacaftor
Eszopiclone [CYP3A4 substrate]	แม้จะยังไม่มีการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาและเพิ่มฤทธิ์ในการสงบประสาทของ eszopiclone	แนะนำให้ลดขนาดยา eszopiclone
Benzodiazepines [CYP3A4 substrate] Midazolam (0.05 มก./กก. ทาง หลอดเลือดดำ ครั้งเดียว)	ในการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์อิสระ AUC <sub>0-∞</sub> ของ Midazolam ↑ 3.7 เท่า	แนะนำให้พิจารณาลดขนาดยา benzodiazepines

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
<p>Midazolam (7.5 มก. ชนิด รับประทาน ครั้งเดียว)</p> <p>ยากลุ่ม benzodiazepines ตัวอื่น ๆ (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง triazolam, alprazolam)</p>	<p>ในการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์อิสระ <math>C_{max}</math> ของ Midazolam ↑ 3.8 เท่า <math>AUC_{0-\infty}</math> ของ Midazolam ↑ 10.3 เท่า</p> <p>แม้จะยังไม่มีการศึกษา เป็นไปได้ที่ voriconazole จะทำให้ระดับยาในพลาสมา ของ benzodiazepines ตัวอื่น ๆ ซึ่งถูกเมตา บอไลซ์โดย CYP3A4 เพิ่มขึ้นทำให้ผลของ การสงบประสาทนานขึ้น</p>	
<p>Immunosuppressants [CYP 3A4 substrate]</p> <p>Sirolimus (2 มก. ครั้งเดียว)</p> <p>Everolimus [เป็น P-gp substrate เช่นกัน]</p> <p>Ciclosporin (ผู้ป่วยได้รับการ เปลี่ยนไตและมีสภาวะที่คงตัวแล้ว ได้รับยา cyclosporin เป็น ระยะเวลายาวนาน)</p>	<p>ในการศึกษาอิสระหนึ่งการศึกษาที่ตีพิมพ์ sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6.6 เท่า sirolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11 เท่า</p> <p>แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ everolimus ใน พลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ</p> <p>ciclosporin <math>C_{max}</math> ↑ 13% ciclosporin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70%</p>	<p>ห้ามให้ยา voriconazole ร่วมกับ sirolimus (ดูหัวข้อ 4.3)</p> <p>ไม่แนะนำการให้ยา voriconazole ร่วมกับ everolimus เพราะคาดว่า voriconazole จะเพิ่มความ เข้มข้นของ everolimus อย่าง มีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ 4.4)</p> <p>เมื่อเริ่มให้ voriconazole ใน ผู้ป่วยซึ่งได้รับ ciclosporin อยู่เดิม แนะนำให้ลดขนาดยา ciclosporin ลงครึ่งหนึ่งและ ตรวจระวังและติดตามระดับ</p>

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
Tacrolimus (0.1 มก./กก. ครั้ง เดียว)	Tacrolimus $C_{max}$ ↑ 117% Tacrolimus $AUC_t$ ↑ 221%	ยา ciclosporin อย่างใกล้ชิด การเพิ่มของระดับยา ciclosporin เกี่ยวข้องกับการ เป็นพิษต่อไต <u>เมื่อหยุดให้ voriconazole ต้องตรวจระวัง และติดตามระดับยา ciclosporin อย่างใกล้ชิดและ เพิ่มขนาดยาตามความจำเป็น</u>  เมื่อเริ่มให้ voriconazole ใน ผู้ป่วยที่ได้รับ tacrolimus อยู่ เดิมแนะนำให้ลดขนาดยา tacrolimus ลงเหลือหนึ่งใน สามของขนาดยาที่เคยได้ และตรวจระวังและติดตาม ระดับยา tacrolimus อย่าง ใกล้ชิด การเพิ่มของระดับยา tacrolimus เกี่ยวข้องกับการ เป็นพิษต่อไต <u>เมื่อหยุดให้ voriconazole ต้องตรวจระวัง และติดตามระดับยา tacrolimus อย่างใกล้ชิดและ เพิ่มขนาดยาตามความจำเป็น</u>
ยา Opiates อื่นที่ออกฤทธิ์ยาว [CYP3A4 substrate]  Oxycodone (10 มก. ครั้งเดียว)	ในการศึกษาอิสระหนึ่งการศึกษาที่ตีพิมพ์ Oxycodone $C_{max}$ ↑ 1.7 เท่า Oxycodone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3.6 เท่า	ควรพิจารณาลดขนาดยา oxycodone และยา opiates อื่นที่ออกฤทธิ์ยาวซึ่งถูกเมตา บอลิซึมโดย CYP3A4 (เช่น hydrocodone) อาจ จำเป็นต้องเฝ้าระวังและ



ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
		ติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก opiates ให้ถี่ขึ้น
Methadone (30-100 มก. วันละครั้ง) [CYP3A4 substrate]	R-methadone (active) $C_{max}$ ↑ 31% R-methadone (active) $AUC_{\tau}$ ↑ 47% S-methadone $C_{max}$ ↑ 65% S-methadone $AUC_{\tau}$ ↑ 103%	แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษจาก methadone รวมทั้ง QT prolongation ให้ถี่ขึ้น อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา methadone ลง
ยาระงับการอักเสบที่ไม่ใช่ สเตอรอยด์ (NSAIDs) [CYP2C9 substrate]  Ibuprofen (400 มก. ครั้งเดียว)  Diclofenac (50 มก. ครั้งเดียว)	S-Ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%  Diclofenac $C_{max}$ ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์และพิษอันเนื่องจาก NSAIDs บ่อยๆ อาจจำเป็นต้องปรับลดขนาดยา NSAID
Omeprazole (40 มก. วันละครั้ง)* [CYP2C19 inhibitor, CYP2C19 และ CYP3A4 substrate]	Omeprazole $C_{max}$ ↑ 116% Omeprazole $AUC_{\tau}$ ↑ 280% Voriconazole $C_{max}$ ↑ 15% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↑ 41%  สารยับยั้งโปรตอนปั๊มตัวอื่นซึ่งเป็น CYP2C19 อาจถูกยับยั้งโดย voriconazole	ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยา voriconazole  เมื่อเริ่มให้ voriconazole ในผู้ป่วยที่ได้รับ omeprazole อยู่เดิมด้วยขนาดยา 40 มก. หรือมากกว่า แนะนำให้ลด

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
	ได้เช่นกัน	ขนาดยา omeprazole ลง ครึ่งหนึ่ง
ยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน * [CYP3A4 substrate, CYP2C19 inhibitor]  Norethisterone/ ethinylestradiol (1มก./0.035 มก. วันละครั้ง)	Ethinylestradiol $C_{max}$ ↑ 36% Ethinylestradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61% Norethisterone $C_{max}$ ↑ 15% Norethisterone $AUC_{\tau}$ ↑ 53% Voriconazole $C_{max}$ ↑ 14% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↑ 46%	แนะนำให้มีการตรวจระวังและ ติดตามถึงเหตุการณ์อันไม่พึง ประสงค์ที่สัมพันธ์กับยา คุมกำเนิดชนิดรับประทาน ระหว่างที่ใช้ยาร่วมกัน
ยากลุ่ม opiate ที่ออกฤทธิ์สั้น [CYP3A4 substrate]  Alfentanil (20 ไมโครกรัม/กก. ครั้ง เดียวร่วมกับ naloxone)  Fentanyl (5 ไมโครกรัม/ กก. ครั้ง เดียว)	ในการศึกษาอิสระหนึ่งการศึกษาที่ตีพิมพ์ Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑ 6 เท่า  ในการศึกษาอิสระหนึ่งการศึกษาที่ตีพิมพ์ Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1.34 เท่า	ควรพิจารณาลดขนาดยา alfentanil, fentanyl และยาก ลุ่ม opiates ที่ออกฤทธิ์สั้น อื่นๆที่มีสูตรโครงสร้าง เช่นเดียวกับ alfentanil และเม ตามอไลซ์โดยเอนไซม์ CYP 3A4 (เช่น sufentanil) แนะนำให้ตรวจระวังและ ติดตามการกดการหายใจและ เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก opiate อื่น ให้น้อยและมากขึ้น
Statins (เช่น lovastatin) [CYP3A4 substrate]	แม้จะยังไม่มีการศึกษา เป็นไปได้ที่ voriconazole จะเพิ่มระดับยา statins ใน พลาสมาซึ่งถูกเมตามอไลซ์โดย CYP3A4 และทำให้เกิด rhabdomyolysis	หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการ ให้ยา voriconazole ร่วมกับ ยากลุ่ม statins ซึ่งถูกเมตา มอไลซ์โดย CYP3A4 ได้ แนะนำให้พิจารณาปรับลด ขนาดยา statin
Sulphonylureas (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่ จำกัดเพียง tolbutamide, glibipizide, glyburide) [CYP2C9 substrates]	แม้จะยังไม่มีการศึกษา voriconazole อาจ เพิ่มระดับยา sulphonylureas ในพลาสมาและ เป็นผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำได้	แนะนำให้ตรวจระวังและ ติดตามระดับน้ำตาลในเลือด อย่างใกล้ชิด ควรพิจารณา ปรับลดขนาดยา sulphonylurea

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
Vinca alkaloids (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่ จำกัดเพียง vincristine และ vinblastine)  [CYP3A4 substrates]	แม้จะยังไม่มีการศึกษา voriconazole อาจ เพิ่มระดับยา vinca alkaloids ในพลาสมาและ ทำให้เกิดการเป็นพิษต่อระบบประสาท	ควรพิจารณาปรับลดขนาด ของ vinca alkaloids
HIV protease inhibitors อื่นๆ (ซึ่ง รวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง saquinavir, amprenavir และ nelfinavir)*  [CYP3A4 substrates และ inhibitors]	ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิก จากการศึกษาใน หลอดทดลอง voriconazole อาจยับยั้งเมตา บอลิซึมของสารยับยั้ง HIV protease และเม ตาบอลิซึมของ voriconazole อาจถูกยับยั้งได้ โดยสารยับยั้ง HIV protease ได้เช่นกัน	ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ ระวังและติดตามการเป็นพิษ ของยาและ/หรือการขาด ประสิทธิภาพของยาอย่าง ใกล้ชิด และอาจจำเป็นต้อง ปรับขนาดยา
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) อื่นๆ (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง delavirdine, nevirapine)*  [CYP3A4 substrates, inhibitors หรือ CYP450 inducers]	ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิก จากการศึกษาใน หลอดทดลองพบว่า เมตาบอลิซึมของ voriconazole อาจถูกยับยั้งโดย NNRTIs และ voriconazole อาจยับยั้งเมตาบอลิซึมของ NNRTIs  การพบผลของ efavirenz ต่อ voriconazole บ่งว่าเมตาบอลิซึมของ voriconazole อาจถูก เหนี่ยวนำโดย NNRTIs	ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ ระวังและติดตามการเป็นพิษ ของยาอย่างใกล้ชิด และควร ปรับขนาดการใช้ยา
Tretinoin  [CYP3A4 substrate]	แม้ว่ายังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole อาจเพิ่มความเข้มข้นของ tretinoin และเพิ่ม ความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ (ภาวะ pseudotumor cerebri ภาวะแคลเซียม สูงเกิน) ได้	แนะนำให้ทำการปรับขนาดยา tretinoin ในระหว่างการรักษา ด้วย voriconazole และ หลังจากหยุดยาแล้ว
Cimetidine (400 มก. วันละ 2 ครั้ง)  [(CYP450 inhibitor ที่ไม่จำเพาะ และ เพิ่มค่าพีเอชในกระเพาะอาหาร]	Voriconazole $C_{max}$ ↑ 18% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↑ 23%	ไม่ต้องปรับขนาดยา
Digoxin (0.25 มก. วันละครั้ง)	Digoxin $C_{max}$ ↔	ไม่ต้องปรับขนาดยา

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
<i>[P-gp substrate]</i>	Digoxin AUC <sub>τ</sub> ↔	
Indinavir (800 มก. วันละ 3 ครั้ง) <i>[CYP3A4 inhibitor และ substrate]</i>	Indinavir C <sub>max</sub> ↔ Indinavir AUC <sub>τ</sub> ↔ Voriconazole C <sub>max</sub> ↔ Voriconazole AUC <sub>τ</sub> ↔	ไม่ต้องปรับขนาดยา
ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide  Erythromycin (1 กรัม วันละ 2 ครั้ง) <i>[CYP3A4 inhibitor]</i>  Azithromycin (500 มก. วันละ ครั้ง)	Voriconazole C <sub>max</sub> และ AUC <sub>τ</sub> ↔  Voriconazole C <sub>max</sub> และ AUC <sub>τ</sub> ↔  ไม่ทราบผลของ Voriconazole ต่อ erythromycin หรือ azithromycin	ไม่ต้องปรับขนาดยา
Mycophenolic acid (1 กรัม ครั้งเดียว) <i>[UDP-glucuronyl transferase substrate]</i>	Mycophenolic acid C <sub>max</sub> ↔ Mycophenolic acid AUC <sub>τ</sub> ↔	ไม่ต้องปรับขนาดยา
คอร์ติโคสเตียรอยด์ Prednisolone (60 มก. ครั้งเดียว) <i>[CYP3A4 substrate]</i>	Prednisolone C <sub>max</sub> ↑ 11% Prednisolone AUC <sub>0-∞</sub> ↑ 34%	ไม่ต้องปรับขนาดยา  ผู้ป่วยที่รับการรักษาระยะยาวด้วย voriconazole และคอร์ติโคสเตียรอยด์ (รวมทั้ง คอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด เช่น budesonide) ควรได้รับการตรวจติดตามความผิดปกติของต่อมหมวกไตชั้นนอก

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ ยาร่วมกัน
		อย่างใกล้ชิด ทั้งระหว่างการ รักษาด้วย voriconazole และ หลังจากหยุดใช้ voriconazole (ดูหัวข้อ 4.4)
Ranitidine (150 มก. วันละสองครั้ง) [เพิ่มค่าพีเอชในกระเพาะอาหาร]	Voriconazole C <sub>max</sub> และ AUC <sub>t</sub> ↔	ไม่ต้องปรับขนาดยา

#### 4.6 การเจริญพันธุ์ การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอของการใช้ voriconazole ในสตรีมีครรภ์

การศึกษาในสัตว์พบการเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์เมื่อให้ยาในขนาดสูง (ดูหัวข้อ 5.3) ยังไม่ทราบถึงความ  
เสี่ยงที่เป็นไปได้ต่อมนุษย์

ต้องไม่ให้ voriconazole ระหว่างมีครรภ์ เว้นเสียแต่ผลประโยชน์ที่มารดาจะได้รับมากกว่าความเสี่ยงที่  
อาจเกิดต่อทารกในครรภ์อย่างชัดเจน

#### สตรีวัยเจริญพันธุ์

สตรีวัยเจริญพันธุ์ต้องคุมกำเนิดด้วยวิธีที่มีประสิทธิภาพเสมอในระหว่างการรักษา

#### สตรีให้นมบุตร

ยังไม่มี การตรวจสอบถึงการขับ voriconazole ออกมาทางน้ำนม ต้องหยุดให้นมบุตรด้วยน้ำนมตนเอง  
เมื่อเริ่มการรักษาด้วย voriconazole

#### การเจริญพันธุ์

การศึกษาในสัตว์ทดลอง ไม่แสดงให้เห็นว่ามีความบกพร่องของการเจริญพันธุ์ในหนูตัวผู้และตัวเมีย (ดู  
หัวข้อ 5.3)

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและความคุมเครื่องจักรกล

Voriconazole อาจทำให้การรับรู้ภาพเปลี่ยนแปลงชั่วคราวและกลับเป็นปกติได้ รวมถึง ตามัว การเปลี่ยนแปลง/เพิ่มการมองเห็น และ/หรือ อาการสู้แสงไม่ได้ (photophobia) ผู้ป่วยต้องหลีกเลี่ยงงานที่อาจเป็นอันตราย เช่น การขับชี่ยานพาหนะหรือควบคุมเครื่องจักรกลในระหว่างที่มีอาการเหล่านี้ ผู้ป่วยไม่ควรขับรถในตอนกลางคืนในขณะที่ได้รับยา voriconazole

#### 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

ข้อมูลความปลอดภัยของ voriconazole ในผู้ใหญ่ได้มาจากฐานข้อมูลความปลอดภัยที่รวบรวมจากผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวนมากกว่า 2,000 ราย (ผู้ป่วยผู้ใหญ่จำนวน 1,603 รายร่วมในการศึกษาผลการรักษา) ซึ่งเป็นตัวแทนของประชากรที่หลากหลาย ประกอบด้วยผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ซึ่งติดเชื้อรา candida ที่หลอดอาหารและติดเชื้อราที่ต่อมอดการรักษา ผู้ป่วยที่นิวโตรฟิลไม่ต่ำซึ่งติดเชื้อรา candida ในเลือด (candidemia) หรือติดเชื้อราแอสเพอร์จิลลัส และอาสาสมัครสุขภาพดี

นอกจากนี้ มีการศึกษาความปลอดภัยของ voriconazole ในผู้ป่วยที่ใช้ยาป้องกันโรคติดเชื้อรา จำนวน 279 ราย (เป็นผู้ใหญ่ 270 ราย) ข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในการศึกษาเหล่านี้คล้ายกับข้อมูลความปลอดภัยที่มีอยู่แล้วจากการศึกษาวิจัย voriconazole ในผู้ป่วยจำนวน 2,000 รายข้างต้น

ตารางข้างล่างรวบรวมผลอันไม่พึงประสงค์รวมทุกสาเหตุในผู้ใหญ่จำนวน 1,873 รายจากข้อมูลรวมทั้งการศึกษาผลการรักษา (1,603 ราย) และการศึกษาการป้องกันโรค (270 ราย) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รายงานบ่อยที่สุด ได้แก่ การมองเห็นบกพร่อง ค่าการทำงานของตับผิดปกติ ไข้ เกิดผื่น อาเจียน คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดศีรษะ บวมตามปลายมือปลายเท้า และปวดท้อง ความรุนแรงของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปเป็นแบบเป็นน้อยถึงปานกลาง เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัยตาม อายุ เชื้อชาติ และเพศ ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก ≥1/10	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบน้อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบน้อยมาก ≥1/10,000 ถึง <1/1,000	ไม่ทราบ ความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณได้ จากข้อมูลที่มี อยู่)
การติดเชื้อและ เชื้อปรสิต		ไซนัสอักเสบ	ลำไส้ใหญ่อักเสบ (pseudomembra nous colitis)		
เนื้องอกที่ไม่ใช่ เนื้อร้าย เนื้อร้าย และก้อนเนื้อที่ ระบุไม่ได้ (รวม ไปถึงซิสต์ และ ติ่งเนื้อ)					มะเร็งผิวหนัง ชนิด squamous cell carcinoma (ซึ่งรวมถึงมะเร็ง ผิวหนังชนิด SCC ที่ยังไม่ กระจายหรือโรค โบเวน (Bowen's disease)) <sup>๑</sup>
ความผิดปกติ ทางระบบเลือด และน้ำเหลือง		ภาวะแกรนูโลไซต์ น้อย (agranulocytosis) <sup>๑</sup> , ภาวะพร่องเม็ดเลือด ทุกชนิด (pancytopenia) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) <sup>๒</sup> ภาวะเม็ดเลือดขาว ต่ำ (leukopenia) โลหิตจาง	ไขกระดูกฝ่อ (bone marrow failure) ต่อม น้ำเหลืองโต (lymphadenopat hy) ภาวะอีโอซิโน ฟิลสูง (eosinophilia)	ภาวะลิ่มเลือด กระจายทั่วหลอด เลือด (disseminated intravascular coagulation)	
ความผิดปกติ			ภาวะภูมิไวเกิน	การแพ้แบบรุนแรง	

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อยมาก $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	ไม่ทราบ ความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณได้ จากข้อมูลที่มี อยู่)
ทางระบบ ภูมิคุ้มกัน			(hypersensitivity)	เจ็บพลัน (anaphylactoid reaction)	
ความผิดปกติ ทางต่อมไร้ท่อ			ภาวะต่อมหมวก ไตบกพร่อง (adrenal insufficiency) ภาวะต่อม ไทรอยด์ทำงาน น้อย	ภาวะต่อมไทรอยด์ ทำงานเกิน	
ความผิดปกติ ทางเมตาบอลิซึม และภาวะ โภชนาการ	บวมน้ำตาม ปลายมือปลาย เท้า (edema peripheral)	ภาวะน้ำตาลในเลือด ต่ำ ภาวะโปแตส เซียมในเลือดต่ำ ภาวะโซเดียมใน เลือดต่ำ*			
ความผิดปกติ ทางจิต		ซึมเศร้า ประสาท หลอน วิดกกังวล นอนไม่หลับ กระสับกระส่าย สับสน			
ความผิดปกติ ทางระบบ ประสาท	ปวดศีรษะ	หน้ามืด อาการสั่น ภาวะกล้ามเนื้อตึง ตัวมาก (hypertonia) <sup>o</sup> ชา (paresthesia) ง่วง	สมองบวมน้ำ (brain edema) อาการทางสมอง (encephalopathy ) <sup>o</sup> extrapyramidal	อาการทางสมอง เนื่องจากโรคตับ (hepatic encephalopathy) กลุ่มอาการ	



ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อยมาก $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	ไม่ทราบ ความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณได้ จากข้อมูลที่มี อยู่)
		ซีม วิงเวียน	disorder <sup>d</sup> ปลาย ประสาทอักเสบ (neuropathy peripheral) ภาวะ กล้ามเนื้อทำงาน ไม่ประสานกัน (ataxia) การรับ ความรู้สึกลดลง (hypoesthesia) การรับรสผิดปกติ (dysgeusia)	Guillain-Barré (Guillain-Barré syndrome) ตา กระตุก (nystagmus)	

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อยมาก $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	ไม่ทราบ ความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณได้ จากข้อมูลที่มี อยู่)
ความผิดปกติ ทางตา	การมองเห็น บกพร่อง <sup>h</sup>	เลือดออกที่จอตา (retinal hemorrhage)	เส้นประสาทตา ผิดปกติ (optic nerve disorder) <sup>f</sup> , จ่านประสาทตา บวม (papilloedema) <sup>g</sup> , อาการตากลอก ค้าง (oculogyric crisis) การเห็น ภาพซ้อน (diplopia) เยื่อหุ้ม ตาขาวอักเสบ (scleritis) เปลือก ตาอักเสบ	ประสาทตาฝ่อ (optic atrophy) กระจกตาขุ่น (corneal opacity)	
ความผิดปกติ ทางหูและห้องหู ชั้นใน			หูดับ บ้านหมุน หู อื้อ		
ความผิดปกติ ทางหัวใจ		หัวใจห้องบนเต้นผิด จังหวะ หัวใจเต้น เร็ว หัวใจเต้นช้า	ภาวะหัวใจห้อง ล่างเต้นแผ่วระรัว (ventricular fibrillation) การ บีบตัวของหัวใจ ห้องล่างมากกว่า ปกติ (ventricular extrasystoles)	<i>torsades de pointes</i> , atrioventricular block complete, bundle branch block,	

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อยมาก $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	ไม่ทราบ ความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณได้ จากข้อมูลที่มี อยู่)
			ภาวะหัวใจห้อง ล่างเต้นเร็ว ผิดปกติ คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ช่วง QT ยาว ผิดปกติหัวใจห้อง บนเต้นเร็วผิด จังหวะ		
ความผิดปกติใน หลอดเลือด		ความดันโลหิตต่ำ หลอดเลือดดำ อักเสบ	หลอดเลือดดำ อักเสบมีลิ่มเลือด (thrombophlebiti s) หลอดน้ำเหลือง อักเสบ (lymphangitis)		
ความผิดปกติ ทางเดินหายใจ ทรวงอก และ ผนังกึ่งกลางช่อง อก		ภาวะการหายใจ ล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome) ภาวะปอดบวมน้ำ			
ความผิดปกติ ทางทางเดิน อาหาร	ท้องเสีย อาเจียน ปวด ท้อง คลื่นไส้	ริมฝีปากลอก (cheilitis) อาหารไม่ ย่อย ท้องผูก เหงือก อักเสบ	เยื่อช่องท้อง อักเสบ ตับอ่อน อักเสบ ลิ้นบวม ลำไส้เล็กส่วนต้น อักเสบ กระเพาะ อาหารและลำไส้		

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก $\geq 1/10$	พบบ่อย $\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$	พบไม่บ่อย $\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$	พบน้อยมาก $\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$	ไม่ทราบ ความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณได้ จากข้อมูลที่มี อยู่)
			อักเสบลิ้นอักเสบ		
ความผิดปกติ ของตับและ ทางเดินน้ำดี	ค่าการทำงานของ ของตับ ผิดปกติ	ดีซ่าน ดีซ่านจากถุง น้ำดีอุดตัน (jaundice cholestatic) ตับ อักเสบ <sup>1</sup>	ตับวาย ตับโต ถุง น้ำดีอักเสบ โรค นิ่วถุงน้ำดี		
ความผิดปกติ ทางผิวหนังและ เนื้อเยื่อใต้ ผิวหนัง	ผื่น	ผิวหนังอักเสบลอก เป็นผื่นแดง (dermatitis exfoliative) ผม่วรัง ผื่นนูนแดง (rash maculo-papular) อาการคัน	กลุ่มอาการ Stevens- Johnson <sup>8</sup> ปฏิกิริยาไวต่อแสง ของผิวหนัง (photosensitivity reaction) จำเลือด ลมพิษ ผื่นแดง	toxic epidermal necrolysis (TEN) <sup>8</sup> , angioedema pseudoporphyria erythema multiforme สะเก็ด เงิน drug eruption	cutaneous lupus erythematosus* กลุ่มอาการ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* <sup>9</sup>
ความผิดปกติ ทางกระดูก กล้ามเนื้อและ เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		ปวดหลัง	ข้ออักเสบ		
ความผิดปกติ ทางไตและ ทางเดินปัสสาวะ		ไตวายเฉียบพลัน ปัสสาวะมีเลือดปน	ท่อไตตาย (renal tubular necrosis) ตรวจพบโปรตีน ในปัสสาวะ ไต อักเสบ		

ระบบอวัยวะ ของร่างกาย	พบบ่อยมาก ≥1/10	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบน้อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบน้อยมาก ≥1/10,000 ถึง <1/1,000	ไม่ทราบ ความถี่ (ไม่สามารถ ประมาณได้ จากข้อมูลที่มี อยู่)
ความผิดปกติ ทั่วไปและสภาพ ของบริเวณ ตำแหน่งที่ฉีดยา	มีไข้	เจ็บหน้าอก ไบหน้า บวมหน้า <sup>i</sup> อ่อนเพลีย หนาวสั่น	ปฏิกิริยาที่บริเวณ ตำแหน่งที่ให้ยา อาการคล้าย ไข้หวัดใหญ่		
การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ		creatinine ในเลือด เพิ่มสูงขึ้น	urea ในเลือดเพิ่ม สูงขึ้น คอเลสเตอรอลใน เลือดเพิ่มสูงขึ้น		

\*ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่ได้รับบ่งชี้การวางจำหน่ายในตลาด

<sup>a</sup> รวมถึงไข้เหตุนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ (febrile neutropenia) และภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia)

<sup>b</sup> รวมถึงโรคเกล็ดเลือดต่ำ (immune thrombocytopenic purpura)

<sup>c</sup> รวมถึงภาวะสมองขาดเลือด (hypoxic-ischaemic encephalopathy) และโรคสมองพิการเมตาบอลิซึม (metabolic encephalopathy)

<sup>d</sup> รวมถึงภาวะนั่งไม่ติดที่ (akathisia) และกลุ่มอาการคล้ายโรคพาร์คินสัน

<sup>e</sup> รวมถึงภาวะคอแข็ง และอาการชักกระตุก)

<sup>f</sup> มีรายงานพบภาวะเส้นประสาทตาอักเสบระยะยาว หลังการวางจำหน่ายในตลาด ดูหัวข้อ 4.4

<sup>g</sup> ดูหัวข้อ 4.4

<sup>h</sup> ดูย่อหน้าที่เกี่ยวกับ “การมองเห็นบกพร่อง” ในหัวข้อ 4.8

<sup>i</sup> รวมไปถึงภาวะดับเสียงหายเนื่องมาจากยา ภาวะเกิดพิษต่อตับ เซลล์ตับเสียหาย และความเป็นพิษต่อตับ

<sup>j</sup> รวมไปถึงอาการบวมหน้ารอบตา อาการบวมหน้าที่ริมฝีปาก และอาการบวมหน้าที่ปาก

### การมองเห็นบกพร่อง

การมองเห็นบกพร่อง (รวมถึงตามัว ดวงตาไม่สู้แสง การมองภาพเป็นสีเขียว (chloropsia) เห็นภาพเป็นสีผิดจากเดิม (chromatopsia) ตามอดสี มองภาพเป็นสีเขียว-ฟ้า (cyanopsia) ตามีอาการผิดปกติ การเห็นภาพที่มีรัศมีรอบดวงไฟ ตามอดกลางคืน การเห็นภาพสั้นขณะขยับศีรษะ

(oscillopsia) อาการเห็นแสงวาบคล้ายแสงฟ้าแลบ (photopsia) การมองเห็นแสงสว่างแตกเป็นแฉกๆ ขยายเป็นวงกว้างล้อมรอบภาพที่มีด (scintillating scotoma) ความชัดของสายตาลดลง ความสว่างของภาพที่มองเห็น (visual brightness) ลานสายตาดกพร่อง วัันตาเสื่อม และอาการเห็นเป็นสีเหลือง (xanthopsia) ที่สัมพันธ์กับการรักษาด้วย voriconazole พบได้บ่อยมากในการศึกษาวิจัยทางคลินิก

การมองเห็นบกพร่องเป็นแบบชั่วคราวและกลับเป็นปกติได้อย่างสมบูรณ์ โดยส่วนใหญ่จะหายได้เอง ภายใน 60 นาที มีหลักฐานการลดลงของอาการเมื่อให้ voriconazole ซ้ำ การมองเห็นบกพร่องโดยทั่วไปไม่รุนแรง น้อยมากที่ทำให้หยุดใช้ยา และไม่เกี่ยวข้องกับผลที่ตามมาในระยะยาว การมองเห็นบกพร่องอาจสัมพันธ์กับระดับยาในพลาสมาที่สูงขึ้นและ/หรือขนาดยา

มีรายงานหลังการวางจำหน่ายยาของการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ทางสายตานานขึ้น (ดูหัวข้อ 4.4)

ยังไม่ทราบถึงกลไกการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ แม้ตำแหน่งที่รับกวนการมองเห็นเกิดส่วนใหญ่ น่าจะอยู่ภายในจอตา (retina)

จากการศึกษาในผู้เข้าร่วมการศึกษาสุขภาพดีถึงผลกระทบของ voriconazole ต่อการทำงานของจอตา พบว่า voriconazole ลดขนาดคลื่นของภาพคลื่นไฟฟ้าจอตา (electroretinogram, ERG) ERG เป็นการวัดกระแสไฟฟ้าในจอตา การเปลี่ยนแปลงของ ERG ไม่มากขึ้นตลอดช่วง 29 วันที่ให้ยาและกลับเป็นปกติได้อย่างสมบูรณ์เมื่อหยุดยา voriconazole

มีการประเมินผลของการใช้ยา voriconazole ระยะยาว (ค่ามัธยฐาน 169 วัน จากช่วง 5-353 วัน) ต่อการมองเห็น (visual function) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ป่วยติดเชื้อราชนิด paracoccidioidomycosis voriconazole ไม่มีผลที่มีความสัมพันธ์ทางคลินิกต่อการมองเห็นจากการทดสอบสายตา (visual acuity) ลานสายตา การเห็นสีและความไวต่อแยกความเข้มของสีที่ต่างกัน ไม่มีอาการแสดงของพิษต่อจอตา ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ใช้ voriconazole 17 รายใน 35 รายมีเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับการมองเห็น เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์นี้ไม่ทำให้ถึงขั้นต้องหยุดยา โดยทั่วไปเป็นน้อย เกิดระหว่างสัปดาห์แรกของการรักษาและหายไประหว่างการรักษาต่อเนื่องด้วย voriconazole

### ปฏิกิริยาทางผิวหนัง

ปฏิกิริยาทางผิวหนังพบได้บ่อยมากในผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาด้วย voriconazole ในการวิจัยทางคลินิกซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้มีโรคร้ายแรงดำเนินอยู่และได้รับยาหลายตัวร่วมกัน ผู้ส่วนใหญ่มีความรุนแรง

น้อยถึงปานกลาง ผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (severe cutaneous adverse reactions [SCAR]) ได้แก่กลุ่มอาการ Stevens-Johnson (พบไม่บ่อย) toxic epidermal necrolysis (พบน้อยมาก) กลุ่มอาการ Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) ซึ่งได้รับรายงานหลังจากการวางจำหน่าย (ไม่ทราบความถี่) และ erythema multiforme (พบน้อยมาก) ระหว่างการรักษาด้วย voriconazole (ดูหัวข้อ 4.4)

ถ้าผู้ป่วยเกิดผื่นขึ้น ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระวังและติดตามอย่างใกล้ชิด และหยุดยา voriconazole หากเป็นผื่นมากขึ้น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย voriconazole เป็นเวลานานเกิดปฏิกิริยาไวต่อแสงของผิวหนังได้ (ดูหัวข้อ 4.4)

นอกจากนี้ยังมีรายงานพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่อาจมีความเป็นไปได้ว่าจะเกี่ยวข้องกับภาวะพิษเหตุแสง (pseudoporphyria ริมฝีปากลอก และผื่นแดงคันที่ผิวหนัง) ในการรักษาด้วย voriconazole แนะนำให้ผู้ป่วยทุกรายหลีกเลี่ยงแสงแดดและปกป้องผิวหนังจากแสงแดด หากภาวะพิษเหตุแสงเกิดขึ้น ให้หยุดยา voriconazole และควรพิจารณาทำการประเมินสภาพทางผิวหนัง (ดูหัวข้อ 4.4)

#### การวัดการทำงานของตับ

ในการวิจัยทางคลินิกของ voriconazole พบอุบัติการณ์โดยรวมของภาวะ transaminase เพิ่มขึ้นมากกว่า  $3 \times \text{ULN}$  (ไม่จำเป็นต้องเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร่วมด้วย) ที่ร้อยละ 18.0 (319 ราย จาก 1,768 ราย) ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ และร้อยละ 25.8 (73 ราย จาก 283 ราย) ในอาสาสมัครเด็ก ซึ่งได้รับการรักษาด้วย voriconazole ทั้งที่ใช้เพื่อการรักษาและการป้องกัน ความผิดปกติของการทดสอบการทำงานของตับอาจจะเกี่ยวข้องกับระดับยาในพลาสมา และ/หรือขนาดยาที่สูงขึ้น ผลการทดสอบการทำงานของตับที่ผิดปกติส่วนใหญ่หายไปได้ในระหว่างการรักษาโดยไม่ได้รับขนาดยา หรือภายหลังการปรับขนาดยา รวมถึงหยุดการรักษาด้วยยา

Voriconazole สัมพันธ์กับการเกิดการเป็นพิษต่อตับอย่างร้ายแรงในผู้ป่วยที่มีภาวะอื่นที่ร้ายแรงดำเนินอยู่ ทั้งนี้รวมถึงกรณีที่เกิดดีซ่าน ตับอักเสบ และตับวายซึ่งทำให้เสียชีวิต

#### การใช้ยาในเด็ก

มีการศึกษาความปลอดภัยในผู้ป่วยเด็ก 288 รายที่มีอายุตั้งแต่ 2 ขวบ จนถึงไม่เกิน 12 ปี (169 ราย) และที่มีอายุตั้งแต่ 12 จนถึงไม่เกิน 18 ปี (119 ราย) ซึ่งได้รับยา voriconazole เพื่อการป้องกัน (183 ราย) และสำหรับการใช้เพื่อการรักษา (105 ราย) รูปแบบของอุบัติการณ์อื่นไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยเด็ก

ทั้ง 288 รายนี้เป็นเช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ มีรายงานการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับที่จัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (transaminases เพิ่มขึ้นในเด็กร้อยละ 14.2 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 5.3 ในผู้ใหญ่) ในผู้ป่วยเด็กบ่อยกว่าผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ มีการประเมินความปลอดภัยของ voriconazole ในผู้ป่วยเด็กเพิ่มเติม ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 2 ขวบ จนถึงไม่เกิน 12 ปี ซึ่งได้รับยาโดยการสงเคราะห์ (compassionate use programs) (ผู้ป่วยเด็กจำนวน 158 ราย) รูปแบบการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยเด็กเหล่านี้มีความใกล้เคียงกันกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบในผู้ใหญ่

ข้อมูลหลังยาวางจำหน่ายอาจจะพบว่าเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังในเด็กสูงกว่าในผู้ใหญ่

จากข้อมูลความปลอดภัยหลังยาวางจำหน่ายมีรายงานของตับอ่อนอักเสบในผู้ป่วยเด็ก (ดูหัวข้อ 4.4)

### **ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ**

ระหว่างการหยุด voriconazole ชนิดให้ทางหลอดเลือดดำแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยสุขภาพดี พบเกิดปฏิกิริยาแพ้แบบ anaphylactoid รวมถึงหน้าแดง มีไข้ เหงื่อออก หัวใจเต้นเร็ว แน่นหน้าอก หายใจลำบาก เป็นลมหมดสติ คลื่นไส้ คันและผื่น อาการเหล่านี้จะปรากฏทันทีเมื่อเริ่มหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ (ดูหัวข้อ 4.4)

## **4.9 การได้รับยาเกินขนาด**

จากการศึกษาทางคลินิก มี 3 รายที่ได้รับยาเกินขนาดโดยไม่ได้ตั้งใจ ทั้งหมดเป็นผู้ป่วยเด็กซึ่งได้รับยาสูงถึง 5 เท่าของขนาดยา voriconazole ชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำที่แนะนำ มีรายงานเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์เพียงอย่างเดียว คืออาการสับสนไม่ได้ที่เกิดขึ้นนาน 10 นาที

ยังไม่ทราบถึงยาด้านพิษสำหรับ voriconazole การรักษาการได้รับยาเกินขนาดที่แนะนำคือการรักษาตามอาการและพองซีพีไว้

Voriconazole ถูกกำจัดด้วยการล้างไตผ่านไตเทียม ด้วยค่าการกำจัดเท่ากับ 121 มล./นาที่ SBECD ซึ่งเป็นตัวทำลายของยาชนิดให้ทางหลอดเลือดดำถูกกำจัดได้ด้วยการล้างไตผ่านไตเทียมด้วยค่าการกำจัดเท่ากับ 55 มล./นาที่ เมื่อได้รับยาเกินขนาดการล้างไตผ่านไตเทียมอาจช่วยกำจัดยา voriconazole และ SBECD ออกจากร่างกายได้

## **5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา**

### **5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์**



## กลไกการออกฤทธิ์

Voriconazole เป็นยาต้านเชื้อราในกลุ่ม triazole ยา voriconazole ออกฤทธิ์หลักโดยการยับยั้ง cytochrome P-450-mediated 14 alpha-lanosterol demethylation ของเชื้อรา ซึ่งเป็นขั้นตอนที่จำเป็นในชีวสังเคราะห์ของ ergosterol ของเชื้อรา การสะสม 14 alpha-methyl sterols สัมพันธ์กับการลดลงของ ergosterol ในเซลล์เมมเบรนของเชื้อรา และอาจจะเป็นการออกฤทธิ์ของ voriconazole โดยตรง voriconazole แสดงให้เห็นว่ามีความเฉพาะเจาะจงกับ cytochrome P-450 ของเชื้อรา มากกว่าระบบเอนไซม์ P-450 ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมต่างๆ

## ความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์/เภสัชพลศาสตร์ (PK/PD):

ในการศึกษาผลการรักษา 10 การศึกษา ค่ามัธยฐาน (median) ของค่าเฉลี่ย (average) และค่าสูงสุดของความเข้มข้นของยาในพลาสมาของผู้เข้าร่วมการศึกษาแต่ละรายทั้งหมดเท่ากับ 2,425 นาโนกรัม/มล. (inter-quartile อยู่ในช่วง 1,193 ถึง 4,380 นาโนกรัม/มล.) และ 3,742 นาโนกรัม/มล. (inter-quartile อยู่ในช่วง 2,027 ถึง 6,302 นาโนกรัม/มล.) ตามลำดับ ไม่พบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างค่ามัธยฐาน ค่าความเข้มข้นสูงสุดหรือต่ำสุดของ voriconazole ในพลาสมากับประสิทธิภาพของการรักษา

การวิเคราะห์ PK/PD ของข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกพบว่าความเข้มข้นในพลาสมาของ voriconazole มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับความผิดปกติของการวัดการทำงานของตับและการรบกวนการมองเห็น

## จุลชีววิทยา

การศึกษาในหลอดทดลอง voriconazole ออกฤทธิ์ต้านเชื้อราแบบครอบคลุมเชื้อได้กว้างโดยมีฤทธิ์ต่อ *Candida* species (รวมทั้ง *C. krusei* ที่ดื้อต่อยา fluconazole และสายพันธุ์ที่ดื้อยาของ *C. glabrata* และ *C. albicans*) และออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อราทุกสายพันธุ์ของ *Aspergillus* ที่นำมาทดสอบ นอกจากนี้จากการศึกษาในหลอดทดลอง voriconazole ยังออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อราใหม่ที่ก่อให้เกิดโรค รวมถึงพวก *Scedosporium* หรือ *Fusarium* ซึ่งมีความไวจำกัดต่อยาต้านเชื้อราที่มีอยู่เดิม

พบว่ายามีประสิทธิภาพทางคลินิก (ตอบสนองบางส่วนหรือโดยสมบูรณ์ ดูหัวข้อประสิทธิภาพทางคลินิกด้านล่าง) ต่อเชื้อราในกลุ่ม *Aspergillus* รวมถึง *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans* ต่อเชื้อราในกลุ่ม *Candida* รวมถึง *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, และ *C. tropicalis* และเชื้อบางตัวของเชื้อรา *C. dubliniensis*, *C. inconspicua*, และ *C. guilliermondii* *Scedosporium* spp. รวมถึง *S. apiospermum*, *S. prolificans* และ *Fusarium* spp.

การติดเชื้อราอื่น ๆ ที่รักษาได้ (มักตอบสนองบางส่วนหรือโดยสมบูรณ์ รวมถึงผู้ป่วยจำนวนไม่กี่รายที่ติดเชื้อ *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. รวมถึง *P.marneffeii*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* และเชื้อรากลุ่ม *Trichosporon* spp. รวมถึงการติดเชื้อ *T. beigellii*

จากการศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อราที่แยกได้จากผู้ป่วยในหลอดทดลอง พบว่ายา มีฤทธิ์ต่อเชื้อได้แก่ *Acremonium* spp., *Alternaria* spp., *Bipolaris* spp., *Cladophialophora* spp., *Histoplasma capsulatum* ซึ่งสายพันธุ์ส่วนใหญ่ถูกยับยั้งได้ด้วย voriconazole ในช่วงความเข้มข้น 0.05 ถึง 2 ไมโครกรัม/มล.

มีการศึกษาพบฤทธิ์ต้านเชื้อราก่อโรค *Curvularia* spp. และ *Sporothrix* spp. ในหลอดทดลอง แต่ยังไม่ทราบถึงนัยสำคัญทางคลินิก

### **Breakpoint (ค่าจุดตัดความเข้มข้นของยา)**

ก่อนเริ่มการรักษาควรเก็บตัวอย่างเพื่อส่งเพาะเชื้อราและตรวจผลทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง (serology, histopathology) เพื่อแยกและพิสูจน์ชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุ อาจเริ่มให้การรักษาก่อนทราบผลการเพาะเชื้อและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ อย่างไรก็ตามเมื่อทราบผลเหล่านี้ ควรปรับการรักษาด้วยยาต้านการติดเชื้อตามเชื้อที่ตรวจพบ

เชื้อราที่เกี่ยวข้องกับการทำให้มนุษย์ติดเชื้อราบ่อยสุด ได้แก่ *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* และ *C. krusei* โดยทุกเชื้อมีค่า MIC ของ voriconazole น้อยกว่า 1 มก./ลิตร

อย่างไรก็ตาม ฤทธิ์ของ voriconazole ในหลอดทดลองต่อ *Candida* สายพันธุ์ต่างๆ ไม่เหมือนกัน โดยเฉพาะ *C. glabrata* ค่า MIC ของ voriconazole สำหรับเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยที่ติดเชื้อ fluconazole จะสูงกว่าเชื้อที่แยกได้ทั่วไปต่อยา fluconazole ดังนั้นต้องพยายามทุกวิถีทางให้ทราบว่าเป็นเชื้อ *Candida* สายพันธุ์ใด ถ้าสามารถทดสอบความไวของเชื้อต่อยา ควรแปลผล MIC โดยใช้เกณฑ์ breakpoint

### **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Breakpoints**

สายพันธุ์ *Candida*: มาตรฐานการแปลผลของ voriconazole ต่อเชื้อราสายพันธุ์ *Candida* นี้ใช้ได้กับการทดสอบตาม EUCAST ที่ใช้วิธีอ้างอิงจากการเจือจางอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ สำหรับอ่านค่า MIC ที่ 24 ชม.

**เกณฑ์ breakpoint ที่ตั้งโดย EUCAST**

สายพันธุ์ <i>Candida</i> และ <i>Aspergillus</i>	breakpoint ของความเข้มข้นต่ำสุดที่มีฤทธิ์ยับยั้ง (MIC) (มก./ลิตร)	
	≤S (ไวต่อยา)	>R (ดื้อยา)
<i>Candida albicans</i> <sup>1</sup>	0.06	0.25
<i>Candida dubliniensis</i> <sup>1</sup>	0.06	0.25
<i>Candida glabrata</i>	ข้อมูลไม่เพียงพอ (IE)	IE
<i>Candida krusei</i>	IE	IE
<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0.125	0.25
<i>Candida tropicalis</i> <sup>1</sup>	0.125	0.25
<i>Candida guilliermondii</i> <sup>2</sup>	IE	IE
breakpoint ที่เกี่ยวกับเชื้อที่ไม่มีสายพันธุ์สำหรับ <i>Candida</i> <sup>3</sup>	IE	IE
<i>Aspergillus fumigatus</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i> <sup>4</sup>	1	1
<i>Aspergillus flavus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus niger</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
<i>Aspergillus terreus</i>	IE <sup>5</sup>	IE <sup>5</sup>
breakpoint ที่เกี่ยวกับเชื้อที่ไม่มีสายพันธุ์ <sup>6</sup>	IE	IE

<sup>1</sup> สายพันธุ์ที่มีค่า MIC สูงกว่า breakpoint ที่ไวต่อยา/ปานกลาง (S/I) พบน้อยหรือยังไม่มีรายงาน ต้องทำการระบุและการทดสอบความไวต่อยาด้านเชื้อราซ้ำสำหรับเชื้อที่แยกได้ และหากได้ผลยืนยัน ให้ส่งเชื้อที่แยกได้ไปยังห้องปฏิบัติการอ้างอิง ควรรายงานว่าคือยาจนกว่าจะมีหลักฐานเกี่ยวกับการตอบสนองทางคลินิกสำหรับเชื้อที่แยกได้ที่ได้รับการยืนยันแล้วว่ามี MIC สูงกว่า breakpoint ที่ดื้อยาในปัจจุบัน เกิดการตอบสนองทางคลินิก 76% ในการติดเชื้อที่เกิดจากสายพันธุ์ที่ระบุไว้ด้านล่างเมื่อ MIC ต่ำกว่าหรือเท่ากับจุดตัดทางวิทยาการระบาด ดังนั้นจึงถือว่าประชากรดั้งเดิม (wild type) ของ *C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. parapsilosis* และ *C. tropicalis* ไวต่อยา

<sup>2</sup> ค่าจุดตัดทางวิทยาการระบาด (ECOFFs) สำหรับสายพันธุ์เหล่านี้โดยทั่วไปแล้วสูงกว่าสำหรับ *C. albicans*

<sup>3</sup> ยังไม่มีการตัดสิน breakpoint ที่เกี่ยวกับเชื้อที่ไม่มีสายพันธุ์บนพื้นฐานของข้อมูล PK/PD เป็นหลัก และ breakpoint

ดังกล่าวเป็นอิสระจากการกระจาย MIC ของสายพันธุ์ *Candida* เฉพาะ รวมทั้งใช้สำหรับสิ่งมีชีวิตที่ไม่มี breakpoints เฉพาะเท่านั้น

<sup>4</sup> พื้นที่ของความไม่แน่นอนทางเทคนิค (ATU) คือ 2 รายงานเป็น R พร้อมหมายเหตุต่อไปนี้ “ในสถานการณ์ทางคลินิกบางสถานการณ์ (รูปแบบการติดเชื้อที่ไม่ลุกลาม) สามารถใช้ voriconazole โดยมีเงื่อนไขว่าต้องมีการสัมผัสยาเพียงพอ”

<sup>5</sup> ECOFFs สำหรับสายพันธุ์เหล่านี้โดยทั่วไปมีการเจือจางสองเท่าสูงกว่าสำหรับ *A. fumigatus* หนึ่งระดับ

<sup>6</sup> ยังไม่มีการตัดสิน breakpoint ที่เกี่ยวกับเชื้อที่ไม่มีสายพันธุ์

## Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Breakpoints

### เกณฑ์ breakpoint ที่ตั้งไว้โดย CLSI

#### วิธีทดสอบความไวต่อยา

สายพันธุ์ *Aspergillus* spp. และเชื้อราประเภทเส้นใยอื่นๆ: ยังไม่มีเกณฑ์การแปลผลสำหรับ *Aspergillus* spp. และเชื้อราประเภทเส้นใยอื่นๆ

สายพันธุ์ *Candida* spp.: มาตรฐานการแปลผลของ voriconazole ต่อเชื้อราสายพันธุ์ *Candida* ใช้ได้กับการทดสอบตาม Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ที่ใช้วิธีอ้างอิงจากการเจือจางอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ M27 สำหรับอ่านค่า MIC ที่ 48 ชม. หรือวิธีอ้างอิง M44 สำหรับวัดขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของการแพร่ในกระดาษทรงกลมที่ 24 ชม.

เทคนิคการเจือจางอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อ (Broth Dilution Techniques) เป็นวิธีเชิงปริมาณที่ใช้หา MIC ค่า MIC เหล่านี้จะให้การประเมินผลของการทดสอบความไวต่อยาด้านเชื้อราโดยประมาณของราสายพันธุ์ *Candida* ควรหาค่า MIC ที่ 48 ชม. ด้วยวิธีการที่เป็นมาตรฐาน วิธีการดังกล่าวจะเป็นไปตามวิธีการเจือจาง (อาหารเหลวสำหรับเลี้ยงเชื้อ) โดยใช้ความเข้มข้นมาตรฐานของเชื้อและความเข้มข้นมาตรฐานของผงยา voriconazole หลายค่า การแปลผลค่า MIC ควรเป็นไปตามเกณฑ์ที่ให้ไว้ในตารางด้านล่าง

เทคนิคการแพร่ (Diffusion Techniques) เป็นวิธีเชิงคุณภาพที่จำเป็นต้องใช้การวัดขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของพื้นที่ที่สามารถยับยั้งเชื้อ ซึ่งจะให้การประเมินความไวต่อยาด้านเชื้อราโดยประมาณของราสายพันธุ์ *Candida* ที่สามารถให้ผลเดิมเมื่อทำซ้ำ วิธีการที่เป็นมาตรฐานอย่างนี้จำเป็นต้องใช้ความเข้มข้นมาตรฐานของเชื้อหลายค่า วิธีการนี้ใช้กระดาษทรงกลมหลายชิ้น (paper discs) ชุบยา voriconazole 1 ไมโครกรัม เพื่อทดสอบความไวต่อยาของยีสต์ต่อ voriconazole เกณฑ์ในการแปลผลการแพร่ของยาที่ชুবบนกระดาษให้ไว้ในตารางด้านล่าง

### เกณฑ์การแปลผลความไวต่อยาของ voriconazole

	วิธีการเจือจางอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อที่ 48 ชม. (MIC ในหน่วย ไมโครกรัม ต่อ มล.)			วิธีการแพร่ของยาที่ซูปบนกระดาษที่ 24 ชม. (เส้นผ่าศูนย์กลางของพื้นที่ๆ เป็น มม.)		
	ไวต่อ ยา	ไวต่อยาโดย ขึ้นกับขนาดยาที่ ได้รับ	ดื้อยา	ไวต่อ ยา	ไวต่อยาโดยขึ้นกับ ขนาดยาที่ได้รับ	ดื้อยา
voriconazole	≤ 1.0	2.0	≥ 4.0	≥ 17	14-16	≤ 13

หมายเหตุ 1: ค่าจุดตัดความเข้มข้นของยา voriconazole (ไมโครกรัม/มล.) ต่อสายพันธุ์ *Candida* หากวัดค่า MIC ได้อยู่ในช่วงระหว่างประเภทความไวต่อยาให้แปลผลไปตามประเภทที่ให้ค่าสูงกว่า ดังนั้น สำหรับเชื้อที่ได้ค่า voriconazole MIC เป็น 1.5 ไมโครกรัม/มล. จัดเป็นเชื้อที่ไวต่อยาโดยขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ

ประเภทเชื้อไวต่อยาหมายถึง เชื้อถูกยับยั้งได้ด้วยความสามารถของยาด้านเชื้อราที่ได้ตามปกติจากขนาดยาที่แนะนำสำหรับการรักษาการติดเชื้อ ณ ตำแหน่งของการติดเชื้อนั้น

ประเภทเชื้อไวต่อยาโดยขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับหมายถึง การติดเชื้อที่ยาอาจรักษาได้อย่างเหมาะสม ณ ตำแหน่งติดเชื้อ เมื่อยาได้ความเข้มข้นที่เหมาะสมกับการรักษา ณ ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อนั้น หรือเมื่อใช้ยาในขนาดสูงจนได้ความเข้มข้นที่เหมาะสมกับการรักษาการติดเชื้อ ณ ตำแหน่งที่ติดเชื่อนั้น

ประเภทเชื้อดื้อยา หมายถึง เชื้อไม่ถูกยับยั้งโดยความสามารถของยาด้านเชื้อราที่ได้ตามปกติจากขนาดยาปกติและ ยานี้ไม่แสดงประสิทธิผลต่อการรักษาการติดเชื้ออย่างเชื่อถือได้ในทางคลินิกจากการศึกษา

#### การควบคุมคุณภาพ

วิธีการทดสอบความไวต่อยาที่เป็นมาตรฐานจำเป็นต้องใช้เชื้อที่มีการควบคุมคุณภาพเพื่อควบคุมวิธีทดสอบในเชิงเทคนิค ผงยา voriconazole มาตรฐานและกระดาษซูปยา 1 ไมโครกรัมควรให้ค่าในช่วงตามตารางด้านล่าง

หมายเหตุ : เชื้อที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพเป็นเชื้อสายพันธุ์เฉพาะที่มีคุณสมบัติทางชีววิทยาของตัวเชื้อเองโดยธรรมชาติสัมพันธ์กับกลไกการดื้อยาและการแสดงออกทางพันธุกรรมที่เห็นได้ในเชื้อรานั้น เชื้อสายพันธุ์เฉพาะที่ใช้สำหรับควบคุมคุณภาพทางจุลชีววิทยาจะไม่ใช่เชื้อที่มีความสำคัญทางคลินิก

**ช่วงค่าการควบคุมคุณภาพที่รับรองในการตรวจสอบความถูกต้องของผลการทดสอบความไว  
 ต่อยาของยา voriconazole**

สายพันธุ์ที่ใช้ในการ ควบคุมคุณภาพ	วิธีการเจือจางอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อที่ 48 ชม. (MIC ในหน่วย ไมโครกรัม ต่อ มล.)		วิธีการแพร่ของยาที่ซุบบน กระดาษที่ 24 ชม. (เส้นผ่าศูนย์กลางของ พื้นที่ๆ เป็นหน่วย มม.)
	ที่ 24 ชั่วโมง	ที่ 48 ชั่วโมง	
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	0.016-0.12	0.03-0.25	28-37
<i>Candida Krusei</i> ATCC 6258	0.06-0.5	0.12-1.0	16-25
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	*	*	31-42

\* ยังไม่มีช่วงค่าการควบคุมคุณภาพสำหรับสายพันธุ์นี้ เนื่องจากมีความแปรปรวนระหว่างห้องปฏิบัติการมาก  
 ระหว่างการศึกษาค่าการควบคุมคุณภาพระยะแรก

ATCC เป็นเครื่องหมายการค้าจดทะเบียนของ The American Type Culture Collection

**ประสบการณ์ทางคลินิก**

ผลสำเร็จของการรักษาในหัวข้อนี้หมายถึงหายขาดหรือตอบสนองบางส่วน

การติดเชื้อจาก **aspergillus-ประสิทธิผลในผู้ป่วยติดเชื้อ aspergillus** ที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี  
 Voriconazole มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา *Aspergillus* spp. ในหลอดทดลอง การศึกษาแบบสุ่ม เปิดฉลาก ใน  
 หลายสถาบัน ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง 277 รายเป็นเวลา 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบประโยชน์ทาง  
 ประสิทธิภาพและการรอดชีวิต จากการใช้ voriconazole กับ amphotericin B ที่ใช้ทั่วไปในการรักษา  
 ขั้นต้นของการติดเชื้อรา aspergillus แบบลุกลามเฉียบพลัน ให้ voriconazole ทางหลอดเลือดดำด้วย  
 ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง 6 มก./กก.ทุก 12 ชม.ภายใน 24 ชม.แรกของการรักษา ติดตามด้วย  
 ขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่อง 4 มก./กก.ทุก 12 ชม.เป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน จากนั้นจึงเปลี่ยนเป็น  
 ยารับประทานขนาด 200 มก.ทุก 12 ชม. ระยะเวลามาตรฐานการรักษาด้วย voriconazole ทางหลอดเลือด  
 เลือดดำคือ 10 วัน (ช่วง 2-85 วัน) หลังให้ยา voriconazole ทางหลอดเลือดดำระยะเวลามาตรฐาน  
 รักษาด้วย voriconazole ชนิดรับประทานคือ 76 วัน (ช่วง 2-232 วัน)

ผู้ป่วยที่ได้รับ voriconazole 53% มี satisfactory global response (การหายขาดหรือทุเลาลงบางส่วน ของอาการ อาการแสดง ความผิดปกติของภาพถ่ายรังสี/ผลส่งกล้องตรวจหลอดลม ที่พบมาก่อนเริ่ม การรักษา) เปรียบเทียบกับ 31% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเปรียบเทียบ อัตราการรอดชีวิตที่ 84 วันของกลุ่ม voriconazole สูงกว่าของกลุ่มยาเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลประโยชน์ที่ได้จากกลุ่ม voriconazole ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและทางคลินิก ทั้งระยะเวลาจนผู้ป่วยเสียชีวิตและ ระยะเวลาจนผู้ป่วยหยุดยาเนื่องจากพิษของยา

การศึกษานี้ยืนยันผลการศึกษาก่อนหน้านี้ในการศึกษาแบบไปข้างหน้าซึ่งพบว่าการรักษาได้ผลดีใน ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี รวมถึงโรคด้านการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ และ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อในสมอง (ซึ่งโดยปกติสัมพันธ์กับการตายเกือบ 100%)

การศึกษาดังกล่าวได้ศึกษารวมถึงผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกและเปลี่ยนอวัยวะ ผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต มะเร็ง และเอดส์ที่ติดเชื้อ aspergillus ที่สมอง โพรงอากาศรอบจุก ปอดและแบบแพร่กระจายไปที่

#### **การติดเชื้อ *Candida* ที่ลุกลามร้ายแรง-ประสิทธิผลในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ**

มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบเปิดฉลาก แสดงประสิทธิผลของ voriconazole เปรียบเทียบกับการรักษา ด้วย amphotericin B ตามด้วย fluconazole ในการรักษาขั้นต้นของการติดเชื้อรา candida ในกระแส เลือด ซึ่งการศึกษานี้รวมผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 370 รายที่มีหลักฐานว่าติดเชื้อรา candida ในกระแสเลือด (ผลการเพาะเชื้อจากเลือดเป็นบวก และมีอาการแสดงทางคลินิกของการติดเชื้อ) ในจำนวนนี้ 248 รายได้รับการรักษาด้วย voriconazole ผู้ป่วยเหล่านั้นป่วยหนัก โดยประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์อยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนักและประมาณ 40% ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจก่อนเริ่มการ รักษา การรักษาทั้งสองแบบใช้เวลารักษามัธยฐาน 15 วัน ผู้ป่วย 41 %จากการรักษาทั้งสองแบบ ตอบสนองต่อการรักษา (โดยดูจากการที่ผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิกทั้งหมดและอาการของการติดเชื้อทุเลา/ดีขึ้น ผลการเพาะเชื้อ *Candida* จากเลือดเป็นลบ ไม่มีการติดเชื้อ *Candida* ในบริเวณ เนื้อเยื่อที่อยู่ลึก) ใน 12 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา

ในการวิเคราะห์นี้ ถือว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการประเมินใน 12 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษาก็คือเป็นการรักษา ล้มเหลว จากการวิเคราะห์ทุติยภูมิเปรียบเทียบอัตราการตอบสนองที่เวลาล่าสุดที่สัมพันธ์กับการ ประเมินผู้ป่วยที่สุด (วันสิ้นสุดการรักษา หรือ 2,6,12 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา) ของการรักษาด้วย voriconazole กับการรักษาด้วย amphotericin B ตามด้วย fluconazole พบมีอัตราการตอบสนองเป็น 65 % และ 71 % ตามลำดับ

## การติดเชื้อ *Candida* แบบร้ายแรงที่ต่อการรักษา

ในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 55 รายที่ติดเชื้อ *Candida* ทั่วร่างกายแบบร้ายแรงที่ต่อการรักษา (รวมถึงการติดเชื้อ *Candida* ในเลือด การติดเชื้อ *Candida* แบบแพร่กระจายไปทั่วและแบบลุกลามอื่น ๆ) ซึ่งการรักษาก่อนหน้านี้ด้วยยาต้านเชื้อราโดยเฉพาะ fluconazole ไม่ได้ผล พบมีผู้ป่วยประสบผลสำเร็จในการรักษา 24 ราย (15 ราย หายขาด 9 รายตอบสนองบางส่วน) ในการรักษาการติดเชื้อ *Candida* ที่ไม่ใช่ *albicans* species ที่ตัวยา fluconazole มีผลสำเร็จในการรักษาการติดเชื้อ *C. krusei* 3/3 (หายขาด) และการติดเชื้อ *C. glabrata* ประสบผลสำเร็จ 6/8 (5 รายหายขาด 1 รายตอบสนองบางส่วน) ข้อมูลความไวต่อยาที่สนับสนุนข้อมูลประสิทธิผลทางคลินิกมีจำกัด

## เชื้อราอื่น ๆ ที่ร้ายแรงซึ่งพบได้น้อยมาก

พบว่า voriconazole มีประสิทธิภาพต่อเชื้อราที่ทำให้เกิดโรคซึ่งพบได้น้อยมาก ดังต่อไปนี้:

*Scedosporium* spp. - ผู้ป่วยติดเชื้อ *S. apiospermum* 16 จาก 28 ราย (55%) และ ผู้ป่วยติดเชื้อ *S. prolificans* 2 จาก 7 ราย (29%) ประสบผลสำเร็จในการรักษาด้วย voriconazole นอกจากนี้ยังประสบผลสำเร็จในการรักษาผู้ป่วย 1 จาก 3 รายที่มีการติดเชื้อราร่วมกันหลายตัว

*Fusarium* spp. - ผู้ป่วย 7 จาก 17 ราย (41%) ประสบผลสำเร็จในการรักษาด้วย voriconazole ผู้ป่วย 7 รายนี้มี 3 รายติดเชื้อที่ตา 1 รายที่โพรงอากาศรอบจมูก และ 3 รายติดเชื้อแบบแพร่กระจายไปทั่ว ผู้ป่วยอีก 4 รายที่ติดเชื้อ *fusarium* มีการติดเชื้ออื่นหลายตัวร่วมด้วย ในจำนวนนี้มี 2 รายที่ประสบผลสำเร็จในการรักษา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับยา voriconazole เพื่อรักษาการติดเชื้อที่พบได้ยากดังกล่าวข้างต้น ไม่สามารถทนหรือต่อการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราที่ได้รับมาก่อนหน้า

**การป้องกันการติดเชื้อราลุกลามแบบปฐมภูมิ – ประสิทธิภาพในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ไม่เคยถูกยืนยัน (proven or probable) การติดเชื้อราแบบลุกลามมาก่อน**  
มีการศึกษาแบบสหสถาบันเปิดฉลากศึกษาการใช้ voriconazole เทียบกับ itraconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราแบบปฐมภูมิในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ได้รับจากผู้อื่น (allogenic HSCT) ที่ไม่เคยถูกยืนยัน (proven or probable) การติดเชื้อราแบบลุกลาม ความสำเร็จในการป้องกันดูจากการใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลา 100 วันหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (โดยไม่หยุดยานานกว่า 14 วัน) และไม่ถูกวินิจฉัยยืนยัน (proven or probable) ว่าติดเชื้อรา



แบบสุกกลามในระยะเวลา 180 วันหลังปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด กลุ่มผู้ป่วย modified intent-to-treat (MITT) 465 รายแบ่งเป็น myeloablative (58%) หรือ reduced-intensity (42%) การให้ยาที่ศึกษาในการป้องกันเริ่มทันทีหลังจาก HSCT โดย 224 รายได้รับ voriconazole และ 241 รายได้รับ itraconazole ระยะเวลา (median) ที่ได้รับยาคือ 96 วันสำหรับ voriconazole และ 68 วันสำหรับ itraconazole ใน กลุ่ม MITT

อัตราความสำเร็จและจุดยุติทุติยภูมิอื่นแสดงไว้ในตารางด้านล่าง:

จุดยุติของการศึกษา	Voriconazole N=224	Itraconazole N=241	ความแตกต่างในสัดส่วนและช่วงความเชื่อมั่น (confidence interval, CI) ที่ 95%	P-Value
ความสำเร็จในวันที่ 180*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
ความสำเร็จในวันที่ 100	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
รับยาที่ใช้ในการศึกษาครบ 100 วันเป็นอย่างน้อย	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
รอดชีวิตถึงวันที่ 180	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
เกิดการติดเชื้อราแบบสุกกลามที่ได้รับการยืนยันหรือคาดว่าจะใช่ถึงวันที่ 180	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
เกิดการติดเชื้อราแบบสุกกลามที่ได้รับการยืนยันหรือคาดว่าจะใช่ถึง วันที่ 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589

เกิดการติดเชื้อราแบบ ลุกลามที่ได้รับการ ยืนยันหรือคาดว่าจะใช่ ในระหว่างที่รับยาที่ใช้ ในการศึกษา	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813
--	---	----------	---------------------	--------

\* จุดยุติประมุขของการวิจัย

\*\* ความแตกต่างในสัดส่วน, 95% CI และ p-values ที่ได้รับหลังจากการปรับเพื่อทำการสุ่มตัวอย่าง

### การป้องกันการติดเชื้อราลุกลามแบบทุติยภูมิ- ประสิทธิภาพในผู้ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้น กำเนิดเม็ดเลือดที่เคยติดเชื้อรา (proven or probable) แบบลุกลาม

มีการศึกษาแบบสหสถาบันเปิดฉลากไม่เปรียบเทียบ โดยให้ยา voriconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราลุกลามแบบทุติยภูมิในผู้ใหญ่ allogenic HSCT ที่เคยติดเชื้อรา (proven or probable) แบบลุกลาม จุดยุติการศึกษาแบบประมุขคืออัตราการติดเชื้อรา (proven or probable) แบบลุกลามในปีแรกหลัง HSCT กลุ่ม MITT รวมผู้ป่วย 40 รายที่มีการติดเชื้อราแบบลุกลามมาก่อน โดยเป็น aspergillosis 31 ราย candidiasis 5 ราย และติดเชื้อราแบบลุกลามอื่นๆ 4 ราย ระยะเวลาเฉลี่ยของการศึกษานี้คือ 95.5 วันในกลุ่ม MITT

พบมีการติดเชื้อรา (proven or probable) แบบลุกลาม 7.5% (3/40) ในระหว่างปีแรกหลัง HSCT ซึ่งได้แก่ candidemia, scedosporiosis (ทั้งสองรายการติดเชื้อราเกิดจากการกำเริบของเชื้อเดิม) และ zygomycosis อย่างละ 1 ราย อัตราการรอดชีวิตที่ 180 วันคือ 80.0% (32/40) และที่ 1 ปีเท่ากับ 70.0% (28/40)

### ระยะเวลาของการรักษา

Voriconazole ชนิดให้ทางหลอดเลือดดำและชนิดรับประทานช่วยให้เกิดความยืดหยุ่นในการดูแลผู้ป่วยและทำให้มีความเป็นไปได้ที่จะให้การรักษาได้นานขึ้นเมื่อมีข้อบ่งชี้ในการวิจัยทางคลินิก ผู้ป่วย 714 รายได้รับการรักษาด้วย voriconazole นานกว่า 12 สัปดาห์ ซึ่ง 155 รายได้รับ voriconazole นานกว่า 6 เดือน

### การศึกษาทางคลินิกในเด็ก

ผู้ป่วยเด็กจำนวน 53 รายที่มีอายุตั้งแต่ 2 ขวบจนถึงไม่เกิน 18 ปีได้รับการรักษาด้วย voriconazole ในการศึกษาทางคลินิกแบบไปข้างหน้า เปิดฉลากที่ไม่มีเกณฑ์เปรียบเทียบในสหสถาบัน 2 โครงการ การศึกษาแรกกับผู้ป่วยจำนวน 31 รายที่อาจจะเป็น ได้รับการยืนยันว่าเป็น หรือน่าจะเป็นภาวะติดเชื้อ

เชื้อรา aspergillus แบบลุกลาม (invasive aspergillosis [IA]) โดยผู้ป่วยจำนวน 14 รายที่ได้รับการยืนยันว่าเป็น IA หรือน่าจะเป็น IA ถูกนำไปรวมในการวิเคราะห์ประสิทธิผล MITT ด้วย การศึกษาที่รองรับผู้ป่วยทั้งหมด 22 ราย ที่มีภาวะติดเชื้อแคนดิดาแบบลุกลาม (invasive candidiasis) ซึ่งรวมถึงการติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือด (ICC) และการติดเชื้อแคนดิดาบริเวณหลอดอาหาร (esophageal candidiasis [EC]) ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาเบื้องต้นหรือล้มเหลวจากการรักษาก่อนหน้านี้ โดยผู้ป่วย 17 รายถูกนำไปรวมในการวิเคราะห์ประสิทธิผล MITT ด้วย ในกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 31 ราย ที่ได้ถูกนำไปรวมในการวิเคราะห์ประสิทธิผล MITT นั้น ผู้ป่วย 14 รายมีอายุตั้งแต่ 2 ขวบจนถึงไม่เกิน 12 ปี (ผู้ป่วย 5 รายมีภาวะ IA และผู้ป่วย 9 รายมีภาวะ ICC หรือ EC) และ 17 รายมีอายุตั้งแต่ 12 ปีจนถึงไม่เกิน 18 ปี (ผู้ป่วย 9 รายมีภาวะ IA และผู้ป่วย 8 รายมีภาวะ ICC และ EC) อัตราการตอบสนองรวมอยู่ที่ร้อยละ 64.3 (9 จาก 14 ราย) ที่ 6 สัปดาห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ IA ร้อยละ 85.7 (6 จาก 7 ราย) ที่ EOT ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ ICC และร้อยละ 70 (7 จาก 10 ราย) ที่ EOT ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ EC ในอาสาสมัครที่มีภาวะ IA อัตราผลสำเร็จในการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 40 (2 จาก 5 ราย) สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 2 ปีจนถึงไม่เกิน 12 ปีและร้อยละ 77.8 (7 จาก 9 ราย) สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีจนถึงไม่เกิน 18 ปี

#### การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับช่วง QT

มีการศึกษาแบบไขว้ สุ่ม ให้อาครั้งเดียว ที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุมเพื่อประเมินผลต่อช่วง QT ของอาสาสมัครสุขภาพดีด้วยการให้ยา voriconazole ชนิดรับประทาน 3 ขนาด และ ketoconazole ค่าเฉลี่ย QTc ที่เพิ่มขึ้นสูงสุดจากค่าพื้นฐานก่อนการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก เป็น 5.1, 4.8 และ 8.2 มิลลิวินาทีหลังจากได้รับ voriconazole ขนาด 800, 1,200 และ 1,600 มก.ตามลำดับ และเป็น 7.0 มิลลิวินาทีหลังจากรับประทาน ketoconazole 800 มก. ไม่มีคนไข้รายใดในแต่ละกลุ่มมีค่า QTc สูงขึ้นจากค่าพื้นฐานก่อนการรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิวินาที ไม่มีคนไข้รายใดมีช่วงเกินกว่าระดับเพดานที่มีโอกาสสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก คือ 500 มิลลิวินาที

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

### ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์โดยทั่วไป

ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของ voriconazole แบ่งตามผู้เข้าร่วมการศึกษาสุขภาพดี ประชากรกลุ่มพิเศษและผู้ป่วย ระหว่างที่ให้อารับประทาน 200 หรือ 300 มก. วันละสองครั้งนาน 14 วันในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรา aspergillus (ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยมะเร็งของระบบน้ำเหลืองหรือระบบสร้างเม็ดเลือด) ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของการดูดซึมที่รวดเร็วและสม่ำเสมอ การสะสมยาและเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetics) ที่พบเป็นแบบเดียวกับที่พบในผู้เข้าร่วมการศึกษาสุขภาพดี

เภสัชจลนศาสตร์ของ voriconazole เป็นแบบไม่เป็นเส้นตรงเนื่องจากการอิ่มตัวของเมตาบอลิซึมของยา พบว่าขนาดยาที่เพิ่มสูงขึ้นทำให้ปริมาณยาที่ได้รับเพิ่มมากกว่าการเพิ่มในลักษณะที่เป็นสัดส่วน ประมาณว่าเฉลี่ยการเพิ่มขนาดยารับประทานจาก 200 มก. วันละสองครั้ง เป็น 300 มก. วันละสองครั้ง เพิ่มปริมาณยาที่ได้รับ (AUC<sub>T</sub>) ขึ้น 2.5 เท่าโดยเฉลี่ย ขนาดยารับประทานเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่อง 200 มก. (หรือ 100 มก. สำหรับผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 40 กก.) ทำให้ได้ระดับยา voriconazole คล้ายกับการได้รับยาทางหลอดเลือดดำขนาด 3 มก./กก. ขนาดยารับประทานเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่อง 300 มก. (หรือ 150 มก. สำหรับผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 40 กก.) ทำให้ได้ระดับยา voriconazole คล้ายกับการได้รับยาทางหลอดเลือดดำขนาด 4 มก./กก. (ดูตารางด้านล่าง)

**ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ Voriconazole ในผู้ใหญ่ที่ได้รับแผนการรักษาขนาดยาแตกต่างกัน**

ค่าเฉลี่ย geometric (CV%) <sup>a</sup>	ขนาดยา เริ่มต้นใน ปริมาณสูง 6 มก./กก. IV	ขนาดยา 3 มก./กก. IV ทุก 12 ชม.	ขนาดยา 4 มก./กก. IV ทุก 12 ชม.	ยารับประทาน 400 มก. (ขนาดยา เริ่มต้นใน ปริมาณสูง)	ยา รับประทา น 200 มก. ทุก 12 ชม.	ยา รับประทา น 300 มก.ทุก 12 ชม.
n	35	23	40	17	48	16
AUC <sub>12</sub> (µg • h/ml)	13.9 (32)	13.7 (53)	33.9 (54)	9.31 (38)	12.4 (78)	34.0 (53)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	3.13 (20)	3.03 (25)	4.77 (36)	2.30 (19)	2.31 (48)	4.74 (35)
C <sub>min</sub> (µg/ml)	--	0.46 (97)	1.73 (74)	--	0.46 (120)	1.63 (79)

<sup>a</sup> ค่าพารามิเตอร์ประมาณโดยวิเคราะห์แบบ non-compartment จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ 5 การศึกษา

AUC<sub>12</sub> = พื้นที่ใต้กราฟภายใน 12 ชั่วโมงหลังการให้ยา C<sub>max</sub> = ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา C<sub>min</sub> = ความเข้มข้นต่ำสุดในพลาสมา

เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำหรือยารับประทานขนาดเริ่มต้นในปริมาณสูงตามที่แนะนำ จะได้ความเข้มข้นในพลาสมาใกล้เคียงกับระดับยาคงที่ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา (เช่น ให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 6 มก./กก.ทุก 12 ชม.วันที่ 1 ตามด้วยยาทางหลอดเลือดดำขนาด 3 มก./กก. ทุก 12 ชม., ให้ยารับประทานขนาด 400 มก./กก. ทุก 12 ชม.วันที่ 1 ตามด้วยยารับประทานขนาด 200 มก. ทุก 12 ชม.) ในผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ไม่ได้รับยาขนาดเริ่มต้นในปริมาณสูงส่วนใหญ่ การให้ยารับประทานวันละ 2 ครั้งต้องใช้เวลานานถึง 6 วันถึงได้ระดับความเข้มข้นคงที่ของ voriconazole ในพลาสมา

### การดูดซึม

หลังจากการรับประทาน voriconazole ถูกดูดซึมจนเกือบหมดได้อย่างรวดเร็ว ใต้ระดับยาสูงสุดในพลาสมา ( $C_{max}$ ) 1 ถึง 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา ค่าชีวประสิทธิผลของยารับประทาน voriconazole ประมาณ 96 % มีชีวสมมูลระหว่างยาเม็ดขนาด 200 มก. และยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทานขนาด 40 มก. ต่อเม็ด. เมื่อให้ยาขนาดเริ่มต้นในปริมาณสูง 400 มก. ทุก 12 ชั่วโมงตามด้วยขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่อง 200 มก. ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อให้ voriconazole หลายครั้ง (Multiple dosing) ร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง ค่า  $C_{max}$  และ  $AUC_T$  ลดลง 34% และ 24% ตามลำดับเมื่อรับประทานยาเม็ด และลดลง 58 % และ 37 % ตามลำดับเมื่อรับประทานยาน้ำแขวนตะกอน การเปลี่ยนแปลงของค่า pH ในกระเพาะอาหาร ไม่มีผลต่อการดูดซึมของ voriconazole

### การกระจายตัว

ปริมาตรการกระจายตัวของ voriconazole ที่ระดับยาคงที่ประมาณ 4.6 ลิตร/กก. แสดงว่ามีการกระจายตัวเข้าเนื้อเยื่ออย่างกว้างขวาง ประมาณ 58% ของยาจับกับโปรตีนในพลาสมา

จากการตรวจตัวอย่างน้ำในช่องสมองและไขสันหลังของผู้ป่วยในโครงการอนุเคราะห์ยา 8 ราย สามารถตรวจพบความเข้มข้นของ voriconazole ได้ทุกราย

### เมตาบอลิซึม

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า voriconazole ถูกเมตาบอลิซึมโดยกลุ่มเอนไซม์ cytochrome P450 ในตับ ได้แก่ CYP2C19, CYP2C9 และ CYP3A4

เภสัชจลนศาสตร์ของ voriconazole มีความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูง

จากการศึกษาในร่างกายบ่งชี้ว่า CYP2C19 มีบทบาทหลักในกระบวนการเมตาบอลิซึมของ voriconazole ซึ่งเอ็นไซม์นี้มีความหลากหลายทางพันธุกรรม ตัวอย่างเช่น คาดการณ์ว่า 15%-20% ของคนไทยเป็นผู้ที่มีเมตาบอลิซึมต่ำ สำหรับคนผิวขาวและผิวดำมีความชุกของผู้ที่มีเมตาบอลิซึมต่ำ 3%-5% จากการศึกษาในผู้เข้าร่วมการวิจัยชาวผิวขาวและชาวญี่ปุ่นสุขภาพดีพบว่า ผู้ที่มีเมตาบอลิซึมต่ำมีปริมาณ voriconazole ในเลือด ( $AUC_T$ ) สูงกว่าผู้ที่มีเมตาบอลิซึมสูงซึ่งมีพันธุกรรมแบบ homozygous โดยเฉลี่ย 4 เท่า ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่มีเมตาบอลิซึมสูงซึ่งมีพันธุกรรมแบบ heterozygous มีปริมาณ voriconazole ในเลือดสูงกว่าพวกเดียวกันซึ่งมีพันธุกรรมแบบ homozygous โดยเฉลี่ย 2 เท่า

เมตาบอไลต์หลักของ voriconazole คือ N-oxide ซึ่งพบถึง 72% ของเมตาบอไลต์ที่ติดตาม  
กัมมันตภาพรังสี (radiolabelled metabolites) ที่พบในพลาสมา N-oxide มีฤทธิ์ต้านเชื้อราต่ำและไม่มี  
ส่วนในประสิทธิภาพโดยรวมของ voriconazole

### การกำจัดยา

voriconazole ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยการเมตาบอลิซึมที่ตับ ขนาดยาน้อยกว่า 2% ถูกขับออกใน  
รูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ

หลังจากให้ voriconazole ติดตามกัมมันตภาพรังสี ตรวจพบสารกัมมันตภาพรังสีได้ประมาณ 80% ใน  
ปัสสาวะหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำหลายครั้งและตรวจพบได้ 83% ในปัสสาวะหลังจากให้ยา  
รับประทานหลายครั้ง ส่วนใหญ่(มากกว่า 94%) ของสารกัมมันตภาพรังสีทั้งหมดถูกขับออกมาใน 96  
ชั่วโมงแรกหลังจากให้ยาทั้งแบบรับประทานและให้ทางหลอดเลือดดำ

Terminal half-life ของ voriconazole ขึ้นอยู่กับขนาดยาและมีค่าประมาณ 6 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา  
ขนาด 200 มก. (โดยการรับประทาน) เนื่องจากมีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง terminal half-  
life จึงไม่มีประโยชน์ต่อการคาดการณ์การสะสมหรือกำจัด voriconazole

### เภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

#### เพศ

ในการศึกษาการให้รับประทานหลายครั้งพบว่า ค่า  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  ของหญิงสาวสุขภาพดีสูงกว่า  
ชายหนุ่มสุขภาพดี (18-45 ปี) 83% และ 113 % ตามลำดับหลังจากรับประทานยาเม็ด ในการศึกษา  
เดียวกันไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญของค่า  $C_{max}$  และ  $AUC_{0-\infty}$  ระหว่างชายและหญิงสูงอายุ  
สุขภาพดี (อายุ 65 ปีขึ้นไป) ในการศึกษาที่คล้ายกัน หลังจากรับประทานยาน้ำแขวนตะกอน ค่า  $AUC_{0-\infty}$   
เฉลี่ยสำหรับหญิงสาวสุขภาพดีสูงกว่าชายหนุ่มสุขภาพดี 45% ในขณะที่ค่า  $C_{max}$  เฉลี่ยใกล้เคียงกัน  
ระหว่างทั้งสองเพศ ค่าความเข้มข้นที่ระดับยาคงที่ต่ำสุดของ voriconazole ( $C_{min}$ ) ที่พบในเพศหญิงสูง  
กว่าชายเมื่อรับประทานยาเม็ดและยาน้ำแขวนตะกอน 100% และ 91% ตามลำดับ

ในโครงการศึกษาทางคลินิกไม่มีการปรับขนาดยาตามเพศ พบว่าข้อมูลความปลอดภัยและความ  
เข้มข้นของยาในพลาสมาของผู้ป่วยชายและหญิงนั้นเหมือนกัน ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา  
ตามเพศ

#### ในผู้สูงอายุ

ในการศึกษาการให้ยารับประทานหลายครั้งพบว่า ค่า  $C_{max}$  และ  $AUC_{\tau}$  ของชายสูงอายุสุขภาพดี (อายุ 65 ปีหรือมากกว่า) สูงกว่าชายหนุ่มสุขภาพดี(18-45 ปี) 61% และ 86% ตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญของค่า  $C_{max}$  และ  $AUC_{\tau}$  ระหว่างหญิงสูงอายุสุขภาพดี(อายุ 65 ปีหรือมากกว่า) และหญิงสาวสุขภาพดี (18-45 ปี)

ในการศึกษาผลการรักษาไม่มีการปรับขนาดยาตามอายุ พบว่าความเข้มข้นของยาในพลาสมามีความสัมพันธ์กับอายุ อย่างไรก็ตามพบว่าข้อมูลความปลอดภัยของ voriconazole ในผู้ป่วยอายุน้อยและสูงอายุเหมือนกัน ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุ

### ในเด็ก

ขนาดยาต่าง ๆ ที่แนะนำสำหรับการให้ยาในผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยวัยรุ่นเป็นไปตามการวิเคราะห์ข้อมูลรวมทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรผู้ป่วยเด็กซึ่งมีคุ่มักับบทพรองจำนวน 112 ราย อายุระหว่าง 2 ปีถึงน้อยกว่า 12 ปี มีการประเมินการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในเด็ก 3 การศึกษา โดยได้รับยาทางหลอดเลือดดำหลายครั้งในขนาด 3, 4, 6, 7 และ 8 มก./กก. วันละ 2 ครั้ง และรับประทานยา (ในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน) หลายครั้งในขนาด 4 มก./กก., 6 มก./กก. และ 200 มก. วันละ 2 ครั้ง มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ใหญ่ โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำในขนาดยาเริ่มต้นปริมาณสูง 6 มก./กก. วันละ 2 ครั้งในวันที่ 1 ตามด้วยให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 4 มก./กก.วันละ 2 ครั้งและรับประทานขนาด 300 มก.วันละ 2 ครั้ง พบว่ามีความผันแปรระหว่างอาสาสมัครผู้ป่วยเด็กสูงกว่าในผู้ใหญ่

การเปรียบเทียบข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรเด็กและผู้ใหญ่ชี้ว่าการทำนายค่าการสัมผัสยาทั้งหมด ( $AUC_{\tau}$ ) ในเด็กเมื่อให้ยาเริ่มต้นทางหลอดเลือดดำในขนาดที่สูง 9 มก./กก.มีความคล้ายกันกับในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเริ่มต้นทางหลอดเลือดดำในขนาดที่สูง 6 มก./กก. การทำนายค่าการสัมผัสยาทั้งหมด ( $AUC_{\tau}$ ) ในเด็กเมื่อให้ยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในขนาด 4 และ 8 มก./กก. วันละ 2 ครั้งมีความคล้ายกันกับในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในขนาด 3 และ 4 มก./กก.วันละ 2 ครั้งตามลำดับ การทำนายค่าการสัมผัสยาทั้งหมด ( $AUC_{\tau}$ ) ในเด็กเมื่อให้ยารับประทานเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องขนาด 9 มก./กก.(สูงสุด 350 มก.) วันละ 2 ครั้งมีความคล้ายกันกับในผู้ใหญ่ที่ได้รับยารับประทานเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องขนาด 200 มก.วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ 8 มก./กก.ทำให้การสัมผัสยา voriconazole สูงกว่าขนาดยารับประทาน 9 มก./กก. 2 เท่า

ขนาดให้ยาทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยเด็กที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับในผู้ใหญ่สะท้อนให้เห็นถึงความสามารถในการกำจัดยาในผู้ป่วยเด็กที่มากกว่าอันเนื่องมาจากอัตรามวลตบต่อมวลร่างกายที่มากกว่า

ในกรณีที่ bioavailability จากการรับประทานยาอาจมีจำกัดในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะทุพโภชนาการและน้ำหนักตัวต่ำกว่าน้ำหนักตัวที่เหมาะสมในวัยนั้นๆ มาก แนะนำให้ให้ยาทางหลอดเลือดดำ

การสัมผัสยา voriconazole ในผู้ป่วยวัยรุ่นส่วนใหญ่เทียบได้กับผู้ใหญ่ที่มีแผนการให้ยาที่เหมือนกัน อย่างไรก็ตามพบว่าวัยรุ่นอายุน้อยที่น้ำหนักตัวต่ำจะสัมผัสยา voriconazole ต่ำกว่าในผู้ใหญ่ ดูเหมือนว่าอาสาสมัครเหล่านี้อาจมีการเมตาบอลิซึม voriconazole คล้ายกับเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ตั้งนั้นในประชากรวัยรุ่นอายุ 12 -14 ปีมีน้ำหนักน้อยกว่า 50 กก.ควรได้รับขนาดยาเด็ก (ดูหัวข้อ 4.2)

### **ในผู้ป่วยที่ไตบกพร่อง**

ในการศึกษาโดยการให้ยารับประทานครั้งเดียว (200 มก.) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการทำงานของไตปกติและมีการทำงานของไตบกพร่องน้อย (creatinine clearance เท่ากับ 41-60 มล./นาที) จนถึงรุนแรง (creatinine clearance ต่ำกว่า 20 มล./นาที) พบว่าภาวะการทำงานของไตบกพร่องไม่มีผลที่มีนัยสำคัญต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ voriconazole การจับกับโปรตีนในพลาสมาของ voriconazole เหมือนกันกับผู้เข้าร่วมการวิจัยซึ่งมีระดับการทำงานของไตบกพร่องต่างกัน ดูคำแนะนำเรื่องขนาดยาและการตรวจระวังและติดตามในหัวข้อ 4.2 และ 4.4

ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (ระดับ creatinine ในซีรัมมากกว่าหรือเท่ากับ 220 ไมโครโมล/ลิตร (2.5 มก./เดซิลิตร)) มีการสะสมของ SBECD ซึ่งเป็นตัวทำลายของยาให้ทางหลอดเลือดดำ ดูคำแนะนำเรื่องขนาดยาและการตรวจระวังและติดตามในหัวข้อ 4.2 และ 4.4

### **ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่อง**

หลังให้ยารับประทานครั้งเดียว (200 มก.) พบว่าค่า AUC ของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นตับแข็งแบบเป็นน้อยถึงปานกลาง (Child-Pugh A และ B) สูงกว่าผู้เข้าร่วมการวิจัยที่มีการทำงานของตับปกติ 233% การทำงานของตับบกพร่องไม่มีผลต่อการจับตัวของ voriconazole กับโปรตีน

ในการศึกษาโดยการรับประทานยาหลายครั้งพบว่าค่า AUC<sub>τ</sub> ในผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เป็นตับแข็งแบบปานกลาง (Child-Pugh B) ซึ่งได้รับยาในขนาดรักษาอย่างต่อเนื่อง 100 มก.วันละสองครั้ง เหมือนกับ



ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่มีการทำงานของตับปกติซึ่งได้รับยาในขนาด 200 มก. วันละสองครั้ง ไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งแบบรุนแรง (Child-Pugh C) สำหรับข้อมูลขนาดยา ดูการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องในหัวข้อ 4.2

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก

การศึกษาความเป็นพิษจากการให้ยา voriconazole ซ้ำหลายครั้งชี้ว่าตับเป็นอวัยวะเป้าหมายต่อความเป็นพิษของยา ความเป็นพิษต่อตับมักเกิดขึ้นที่ปริมาณยาในพลาสมาใกล้เคียงกับขนาดรักษาในมนุษย์ ซึ่งพบบ่อยเหมือนกับยาด้านเชื้อราอื่นๆ voriconazole เหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยที่ต่อมหมวกไตในหนู (rat, mice) และสุนัข การศึกษาตามแบบแผนของความปลอดภัยทางเภสัชวิทยาไม่พบว่ายามีอันตรายเป็นพิเศษต่อมนุษย์ในด้านการเป็นพิษทางพันธุกรรม หรือโอกาสการก่อมะเร็ง

การศึกษาเกี่ยวกับการสืบพันธุ์พบว่า voriconazole มีผลให้เกิดรูปวิปริตในตัวอ่อนของหนู (rat) และเป็นพิษต่อตัวอ่อน (embryotoxic) ในกระต่ายที่ได้รับยาในขนาดเท่ากับขนาดรักษาที่ใช้ในมนุษย์ ในการศึกษาการเจริญเติบโตก่อนและหลังคลอดในหนูที่ขนาดยาต่ำกว่าขนาดรักษาที่ใช้ในมนุษย์ พบว่า voriconazole ยับยั้งระยะเวลาการตั้งท้องและการคลอด และทำให้คลอดลำบาก ส่งผลให้เกิดการตายของแม่และลดการรอดชีวิตของหนูแรกคลอด ผลต่อการคลอดอาจเกิดจากกลไกเฉพาะของหนูแต่ละพันธุ์ โดยเกี่ยวข้องกับการลดลงของระดับ estradiol และสอดคล้องกับที่พบในยาด้านเชื้อราอื่นในกลุ่ม azole voriconazole ไม่เหนี่ยวนำให้เกิดความบกพร่องของการสืบพันธุ์ในหนูตัวผู้และตัวเมียเมื่อได้รับยาในขนาดเดียวกับที่ใช้รักษาในมนุษย์

ข้อมูลก่อนการทำการวิจัยทางคลินิกของ SBECD ซึ่งเป็นตัวทำลายของยาให้ทางหลอดเลือดดำ ชี้ว่าผลส่วนใหญ่ในการศึกษาความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำคือการเกิด vacuolation ในเซลล์เยื่อบุผิวของทางเดินปัสสาวะและการกระตุ้น macrophage ในตับและปอด

## 6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 ส่วนประกอบอื่นๆ ในตำรับ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม :

เม็ดยา

lactose monohydrate, pre-gelatinized starch, croscarmellose sodium, povidone, magnesium stearate

ฟิล์มเคลือบเม็ดยา :

hypromellose, titanium dioxide (E171), lactose monohydrate, glycerol triacetate

## ยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

Sulphobutylether Beta Cyclodextrin Sodium, Water for Injections

### 6.2 การไม่เข้ากันกับยาอื่น

**ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม :**

ยังไม่มีข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

## ยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

### ผลิตภัณฑ์เลือดและสารอิเล็กโทรไลต์เข้มข้น

ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับผลิตภัณฑ์เลือดใดๆ หรือ การให้สารอิเล็กโทรไลต์เข้มข้นใดๆ โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำในระยะสั้น แม้จะสารที่ให้ทางหลอดเลือดนั้นจะถูกให้ในสายยาต่างเส้นกัน ก่อนให้ยา voriconazole ในการรักษาครั้งแรก ควรรักษาภาวะอิเล็กโทรไลต์ที่ไม่สมดุลให้เป็นปกติก่อน เช่น ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ระดับแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.4)

### สารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดดำซึ่งมีสารอิเล็กโทรไลต์(ชนิดไม่เข้มข้น)

อาจให้ voriconazole ทางหลอดเลือดดำในเวลาเดียวกันกับสารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดดำซึ่งมีสารอิเล็กโทรไลต์(ชนิดไม่เข้มข้น) แต่ต้องให้ด้วยสายยา 2 สายที่แยกกัน

### Total parenteral nutrition (TPN)

อาจให้ voriconazole ทางหลอดเลือดดำในเวลาเดียวกันกับ TPN แต่ต้องให้ด้วยสายยา 2 สายที่แยกกัน หากให้ด้วยสายที่มีช่องเปิดมากกว่า 1 ช่อง ต้องให้ TPN ต่างช่องกับช่องที่ให้ยา voriconazole

สารละลาย Sodium Bicarbonate Intravenous Infusion ที่ความเข้มข้น 4.2% ไม่เข้ากันกับ voriconazole และไม่แนะนำให้ใช้เป็นสารละลายเจือจาง ยังไม่ทราบถึงความเข้ากันได้ในความเข้มข้นอื่น

ต้องไม่ผสมยานี้กับเภสัชภัณฑ์อื่นเว้นแต่ที่กำหนดไว้ในหัวข้อ 6.6

### 6.3 อายุยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม และยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ : โพรตดูรายละเอียดยบน  
ภาชนะบรรจุ

สารละลายยาเข้มข้นหลังผสมตัวทำละลาย : เก็บได้นาน 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส (36-  
46 องศาฟาเรนไฮท์)

#### 6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม :

ไม่มีข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษา

ยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ :

สารละลายยาเข้มข้นหลังผสมตัวทำละลาย :

เก็บยาที่อุณหภูมิ 2- 8 องศาเซลเซียส (36-46 องศาฟาเรนไฮท์) ได้นานถึง 24 ชั่วโมง (ในตู้เย็น)

#### 6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม: แผงบลิสเตอร์ PVC/aluminium ละ 1 หรือ 10 เม็ด บรรจุในกล่องกระดาษละ 1, 3  
หรือ 10 แผง

ยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ :

ผงยา (lyophilize) บรรจุในขวดแก้วใส ประเภท I ปิดด้วยจุกยางและผนึกด้วยฝาลูมิเนียมแบบมี  
พลาสติกปิด

#### 6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม :

ยังไม่มีข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

ยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ :

Voriconazole บรรจุในขวดยาสำหรับใช้ครั้งเดียว ผสมผงยาในขวด (vial) ด้วยน้ำสำหรับยาฉีด (water  
for injection) 19 มล. เพื่อให้ได้น้ำยาใสที่มีตัวยา voriconazole 10 มก./มล. และปริมาตรที่วัดได้เป็น  
20 มล. ให้ทิ้งยาขวดนั้นถ้าสูญญากาศในขวดยาไม่ตั้งสารละลายเพื่อเจือจางเข้าไปในขวดยา ในการให้  
ยาน้ำยาที่ผสมแล้วตามปริมาตรที่ต้องการ(ตามตารางข้างล่าง) เดิมลงในสารละลายสำหรับเจือจาง

เพื่อหยุดเข้าหลอดเลือดดำที่เข้ากันได้ตามที่แนะนำ(ดูรายละเอียดข้างล่าง) ให้ได้ความเข้มข้นสุดท้ายของสารละลาย voriconazole เป็น 0.5 - 5 มก./มล. ตามความเหมาะสม

**ปริมาณที่ต้องการของยาวิเฟนดซ์เข้มข้น 10 มก./มล.**

น้ำหนักร ตัว (กก.)	ปริมาณของยา วิเฟนดซ์ เข้มข้น 10มก./มล.ที่ต้องการสำหรับ				
	ขนาดยา 3 มก./ กก. (จำนวนขวด ยา)	ขนาดยา 4 มก./ กก. (จำนวนขวด ยา)	ขนาดยา 6 มก./ กก. (จำนวนขวด ยา)	ขนาดยา 8 มก./ กก. (จำนวนขวด ยา)	ขนาดยา 9 มก./ กก. (จำนวนขวด ยา)
10	-	4.0 มล.(1)	-	8.0 มล. (1)	9.0 มล. (1)
15	-	6.0 มล.(1)	-	12.0 มล. (1)	13.5 มล. (1)
20	-	8.0 มล.(1)	-	16.0 มล. (1)	18.0 มล. (1)
25	-	10.0 มล.(1)	-	20.0 มล. (1)	22.5 มล. (2)
30	9.0 มล.(1)	12 มล.(1)	18 มล.(1)	24.0 มล. (2)	27.0 มล. (2)
35	10.5 มล.(1)	14 มล.(1)	21 มล.(2)	28.0 มล. (2)	31.5 มล. (2)
40	12.0 มล.(1)	16 มล.(1)	24 มล.(2)	32.0 มล. (2)	36.0 มล. (2)
45	13.5 มล.(1)	18 มล.(1)	27 มล.(2)	36.0 มล. (2)	40.5 มล. (3)
50	15.0 มล.(1)	20 มล.(1)	30 มล.(2)	40.0 มล. (2)	45.0 มล. (3)
55	16.5 มล.(1)	22 มล.(2)	33 มล.(2)	44.0 มล. (3)	49.5 มล. (3)
60	18.0 มล.(1)	24 มล.(2)	36 มล.(2)	48.0 มล. (3)	54.0 มล. (3)
65	19.5 มล.(1)	26 มล.(2)	39 มล.(2)	52.0 มล. (3)	58.5 มล. (3)
70	21.0 มล.(2)	28 มล.(2)	42 มล.(3)	-	-
75	22.5 มล.(2)	30 มล.(2)	45 มล.(3)	-	-
80	24.0 มล.(2)	32 มล.(2)	48 มล.(3)	-	-
85	25.5 มล.(2)	34 มล.(2)	51 มล.(3)	-	-
90	27.0 มล.(2)	36 มล.(2)	54 มล.(3)	-	-
95	28.5 มล.(2)	38 มล.(2)	57 มล.(3)	-	-
100	30.0 มล.(2)	40 มล.(2)	60 มล.(3)	-	-

Voriconazole เป็นยาไลโอไฟล์ซ์ที่เป็นผงยาปราศจากเชื้อใช้ได้ครั้งเดียวและปราศจากสารกันเสีย ดังนั้น ตามหลักทางจุลชีววิทยาควรใช้ยานี้ทันที ถ้าไม่ใช้ทันทีเป็นความรับผิดชอบของผู้ใช้ต้องควบคุม

สภาวะที่เก็บและเวลาที่เก็บก่อนนำไปใช้ โดยปกติไม่ควรเก็บยาที่ผสมแล้วเกิน 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส ยกเว้นการผสมยากระทำในสภาวะปลอดเชื้อที่ได้ควบคุมและตรวจสอบแล้ว

น้ำยาที่ผสมแล้วตามตารางด้านบนสามารถเจือจางด้วยสารละลายสำหรับเจือจางเพื่อหยดเข้าหลอดเลือดดำที่เข้ากันได้ต่อไปนี้ :

- 0.9 % Sodium Chloride Intravenous Infusion
- Compound Sodium Lactate Intravenous Infusion
- 5 % Glucose and Compound Sodium Lactate Intravenous Infusion
- 5 % Glucose and 0.45 % Sodium Chloride Intravenous Infusion
- 5 % Glucose Intravenous Infusion
- 5 % Glucose in 20 mEq Potassium Chloride Intravenous Infusion
- 0.45 % Sodium Chloride Intravenous Infusion
- 5 % Glucose and 0.9 % Sodium Chloride Intravenous Infusion

ยังไม่ทราบถึงการเข้ากันได้ของ voriconazole กับสารละลายที่ใช้เจือจางชนิดอื่นที่นอกเหนือจากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นหรือหัวข้อ 6.2

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด



## VFEND™

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

VFEND™

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

*Film-coated tablets:*

Each tablet contains 50 mg or 200 mg voriconazole.

*Powder for solution for infusion:*

Vials contain 200 mg voriconazole, equivalent to a 10 mg/mL solution following reconstitution (see section 6.6).

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

*Film-coated tablets:*

Voriconazole 50 mg film-coated tablets are white, round tablets, debossed "Pfizer" on one side and "VOR50" on the reverse.

Voriconazole 200 mg film-coated tablets are white, capsule-shaped tablets, debossed "Pfizer" on one side and "VOR200" on the reverse.

*Powder for solution for infusion:*

Voriconazole powder for solution for infusion is a white lyophilized powder containing nominally 200 mg voriconazole presented in a 30 mL clear glass vial.

### 4. CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic Indications

Voriconazole is a broad spectrum, triazole antifungal agent and is indicated as follows:

Treatment of invasive aspergillosis;

Treatment of candidemia in non-neutropenic patients;

Treatment of serious invasive *Candida* infections (including *C. krusei*);

Treatment of esophageal candidiasis;

Treatment of serious fungal infections caused by *Scedosporium apiospermum* (asexual form of *Pseudallescheria boydii*) and *Fusarium spp.* including *Fusarium solani*, in patients intolerant of, or refractory to, other therapy;

Prevention of breakthrough of fungal infections in febrile high-risk patients (allogeneic bone marrow transplants, relapsed leukemia patients);

Prophylaxis in patients who are at high risk of developing invasive fungal infections, such as hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients.

## 4.2 Posology and Method of Administration

### *Oral administration:*

Voriconazole film-coated tablets are to be taken at least one hour before, or one hour following a meal.

### *Powder for solution for infusion:*

Voriconazole requires reconstitution and dilution (see section 6.6) prior to administration as an intravenous infusion.

Voriconazole powder for solution for infusion is **not** recommended for bolus injection.

It is recommended that voriconazole be administered at a maximum rate of 3 mg/kg per hour over 1 to 3 hours.

### **Blood products and concentrated electrolytes**

Voriconazole must not be infused concomitantly with any blood product or any short-term infusion of concentrated electrolytes, even if the two infusions are running in separate intravenous lines (or cannulas). Electrolyte disturbances such as hypokalemia, hypomagnesemia and hypocalcemia should be corrected prior to initiation of voriconazole therapy (see section 4.4, **Cardiac adverse events**).

### **Intravenous solutions containing (non-concentrated) electrolytes**

Voriconazole can be infused at the same time as other intravenous solutions containing (non-concentrated) electrolytes, but must be infused through a separate line.

**Total parenteral nutrition (TPN)**

Voriconazole can be infused at the same time as total parenteral nutrition, but must be infused in a separate line. If infused through a multiple-lumen catheter, TPN needs to be administered using a different port from the one used for voriconazole (see section 6.2).

**Use in adults**

Therapy must be initiated with the specified intravenous loading dose regimen of voriconazole to achieve adequate plasma concentrations on Day 1. Intravenous treatment should be continued for at least 7 days before switching to oral treatment (see section 5.1). Once the patient is clinically improved and can tolerate medication given by mouth, the oral tablet form of voriconazole may be utilized. On the basis of the high oral bioavailability (96%), switching between intravenous and oral administration is appropriate when clinically indicated (see section 5.2).

Detailed information on dosage recommendations is provided in the following table:

	Intravenous	Oral <sup>a</sup>	
		Patients 40 kg and above	Patients less than 40 kg
<b><u>Loading Dose Regimen for All Indications (first 24 hours)</u></b>	6 mg/kg every 12 hours at a maximum infusion rate of 3 mg/kg/hr	-	-
<b><u>Maintenance Dose (after first 24 hours)</u></b>			
Prophylaxis of invasive fungal infections/Prevention of breakthrough infections	3-4 mg/kg every 12 hours at a maximum infusion rate of 3 mg/kg/hr	200 mg (5 mL) every 12 hours	100 mg (2.5 mL) every 12 hours
Invasive aspergillosis/ <i>Scedosporium</i> and <i>Fusarium</i> infections/Other	4 mg/kg every 12 hours at a maximum infusion	200 mg (5 mL) every 12 hours	100 mg (2.5 mL) every 12 hours



	Intravenous	Oral <sup>a</sup>	
		<u>Patients 40 kg and above</u>	<u>Patients less than 40 kg</u>
serious mould infections <sup>b</sup>	rate of 3 mg/kg/hr		
Candidemia in non-neutropenic patients	3-4 mg/kg every 12 hours <sup>c</sup>	200 mg (5 mL) every 12 hours	100 mg (2.5 mL) every 12 hours
Esophageal candidiasis	Not evaluated	200 mg (5 mL) every 12 hours	100 mg (2.5 mL) every 12 hours

- a In healthy volunteer studies, the 200 mg oral every 12 hours dose provided an exposure (AUC<sub>τ</sub>) similar to a 3 mg/kg IV every 12 hours dose, the 300 mg oral every 12 hours dose provided an exposure (AUC<sub>τ</sub>) similar to a 4 mg/kg IV every 12 hours dose (see section 5.2).
- b In the pivotal clinical study of invasive aspergillosis, the median duration of IV voriconazole therapy was 10 days (range 2-85 days). The median duration of oral voriconazole therapy was 76 days (range 2-232 days) (see section 5.1).
- c In clinical trials, patients with candidemia received 3 mg/kg every 12 hours as primary therapy, while patients with other deep tissue *Candida* infections received 4 mg/kg as salvage therapy. Appropriate dose should be based on severity and nature of the infection.

## Dosage adjustment

### *Oral administration:*

If patient response is inadequate, for patients 40 kg and above, the oral maintenance dose may be increased from 200 mg every 12 hours (similar to 3 mg/kg IV every 12 hours) to 300 mg every 12 hours (similar to 4 mg/kg IV every 12 hours). For patients less than 40 kg the oral dose may be increased from 100 mg to 150 mg every 12 hours.

If patients are unable to tolerate treatment at these higher doses (i.e., 300 mg oral every 12 hours), reduce the oral maintenance dose by 50 mg steps to a minimum maintenance dose of 200 mg every 12 hours (or 100 mg every 12 hours for patients less than 40 kg).

Phenytoin may be co-administered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased from 200 mg to 400 mg orally, every 12 hours (from 100 mg to 200 mg orally, every 12 hours in patients less than 40 kg), see sections 4.4 and 4.5.

When voriconazole is co-administered with adjusted doses of efavirenz, voriconazole maintenance dose should be increased to 400 mg every 12 hours (see sections 4.3, 4.4 and 4.5).

Treatment duration depends upon patients' clinical and mycological response.

*Intravenous administration:*

If patient response at 3 mg/kg every 12 hours is inadequate, the intravenous maintenance dose may be increased to 4 mg/kg every 12 hours.

If patients are unable to tolerate 4 mg/kg every 12 hours, reduce the intravenous maintenance dose to a minimum of 3 mg/kg every 12 hours.

Phenytoin may be co-administered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 5 mg/kg intravenously every 12 hours but prescribers should be mindful of drug interactions (see sections 4.4 and 4.5).

Treatment duration depends upon patients' clinical and mycological response.

**Use in the elderly**

No dose adjustment is necessary for elderly patients.

**Use in patients with renal impairment**

*Oral administration:*

The pharmacokinetics of orally administered voriconazole are not affected by renal impairment. Therefore, no adjustment is necessary for oral dosing for patients with mild to severe renal impairment.

*Intravenous administration:*

In patients with moderate to severe renal dysfunction (creatinine clearance <50 mL/min), accumulation of the intravenous vehicle, sulphobutylether  $\beta$ -cyclodextrin sodium (SBECD), occurs. Oral voriconazole should be administered to these patients, unless an assessment of the risk benefit to the patient justifies the use of intravenous voriconazole. Serum creatinine levels should be closely monitored in these patients and, if increases occur, consideration

should be given to changing to oral voriconazole therapy.

Voriconazole is hemodialyzed with a clearance of 121 mL/min. A four-hour hemodialysis session does not remove a sufficient amount of voriconazole to warrant dose adjustment.

The intravenous vehicle, SBECD, is hemodialyzed with a clearance of 55 mL/min.

### **Use in patients with hepatic impairment**

No dose adjustment is necessary in patients with acute hepatic injury, manifested by elevated liver function tests (ALT, AST). Continued monitoring of liver function tests for further elevations is recommended.

It is recommended that the standard loading dose regimens be used but that the maintenance dose be halved in patients with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh A and B) receiving voriconazole.

Voriconazole has not been studied in patients with severe chronic hepatic cirrhosis (Child-Pugh C).

Voriconazole has been associated with elevations in liver function tests and clinical signs of liver damage, such as jaundice, and must only be used in patients with severe hepatic impairment if the benefit outweighs the potential risk. Patients with severe hepatic impairment must be carefully monitored for drug toxicity.

### **Use in pediatrics**

*Use in children (2 to <12 years) and young adolescents (12 to 14 years and <50 kg)*

The recommended dosing regimen is as follows:

	<b>Intravenous</b>	<b>Oral</b>
<b>Loading Dose Regimen (first 24 hours)</b>	9 mg/kg every 12 hours	Not recommended
<b>Maintenance Dose (after first 24 hours)</b>	8 mg/kg twice daily	9 mg/kg twice daily (a maximum dose of 350 mg twice daily)

Note: Based on a population pharmacokinetic analysis in 112 immunocompromised pediatric patients aged

2 to <12 years and 26 immunocompromised adolescents aged 12 to <17 years.

It is recommended to initiate the therapy with intravenous regimen, and oral regimen should be considered only after there is a significant clinical improvement. It should be noted that an 8 mg/kg intravenous dose will provide voriconazole exposure approximately 2-fold higher than a 9 mg/kg oral dose.

The oral dose recommendation for children is based on studies in which voriconazole was administered as the powder for oral suspension formulation. Bioequivalence between the powder for oral suspension and tablets has not been investigated in a pediatric population. Considering the assumed limited gastro-enteric transit time in pediatrics, the absorption of tablets may be different in pediatric compared to adult patients.

Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years has not been established (see section 5.1). Therefore, voriconazole is not recommended for children less than 2 years of age. Use in pediatric patients aged 2 to <12 years with hepatic or renal insufficiency has not been studied (see sections 4.8 and 5.2).

*Use in all other adolescents (12 to 14 years and  $\geq 50$  kg; 15 to 16 years regardless of body weight)*

Voriconazole should be dosed as adults.

#### *Dosage adjustment*

If patient response is inadequate, the dose may be increased by 1 mg/kg steps (or by 50 mg steps if the maximum oral dose of 350 mg was used initially). If patients are unable to tolerate treatment, reduce the dose by 1 mg/kg steps (or by 50 mg steps if the maximum oral dose of 350 mg was used initially).

#### **Prophylaxis in adults and children**

Prophylaxis should be initiated on the day of transplant and may be administered for up to 100 days. It may only be continued up to 180 days after transplantation in case of continuing immunosuppression or graft versus host disease (GvHD) (see section 5.1).

#### *Dosage*

The recommended dosing regimen for prophylaxis is the same as for treatment in the

respective age groups. Please refer to the treatment tables above.

#### *Duration of prophylaxis*

The safety and efficacy of voriconazole use for longer than 180 days has not been adequately studied in clinical trials.

### **4.3 Contraindications**

Voriconazole is contraindicated in patients with known hypersensitivity to voriconazole or to any of the excipients.

Co-administration of the CYP3A4 substrates, terfenadine, astemizole, cisapride, pimozide, quinidine or ivabradine with voriconazole is contraindicated since increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of *torsades de pointes* (see section 4.5).

Co-administration of voriconazole and sirolimus is contraindicated, since voriconazole has been shown to significantly increase plasma concentrations of sirolimus in healthy subjects (see section 4.5).

Co-administration of voriconazole with rifabutin, rifampicin, carbamazepine, long-acting barbiturates (e.g., phenobarbital) and St John's Wort is contraindicated since these medicinal products are likely to decrease plasma voriconazole concentrations significantly (see section 4.5).

Co-administration of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg QD or higher is contraindicated, because efavirenz significantly decreases plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at these doses. Voriconazole also significantly increases efavirenz plasma concentrations (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Co-administration of voriconazole with high dose ritonavir (400 mg and above twice daily) is contraindicated because ritonavir significantly decreased plasma voriconazole concentrations in healthy subjects at this dose (see section 4.5, for lower doses see section 4.4).

Co-administration of ergot alkaloids (ergotamine, dihydroergotamine), which are CYP3A4 substrates, is contraindicated since increased plasma concentrations of these medicinal

products can lead to ergotism (see section 4.5).

Co-administration of voriconazole with naloxegol is contraindicated because voriconazole may significantly increase plasma concentrations of naloxegol which may precipitate opioid withdrawal symptoms (see section 4.5).

Co-administration of voriconazole with tolvaptan is contraindicated because voriconazole may significantly increase plasma concentrations of tolvaptan (see section 4.5).

Co-administration of voriconazole with venetoclax is contraindicated at initiation and during the venetoclax dose titration phase since voriconazole is likely to significantly increase plasma concentrations of venetoclax and increase risk of tumour lysis syndrome (see section 4.5).

Co-administration of voriconazole with lurasidone is contraindicated since it may result in significant increases in lurasidone exposure and the potential for serious adverse reactions (see section 4.5).

#### 4.4 Special Warnings and Precautions for Use

**Hypersensitivity:** Caution should be used in prescribing voriconazole to patients with hypersensitivity to other azoles.

**Infusion-related reactions:** Infusion-related reactions, predominantly flushing and nausea have been observed during administration of the intravenous formulation of voriconazole. Depending on the severity of symptoms, consideration should be given to stopping treatment (see section 4.8).

**Cardiac adverse events:** Some azoles, including voriconazole, have been associated with prolongation of the QT interval on the electrocardiogram. During clinical development and post-marketing surveillance, there have been rare cases of *torsade de pointes* in patients taking voriconazole. These cases involved seriously ill patients with multiple confounding risk factors, such as history of cardiotoxic chemotherapy, cardiomyopathy, hypokalemia and concomitant medications that may have been contributory. Voriconazole should be administered with caution to patients with potentially proarrhythmic conditions, such as:

- Congenital or acquired QT-prolongation;

- Cardiomyopathy, in particular when heart failure is present;
- Sinus bradycardia;
- Existing symptomatic arrhythmias;
- Concomitant medicinal product that is known to prolong QT interval (see section 4.5).

Electrolyte disturbances, such as hypokalemia, hypomagnesemia and hypocalcemia should be monitored and corrected, if necessary, prior to initiation of and during voriconazole therapy (see section 4.2).

A study has been conducted in healthy volunteers which examined the effect on QT interval of single doses of voriconazole up to 4 times the usual daily dose. No subject in any group had an increase in QTc of  $\geq 60$  msec from baseline. No subject experienced an interval exceeding the potentially clinically relevant threshold of 500 msec (see section 5.1).

**Hepatic toxicity:** In clinical trials, there have been cases of serious hepatic reactions during treatment with voriconazole (including clinical hepatitis, cholestasis and fulminant hepatic failure, including fatalities). Instances of hepatic reactions were noted to occur primarily in patients with serious underlying medical conditions (predominantly hematological malignancy). Transient hepatic reactions, including hepatitis and jaundice, have occurred among patients with no other identifiable risk factors. Liver dysfunction has usually been reversible on discontinuation of therapy.

**Monitoring of hepatic function:** Patients receiving voriconazole must be carefully monitored for hepatic toxicity. Clinical management should include laboratory evaluation of hepatic function (specifically AST and ALT) at the initiation of treatment with voriconazole and at least weekly for the first month of treatment. If treatment is continued, monitoring frequency can be reduced to monthly if there are no changes in the liver function tests.

If the liver function tests become markedly elevated, voriconazole should be discontinued, unless the medical judgment of the risk-benefit of the treatment for the patient justifies continued use (see section 4.2).

**Visual adverse events:** There have been post-marketing reports of prolonged visual adverse events, including optic neuritis and papilledema. These events occurred primarily in severely ill patients who had underlying conditions and/or concomitant medications which may have

caused or contributed to these events (see section 4.8).

**Renal adverse events:** Acute renal failure has been observed in severely ill patients undergoing treatment with voriconazole. Patients being treated with voriconazole are likely to be treated concomitantly with nephrotoxic medications and have concurrent conditions that may result in decreased renal function.

**Monitoring of renal function:** Patients should be monitored for the development of abnormal renal function. This should include laboratory evaluation, particularly serum creatinine (see section 4.2).

**Monitoring of pancreatic function:** Adults and children with risk factors for acute pancreatitis (e.g., recent chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation [HSCT]), should be monitored for development of pancreatitis during voriconazole treatment.

**Dermatological adverse events:** During treatment with voriconazole, patients have developed severe cutaneous adverse reactions (SCARs) such as Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) which can be life-threatening or fatal (see section 4.8). If a patient develops a severe cutaneous adverse reaction voriconazole should be discontinued.

In addition, voriconazole has been associated with photosensitivity skin reaction. An increased risk of skin toxicity with concomitant use of methotrexate, a drug associated with ultraviolet (UV) reactivation has been observed. There is a potential for this risk to be observed with other drugs associated with UV reactivation. It is recommended that patients, including children avoid exposure to direct sunlight during voriconazole treatment and use measures such as protective clothing and sunscreen with high sun protection factor (SPF).

**Adrenal events:**

Reversible cases of adrenal insufficiency have been reported in patients receiving azoles, including voriconazole. Adrenal insufficiency has been reported in patients receiving azoles with or without concomitant corticosteroids. In patients receiving azoles without corticosteroids, adrenal insufficiency is related to direct inhibition of steroidogenesis by azoles. In patients taking corticosteroids, voriconazole associated CYP3A4 inhibition of their metabolism may lead to corticosteroid excess and adrenal suppression (see section 4.5).



Cushing's syndrome with and without subsequent adrenal insufficiency has also been reported in patients receiving voriconazole concomitantly with corticosteroids.

Patients on long-term treatment with voriconazole and corticosteroids (including inhaled corticosteroids e.g., budesonide) should be carefully monitored for adrenal cortex dysfunction both during treatment and when voriconazole is discontinued (see section 4.5). Patients should be instructed to seek immediate medical care if they develop signs and symptoms of Cushing's syndrome or adrenal insufficiency.

### **Long-term treatment**

The following severe adverse events have been reported in relation with long-term voriconazole treatment:

Squamous cell carcinoma of the skin (SCC): In patients with photosensitivity skin reactions and additional risk factors, squamous cell carcinoma of the skin (including cutaneous SCC *in situ*, or Bowen's disease) and melanoma have been reported during long-term therapy. If phototoxic reactions occur, multidisciplinary advice should be sought and the patient should be referred to a dermatologist. Voriconazole discontinuation should be considered. Dermatologic evaluation should be performed on a systematic and regular basis, whenever voriconazole is continued despite the occurrence of phototoxicity-related lesions, to allow early detection and management of pre-malignant lesions.

If a patient develops a skin lesion consistent with pre-malignant skin lesions, squamous cell carcinoma or melanoma, voriconazole discontinuation should be considered.

Non-infectious periostitis: Periostitis has been reported in transplant patients during long-term voriconazole therapy. If a patient develops skeletal pain and radiologic findings compatible with periostitis, voriconazole should be discontinued.

**Pediatric use**: Safety and effectiveness in pediatric subjects below the age of two years has not been established (see section 5.1). Voriconazole is indicated for pediatric patients aged two years or older. A higher frequency of liver enzyme elevations was observed in the pediatric population (see section 4.8). Hepatic function should be monitored in both children and adults. Oral bioavailability may be limited in pediatric patients aged 2 to 12 years with malabsorption and very low body weight for age. In that case, intravenous voriconazole

administration is recommended.

The frequency of phototoxicity reactions is higher in the pediatric population. As an evolution towards SCC has been reported, stringent measures for the photoprotection are warranted in this population of patients. In children experiencing photoaging injuries such as lentiginos or ephelides, sun avoidance and dermatologic follow-up are recommended even after treatment discontinuation.

**Everolimus** (CYP3A4 substrate, P-gp substrate): Co-administration of voriconazole with everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations. Currently there are insufficient data to allow dosing recommendations in this situation (see section 4.5).

**Fluconazole** (CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor): Co-administration of oral voriconazole and oral fluconazole resulted in a significant increase in  $C_{max}$  and  $AUC_{\tau}$  of voriconazole in healthy subjects. The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole associated adverse events is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole (see section 4.5).

**Efavirenz** (CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate): When voriconazole is co-administered with efavirenz the dose of voriconazole should be increased to 400 mg every 12 hours and that of efavirenz should be decreased to 300 mg every 24 hours (see sections 4.2, 4.3 and 4.5).

**Glasdegib** (CYP3A4 substrate): Co-administration of voriconazole is expected to increase glasdegib plasma concentrations and increase the risk of QTc prolongation (see section 4.5). If concomitant use cannot be avoided, frequent ECG monitoring is recommended.

**Tyrosine kinase inhibitors** (CYP3A4 substrate): Coadministration of voriconazole with tyrosine kinase inhibitors metabolised by CYP3A4 is expected to increase tyrosine kinase inhibitor plasma concentrations and the risk of adverse reactions. If concomitant use cannot be avoided, dose reduction of the tyrosine kinase inhibitor and close clinical monitoring is recommended (see section 4.5).

**Phenytoin** (CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer): Careful monitoring of phenytoin levels is recommended when phenytoin is co-administered with voriconazole. Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk (see section 4.5).

**Ritonavir** (potent CYP450 inducer, CYP3A4 inhibitor and substrate): Co-administration of voriconazole and low dose ritonavir (100 mg twice daily) should be avoided unless an assessment of the benefit/risk justifies the use of voriconazole (see section 4.5, for higher doses see section 4.3).

**Methadone** (CYP3A4 substrate): Increased plasma concentrations of methadone have been associated with toxicity including QT prolongation. Frequent monitoring for adverse events and toxicity related to methadone is recommended during co-administration. Dose reduction of methadone may be needed (see section 4.5).

**Short acting opiates** (CYP3A4 substrate): Reduction in the dose of alfentanil, fentanyl and other short acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered when co-administered with voriconazole (see section 4.5). As the half-life of alfentanil is prolonged in a 4-fold manner when alfentanil is co-administered with voriconazole, and in an independent published study, concomitant use of voriconazole with fentanyl resulted in an increase in the mean  $AUC_{0-\infty}$  of fentanyl by 1.4-fold, frequent monitoring for opiate-associated adverse events (including a longer respiratory monitoring period) may be necessary.

**Long-acting opiates** (CYP3A4 substrate): Reduction in the dose of oxycodone and other long-acting opiates metabolised by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered when co-administered with voriconazole. Frequent monitoring for opiate-associated adverse events may be necessary (see section 4.5).

#### **4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction**

Voriconazole is metabolised by, and inhibits the activity of, cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C19, CYP2C9, and CYP3A4. Inhibitors or inducers of these isoenzymes may increase or decrease voriconazole plasma concentrations, respectively, and there is potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by these CYP450 isoenzymes, in particular for substances metabolised by CYP3A4 since voriconazole

is a strong CYP3A4 inhibitor though the increase in AUC is substrate dependent (see Interaction table below).

Unless otherwise specified, drug interaction studies have been performed in healthy adult male subjects using multiple dosing to steady-state with oral voriconazole at 200 mg twice daily (BID). These results are relevant to other populations and routes of administration.

Voriconazole should be administered with caution in patients with concomitant medication that is known to prolong QT interval. When there is also a potential for voriconazole to increase the plasma concentrations of substances metabolised by CYP3A4 isoenzymes (certain antihistamines, quinidine, cisapride, pimozone and ivabradine) co-administration is contraindicated (see below and section 4.3).

**Interaction table**

Interactions between voriconazole and other medicinal products are listed in the table below (once daily as “QD”, twice daily as “BID”, three times daily as “TID” and not determined as “ND”). The direction of the arrow for each pharmacokinetic parameter is based on the 90% confidence interval of the geometric mean ratio being within ( $\leftrightarrow$ ), below ( $\downarrow$ ) or above ( $\uparrow$ ) the 80%-125% range. The asterisk (\*) indicates a two-way interaction.  $AUC_{\tau}$ ,  $AUC_t$  and  $AUC_{0-\infty}$  represent area under the curve over a dosing interval, from time zero to the time with detectable measurement and from time zero to infinity, respectively.

The interactions in the table are presented in the following order: contraindications, those requiring dose adjustment and careful clinical and/or biological monitoring, and finally those that have no significant pharmacokinetic interaction but may be of clinical interest in this therapeutic field.

Medicinal product <i>[Mechanism of Interaction]</i>	Interaction <b>Geometric mean changes (%)</b>	Recommendations concerning <b>co-administration</b>
Astemizole, cisapride, pimozone, quinidine, terfenadine and ivabradine  <i>[CYP3A4 substrates]</i>	Although not studied, increased plasma concentrations of these medicinal products can lead to QTc prolongation and rare occurrences of <i>torsades de pointes</i> .	<b>Contraindicated</b> (see section 4.3).

<b>Medicinal product</b> <i>[Mechanism of Interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Geometric mean changes (%)</b>	<b>Recommendations concerning co-administration</b>
Carbamazepine and long-acting barbiturates (including but not limited to: phenobarbital, mephobarbital) <i>[potent CYP450 inducers]</i>	Although not studied, carbamazepine and long-acting barbiturates are likely to significantly decrease plasma voriconazole concentrations.	<b>Contraindicated</b> (see section 4.3).
Efavirenz (a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) <i>[CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]</i>  Efavirenz 400 mg QD, co-administered with voriconazole 200 mg BID          Efavirenz 300 mg QD, co-administered with voriconazole 400 mg BID*	Efavirenz $C_{max}$ ↑ 38% Efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 44% Voriconazole $C_{max}$ ↓ 61% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↓ 77%  Compared to efavirenz 600 mg QD, Efavirenz $C_{max}$ ↔ Efavirenz $AUC_{\tau}$ ↑ 17%  Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole $C_{max}$ ↑ 23% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↓ 7%	Use of standard doses of voriconazole with efavirenz doses of 400 mg QD or higher is <b>contraindicated</b> (see section 4.3).          Voriconazole may be co-administered with efavirenz if the voriconazole maintenance dose is increased to 400 mg BID and the efavirenz dose is decreased to 300 mg QD. When voriconazole treatment is stopped, the initial dose of efavirenz should be restored (see section 4.2).
Ergot alkaloids (including but not limited to: ergotamine and dihydroergotamine) <i>[CYP3A4 substrates]</i>	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of ergot alkaloids and lead to ergotism.	<b>Contraindicated</b> (see section 4.3).
Lurasidone <i>[CYP3A4 substrate]</i>	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of lurasidone.	<b>Contraindicated</b> (see section 4.3).

<b>Medicinal product</b> <i>[Mechanism of Interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Geometric mean changes (%)</b>	<b>Recommendations concerning co-administration</b>
Naloxegol <i>[CYP3A4 substrate]</i>	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of naloxegol.	<b>Contraindicated</b> (see section 4.3).
Rifabutin <i>[potent CYP450 inducer]</i>  300 mg QD  300 mg QD (co-administered with voriconazole 400 mg BID)*	Voriconazole $C_{max}$ ↓ 69% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↓ 78%  Rifabutin $C_{max}$ ↑ 195% Rifabutin $AUC_{\tau}$ ↑ 331% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole $C_{max}$ ↑ 104% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↑ 87%	<b>Contraindicated</b> (see section 4.3).
Rifampicin (600 mg QD) <i>[potent CYP450 inducer]</i>	Voriconazole $C_{max}$ ↓ 93% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↓ 96%	<b>Contraindicated</b> (see section 4.3).
Ritonavir (protease inhibitor) <i>[potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]</i>  High dose (400 mg BID)  Low dose (100 mg BID)*	Ritonavir $C_{max}$ and $AUC_{\tau}$ ↔ Voriconazole $C_{max}$ ↓ 66% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↓ 82%  Ritonavir $C_{max}$ ↓ 25% Ritonavir $AUC_{\tau}$ ↓ 13% Voriconazole $C_{max}$ ↓ 24% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↓ 39%	Co-administration of voriconazole and high doses of ritonavir (400 mg and higher BID) is <b>contraindicated</b> (see section 4.3).  Co-administration of voriconazole and low dose ritonavir (100 mg BID) should be avoided, unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole.

<b>Medicinal product</b> <i>[Mechanism of Interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Geometric mean changes (%)</b>	<b>Recommendations concerning co-administration</b>
St John's Wort <i>[CYP450 inducer; P-gp inducer]</i> 300 mg TID (co-administered with voriconazole 400 mg single dose)	In an independent published study, Voriconazole $AUC_{0-\infty}$ ↓ 59%	<b>Contraindicated</b> (see section 4.3).
Tolvaptan <i>[CYP3A substrate]</i>	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of tolvaptan.	<b>Contraindicated</b> (see section 4.3).
Venetoclax <i>[CYP3A substrate]</i>	Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of venetoclax.	Concomitant administration of voriconazole is <b>contraindicated</b> at initiation and during venetoclax dose titration phase (see section 4.3). Dose reduction of venetoclax is required as instructed in venetoclax prescribing information during steady daily dosing; close monitoring for signs of toxicity is recommended.
Fluconazole (200 mg QD) <i>[CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 inhibitor]</i>	Voriconazole $C_{max}$ ↑ 57% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↑ 79% Fluconazole $C_{max}$ ND Fluconazole $AUC_{\tau}$ ND	The reduced dose and/or frequency of voriconazole and fluconazole that would eliminate this effect have not been established. Monitoring for voriconazole-associated adverse events is recommended if voriconazole is used sequentially after fluconazole.

<b>Medicinal product</b> <i>[Mechanism of Interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Geometric mean changes (%)</b>	<b>Recommendations concerning co-administration</b>
Phenytoin <i>[CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer]</i>  300 mg QD  300 mg QD (co-administered with voriconazole 400 mg BID)*	Voriconazole $C_{max}$ ↓ 49% Voriconazole $AUC_T$ ↓ 69%  Phenytoin $C_{max}$ ↑ 67% Phenytoin $AUC_T$ ↑ 81% Compared to voriconazole 200 mg BID, Voriconazole $C_{max}$ ↑ 34% Voriconazole $AUC_T$ ↑ 39%	Concomitant use of voriconazole and phenytoin should be avoided unless the benefit outweighs the risk. Careful monitoring of phenytoin plasma levels is recommended.  Phenytoin may be co-administered with voriconazole if the maintenance dose of voriconazole is increased to 5 mg/kg IV BID or from 200 mg to 400 mg oral BID, (100 mg to 200 mg oral BID in patients less than 40 kg) (see section 4.2).
Letemovir <i>[CYP2C9 and CYP2C19 inducer]</i>	Voriconazole $C_{max}$ ↓ 39% Voriconazole $AUC_{0-12}$ ↓ 44% Voriconazole $C_{12}$ ↓ 51%	If concomitant administration of voriconazole with letemovir cannot be avoided, monitor for loss of voriconazole effectiveness.
Flucloxacillin <i>[CYP450 inducer]</i>	Although not studied, flucloxacillin has been reported to significantly decrease plasma voriconazole concentrations.	If concomitant administration of voriconazole with flucloxacillin cannot be avoided, monitor for potential loss of voriconazole effectiveness.
Lemborexant <i>[CYP3A4 substrate]</i>	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of lemborexant	Concomitant use of voriconazole and lemborexant should be avoided.
Glasdegib <i>[CYP3A4 substrate]</i>	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of glasdegib and increase risk of QTc prolongation.	If concomitant use cannot be avoided, frequent ECG monitoring is recommended.



<b>Medicinal product</b> <i>[Mechanism of Interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Geometric mean changes (%)</b>	<b>Recommendations concerning</b> <b>co-administration</b>
Tyrosine kinase inhibitors (including but not limited to: axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) <i>[CYP3A4 substrates]</i>	Although not studied, voriconazole may increase plasma concentrations of tyrosine kinase inhibitors metabolised by CYP3A4.	If concomitant use cannot be avoided, dose reduction of the tyrosine kinase inhibitor and close clinical monitoring is recommended.
Anticoagulants Warfarin (30 mg single dose, co-administered with 300 mg BID voriconazole) <i>[CYP2C9 substrate]</i>  Other oral coumarins (including but not limited to: phenprocoumon, acenocoumarol) <i>[CYP2C9 and CYP3A4            substrates]</i>	Maximum increase in prothrombin time was approximately 2-fold.  Although not studied, voriconazole may increase the plasma concentrations of coumarins that may cause an increase in prothrombin time.	Close monitoring of prothrombin time or other suitable anticoagulation tests is recommended, and the dose of anticoagulants should be adjusted accordingly.
Ivacaftor <i>[CYP3A4 substrate]</i>	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of ivacaftor with risk of increased adverse reactions.	Dose reduction of ivacaftor is recommended.
Eszopiclone <i>[CYP3A4 substrate]</i>	Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations and sedative effect of eszopiclone.	Dose reduction of eszopiclone is recommended.

<b>Medicinal product</b> <i>[Mechanism of Interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Geometric mean changes (%)</b>	<b>Recommendations concerning co-administration</b>
<p>Benzodiazepines  <i>[CYP3A4 substrates]</i></p> <p>Midazolam (0.05 mg/kg IV single dose)</p> <p>Midazolam (7.5 mg oral single dose)</p> <p>Other benzodiazepines (including but not limited to: triazolam, alprazolam)</p>	<p>In an independent published study, Midazolam <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 3.7-fold</p> <p>In an independent published study, Midazolam <math>C_{max}</math> ↑ 3.8-fold          Midazolam <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 10.3-fold</p> <p>Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of other benzodiazepines that are metabolised by CYP3A4 and lead to a prolonged sedative effect.</p>	<p>Dose reduction of benzodiazepines should be considered.</p>
<p>Immunosuppressants  <i>[CYP3A4 substrates]</i></p> <p>Sirolimus (2 mg single dose)</p> <p>Everolimus  <i>[also P-gp substrate]</i></p> <p>Ciclosporin (in stable renal transplant recipients receiving chronic ciclosporin therapy)</p>	<p>In an independent published study, Sirolimus <math>C_{max}</math> ↑ 6.6-fold          Sirolimus <math>AUC_{0-\infty}</math> ↑ 11-fold</p> <p>Although not studied, voriconazole is likely to significantly increase the plasma concentrations of everolimus.</p> <p>Ciclosporin <math>C_{max}</math> ↑ 13%          Ciclosporin <math>AUC_{\tau}</math> ↑ 70%</p>	<p>Co-administration of voriconazole and sirolimus is <b>contraindicated</b> (see section 4.3).</p> <p>Co-administration of voriconazole and everolimus is not recommended because voriconazole is expected to significantly increase everolimus concentrations (see section 4.4).</p> <p>When initiating voriconazole in patients already on ciclosporin it is recommended that the ciclosporin dose be halved and ciclosporin level carefully monitored. Increased</p>

<b>Medicinal product</b> <i>[Mechanism of Interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Geometric mean changes (%)</b>	<b>Recommendations concerning co-administration</b>
Tacrolimus (0.1 mg/kg single dose)	Tacrolimus $C_{max}$ ↑ 117% Tacrolimus $AUC_t$ ↑ 221%	<p>ciclosporin levels have been associated with nephrotoxicity. <u>When voriconazole is discontinued, ciclosporin levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.</u></p> <p>When initiating voriconazole in patients already on tacrolimus, it is recommended that the tacrolimus dose be reduced to a third of the original dose and tacrolimus level carefully monitored. Increased tacrolimus levels have been associated with nephrotoxicity. <u>When voriconazole is discontinued, tacrolimus levels must be carefully monitored and the dose increased as necessary.</u></p>
Long-Acting Opiates <i>[CYP3A4 substrates]</i>  Oxycodone (10 mg single dose)	In an independent published study, Oxycodone $C_{max}$ ↑ 1.7-fold Oxycodone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 3.6-fold	Dose reduction in oxycodone and other long-acting opiates metabolised by CYP3A4 (e.g., hydrocodone) should be considered. Frequent monitoring for opiate-associated adverse events may be necessary.
Methadone (32-100 mg QD) <i>[CYP3A4 substrate]</i>	R-methadone (active) $C_{max}$ ↑ 31% R-methadone (active) $AUC_\tau$ ↑ 47% S-methadone $C_{max}$ ↑ 65% S-methadone $AUC_\tau$ ↑ 103%	Frequent monitoring for adverse events and toxicity related to methadone, including QT prolongation, is recommended. Dose reduction of methadone may be needed.

<b>Medicinal product</b> <i>[Mechanism of Interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Geometric mean changes (%)</b>	<b>Recommendations concerning co-administration</b>
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) <i>[CYP2C9 substrates]</i>  Ibuprofen (400 mg single dose)  Diclofenac (50 mg single dose)	S-Ibuprofen $C_{max}$ ↑ 20% S-Ibuprofen $AUC_{0-\infty}$ ↑ 100%  Diclofenac $C_{max}$ ↑ 114% Diclofenac $AUC_{0-\infty}$ ↑ 78%	Frequent monitoring for adverse events and toxicity related to NSAIDs is recommended. Dose reduction of NSAIDs may be needed.
Omeprazole (40 mg QD)* <i>[CYP2C19 inhibitor; CYP2C19 and CYP3A4 substrate]</i>	Omeprazole $C_{max}$ ↑ 116% Omeprazole $AUC_{\tau}$ ↑ 280% Voriconazole $C_{max}$ ↑ 15% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↑ 41%  Other proton pump inhibitors that are CYP2C19 substrates may also be inhibited by voriconazole and may result in increased plasma concentrations of these medicinal products.	No dose adjustment of voriconazole is recommended.  When initiating voriconazole in patients already receiving omeprazole doses of 40 mg or above, it is recommended that the omeprazole dose be halved.
Oral Contraceptives* <i>[CYP3A4 substrate; CYP2C19 inhibitor]</i>  Norethisterone/ethinylestradiol (1 mg/0.035 mg QD)	Ethinylestradiol $C_{max}$ ↑ 36% Ethinylestradiol $AUC_{\tau}$ ↑ 61% Norethisterone $C_{max}$ ↑ 15% Norethisterone $AUC_{\tau}$ ↑ 53% Voriconazole $C_{max}$ ↑ 14% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↑ 46%	Monitoring for adverse events related to oral contraceptives, in addition to those for voriconazole, is recommended.

<b>Medicinal product</b> <b>[Mechanism of Interaction]</b>	<b>Interaction</b> <b>Geometric mean changes (%)</b>	<b>Recommendations concerning</b> <b>co-administration</b>
<p>Short Acting Opiates            [CYP3A4 substrates]</p> <p>Alfentanil (20 µg/kg single dose, with concomitant naloxone)</p> <p>Fentanyl (5 µg/kg single dose)</p>	<p>In an independent published study, Alfentanil AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 6-fold</p> <p>In an independent published study, Fentanyl AUC<sub>0-∞</sub> ↑ 1.34-fold</p>	<p>Dose reduction of alfentanil, fentanyl and other short acting opiates similar in structure to alfentanil and metabolised by CYP3A4 (e.g., sufentanil) should be considered. Extended and frequent monitoring for respiratory depression and other opiate-associated adverse events is recommended.</p>
<p>Statins (e.g., lovastatin)            [CYP3A4 substrates]</p>	<p>Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of statins that are metabolised by CYP3A4 and could lead to rhabdomyolysis.</p>	<p>If concomitant administration of voriconazole with statins metabolised by CYP3A4 cannot be avoided, dose reduction of the statin should be considered.</p>
<p>Sulphonylureas (including but not limited to: tolbutamide, glipizide, glyburide)            [CYP2C9 substrates]</p>	<p>Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of sulphonylureas and cause hypoglycemia.</p>	<p>Careful monitoring of blood glucose is recommended. Dose reduction of sulphonylureas should be considered.</p>
<p>Vinca Alkaloids (including but not limited to: vincristine and vinblastine)            [CYP3A4 substrates]</p>	<p>Although not studied, voriconazole is likely to increase the plasma concentrations of vinca alkaloids and lead to neurotoxicity.</p>	<p>Dose reduction of vinca alkaloids should be considered.</p>
<p>Other HIV Protease Inhibitors (including but not limited to: saquinavir, amprenavir and nelfinavir)*            [CYP3A4 substrates and inhibitors]</p>	<p>Not studied clinically. <i>In vitro</i> studies show that voriconazole may inhibit the metabolism of HIV protease inhibitors and the metabolism of voriconazole may also be inhibited by HIV protease inhibitors.</p>	<p>Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.</p>

<b>Medicinal product</b> <i>[Mechanism of Interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Geometric mean changes (%)</b>	<b>Recommendations concerning co-administration</b>
Other Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) (including but not limited to: delavirdine, nevirapine)* <i>[CYP3A4 substrates, inhibitors or CYP450 inducers]</i>	Not studied clinically. <i>In vitro</i> studies show that the metabolism of voriconazole may be inhibited by NNRTIs and voriconazole may inhibit the metabolism of NNRTIs. The findings of the effect of efavirenz on voriconazole suggest that the metabolism of voriconazole may be induced by a NNRTI.	Careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of efficacy, and dose adjustment may be needed.
Tretinoin <i>[CYP3A4 substrate]</i>	Although not studied, voriconazole may increase tretinoin concentrations and increase risk of adverse reactions (pseudotumor cerebri, hypercalcemia).	Dose adjustment of tretinoin is recommended during treatment with voriconazole and after its discontinuation.
Cimetidine (400 mg BID) <i>[non-specific CYP450 inhibitor and increases gastric pH]</i>	Voriconazole $C_{max}$ ↑ 18% Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↑ 23%	No dose adjustment.
Digoxin (0.25 mg QD) <i>[P-gp substrate]</i>	Digoxin $C_{max}$ ↔ Digoxin $AUC_{\tau}$ ↔	No dose adjustment.
Indinavir (800 mg TID) <i>[CYP3A4 inhibitor and substrate]</i>	Indinavir $C_{max}$ ↔ Indinavir $AUC_{\tau}$ ↔ Voriconazole $C_{max}$ ↔ Voriconazole $AUC_{\tau}$ ↔	No dose adjustment.
Macrolide antibiotics  Erythromycin (1 g BID) <i>[CYP3A4 inhibitor]</i>  Azithromycin (500 mg QD)	Voriconazole $C_{max}$ and $AUC_{\tau}$ ↔  Voriconazole $C_{max}$ and $AUC_{\tau}$ ↔  The effect of voriconazole on either erythromycin or azithromycin is unknown.	No dose adjustment.

<b>Medicinal product</b> <i>[Mechanism of Interaction]</i>	<b>Interaction</b> <b>Geometric mean changes (%)</b>	<b>Recommendations concerning</b> <b>co-administration</b>
Mycophenolic acid (1 g single dose) <i>[UDP-glucuronyl transferase substrate]</i>	Mycophenolic acid $C_{max}$ ↔ Mycophenolic acid $AUC_t$ ↔	No dose adjustment.
Corticosteroids Prednisolone (60 mg single dose) <i>[CYP3A4 substrate]</i>	Prednisolone $C_{max}$ ↑ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	No dose adjustment.  Patients on long-term treatment with voriconazole and corticosteroids (including inhaled corticosteroids e.g. budesonide) should be carefully monitored for adrenal cortex dysfunction both during treatment and when voriconazole is discontinued (see section 4.4).
Ranitidine (150 mg BID) <i>[increases gastric pH]</i>	Voriconazole $C_{max}$ and $AUC_t$ ↔	No dose adjustment.

#### 4.6 Fertility, Pregnancy and Lactation

##### Pregnancy

No adequate information on the use of voriconazole in pregnant women is available.

Studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses (see section 5.3). The potential risk to humans is unknown.

Voriconazole must not be used during pregnancy unless the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the fetus.

##### Women of child-bearing potential

Women of childbearing potential must always use effective contraception during treatment.

##### Lactation

The excretion of voriconazole into breast milk has not been investigated. Breast-feeding must be stopped on initiation of treatment with voriconazole.

### **Fertility**

In an animal study, no impairment of fertility was demonstrated in male and female rats (see section 5.3).

## **4.7 Effects on Ability to Drive and Use Machines**

Voriconazole may cause transient and reversible changes to vision, including blurring, altered/enhanced visual perception, and/or photophobia. Patients must avoid potentially hazardous tasks, such as driving or operating machinery while experiencing these symptoms. Patients should not drive at night while taking voriconazole.

## **4.8 Undesirable Effects**

The safety profile of voriconazole in adults is based on an integrated safety database of more than 2,000 subjects (1,603 adult patients in therapeutic studies). This represents a heterogeneous population, containing patients with hematological malignancy HIV infected patients with esophageal candidiasis and refractory fungal infections, non-neutropenic patients with candidemia or aspergillosis and healthy volunteers.

In addition, the safety of voriconazole was investigated in 279 patients (including 270 adults) who were treated with voriconazole in prophylaxis studies. The adverse event profile in these prophylaxis studies was similar to the established safety profile from 2,000 subjects in voriconazole clinical trials.

The table below includes all causality adverse reactions in 1,873 adults from pooled therapeutic (1,603) and prophylaxis (270) studies. The most commonly reported adverse events were visual impairment, liver function test abnormal, pyrexia, rash, vomiting, nausea, diarrhea, headache, peripheral edema, and abdominal pain. The severity of the adverse events was generally mild to moderate. No clinically significant differences were seen when the safety data were analyzed by age, race, or gender.



<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>	<b>Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data)</b>
Infections and infestations		sinusitis	pseudomembranous colitis		
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)					squamous cell carcinoma (including cutaneous SCC <i>in situ</i> , or Bowen's disease)*, 9
Blood and lymphatic system disorders		agranulocytosis <sup>a</sup> , pancytopenia, thrombocytopenia <sup>b</sup> , leukopenia, anemia	bone marrow failure, lymphadenopathy, eosinophilia	disseminated intravascular coagulation	
Immune system disorders			hypersensitivity	anaphylactoid reaction	
Endocrine disorders			adrenal insufficiency, hypothyroidism	hyperthyroidism	
Metabolism and nutrition disorders	edema peripheral	hypoglycemia, hypokalemia, hyponatremia <sup>*</sup>			
Psychiatric disorders		depression, hallucination, anxiety, insomnia, agitation, confusional state			
Nervous system disorders	headache	syncope, tremor, hypertonia <sup>e</sup> ,	brain edema, encephalopathy <sup>c</sup> ,	hepatic encephalopath	

System Organ Class	Very Common $\geq 1/10$	Common $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Uncommon $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	Rare $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$	Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data)
		paresthesia, somnolence, dizziness	extrapyramidal disorder <sup>d</sup> , neuropathy peripheral, ataxia, hypoesthesia, dysgeusia	y, Guillain-Barré syndrome, nystagmus	
Eye disorders	visual impairment <sup>h</sup>	retinal hemorrhage	optic nerve disorder <sup>f</sup> , papilloedema <sup>g</sup> , oculoerythric crisis, diplopia, scleritis, blepharitis	optic atrophy, corneal opacity	
Ear and labyrinth disorders			hypacusis, vertigo, tinnitus		
Cardiac disorders		arrhythmia supraventricular, tachycardia, bradycardia	ventricular fibrillation, ventricular extrasystoles, ventricular tachycardia, electrocardiogram QT prolonged, supraventricular tachycardia	<i>torsades de pointes</i> , atrioventricular block complete, bundle branch block, nodal rhythm	
Vascular disorders		hypotension, phlebitis	thrombophlebitis, lymphangitis		
Respiratory, thoracic and		acute respiratory distress syndrome,			

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>	<b>Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data)</b>
mediastinal disorders		pulmonary edema			
Gastrointestinal disorders	diarrhea, vomiting, abdominal pain, nausea	cheilitis, dyspepsia, constipation, gingivitis	peritonitis, pancreatitis, swollen tongue, duodenitis, gastroenteritis, glossitis		
Hepatobiliary disorders	liver function test abnormal	jaundice, jaundice cholestatic, hepatitis <sup>i</sup>	hepatic failure, hepatomegaly, cholecystitis, cholelithiasis		
Skin and subcutaneous tissue disorders	rash	dermatitis exfoliative, alopecia, rash maculo-papular, pruritus	Stevens-Johnson syndrome <sup>g</sup> , photosensitivity reaction, purpura, urticaria, eczema	toxic epidermal necrolysis <sup>g</sup> , angioedema, pseudoporphyria, erythema multiforme, psoriasis, drug eruption	cutaneous lupus erythematosus <sup>+</sup> , drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms <sup>+, g</sup>
Musculoskeletal and connective tissue disorders		back pain	arthritis		
Renal and urinary disorders		renal failure acute, hematuria	renal tubular necrosis, proteinuria, nephritis		

<b>System Organ Class</b>	<b>Very Common ≥1/10</b>	<b>Common ≥1/100 to &lt;1/10</b>	<b>Uncommon ≥1/1,000 to &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10,000 to &lt;1/1,000</b>	<b>Frequency Not Known (cannot be estimated from the available data)</b>
General disorders and administration site conditions	pyrexia	chest pain, face edema <sup>j</sup> , asthenia, chills	infusion site reaction, influenza-like illness		
Investigations		blood creatinine increased	blood urea increased, blood cholesterol increased		

\* ADR identified post-marketing

<sup>a</sup> Includes febrile neutropenia and neutropenia.

<sup>b</sup> Includes immune thrombocytopenic purpura.

<sup>c</sup> Includes hypoxic-ischemic encephalopathy and metabolic encephalopathy.

<sup>d</sup> Includes akathisia and parkinsonism.

<sup>e</sup> Includes nuchal rigidity and tetany.

<sup>f</sup> Prolonged optic neuritis has been reported post-marketing. See section 4.4.

<sup>g</sup> See section 4.4.

<sup>h</sup> See "Visual impairments" paragraph in section 4.8.

<sup>i</sup> Includes drug-induced liver injury, hepatitis toxic, hepatocellular injury and hepatotoxicity.

<sup>j</sup> Includes periorbital edema, lip edema, and edema mouth.

### Visual Impairments

In clinical trials, visual impairments (including blurred vision, photophobia, chloropsia, chromatopsia, color blindness, cyanopsia, eye disorder, halo vision, night blindness, oscillopsia, photopsia, scintillating scotoma, visual acuity reduced, visual brightness, visual field defect, vitreous floaters, and xanthopsia) with voriconazole were very common.

These visual impairments were transient and fully reversible, with the majority spontaneously

resolving within 60 minutes. There was evidence of attenuation with repeated doses of voriconazole. The visual impairments were generally mild, rarely resulted in discontinuation and were not associated with long-term sequelae. Visual impairments may be associated with higher plasma levels and/or doses.

There have been post-marketing reports of prolonged visual adverse events (see section 4.4).

The mechanism of action is unknown, although the site of action is most likely to be within the retina.

In a study in healthy volunteers investigating the impact of voriconazole on retinal function, voriconazole caused a decrease in the electroretinogram (ERG) waveform amplitude. The ERG measures electrical currents in the retina. The ERG changes did not progress over 29 days of administration and were fully reversible on withdrawal of voriconazole.

The long-term effect of voriconazole (median 169 days; range 5-353 days) on visual function was evaluated in subjects with paracoccidioidomycosis. Voriconazole had no clinically relevant effect on visual function as assessed by testing of visual acuity, visual fields, color vision and contrast sensitivity. There were no signs of retinal toxicity. 17/35 voriconazole subjects experienced visual adverse events. These events did not lead to discontinuation, were generally mild, occurred during the first week of therapy and resolved during continued voriconazole therapy.

### **Dermatological Reactions**

Dermatological reactions were very common in patients treated with voriconazole in clinical trials, but these patients had serious underlying diseases and were receiving multiple concomitant medications. The majority of rashes were of mild to moderate severity. Patients have developed severe cutaneous adverse reactions (SCARs), including Stevens-Johnson syndrome (uncommon), toxic epidermal necrolysis (rare), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) which was reported post-marketing (not known), and erythema multiforme (rare) during treatment with voriconazole (see section 4.4).

If patients develop a rash they should be monitored closely and voriconazole discontinued if lesions progress. Patients receiving long-term voriconazole therapy have developed photosensitive skin reactions (see section 4.4).

Dermatological adverse reactions potentially related to phototoxicity (pseudoporphyria, cheilitis, and cutaneous lupus erythematosus) are also reported with voriconazole. Sun avoidance and photoprotection are recommended for all patients. If phototoxicity occurs, voriconazole discontinuation and dermatological evaluation should be considered (see section 4.4).

### **Liver Function Tests**

The overall incidence of transaminase increases  $>3 \times$  ULN (not necessarily comprising an adverse event) in the voriconazole clinical program was 18.0% (319/1,768) in adults and 25.8% (73/283) in pediatric subjects who received voriconazole for pooled therapeutic and prophylaxis use. Liver function test abnormalities may be associated with higher plasma levels and/or doses. The majority of abnormal liver function tests either resolved during treatment without dose adjustment or following dose adjustment, including discontinuation of therapy.

Voriconazole has been associated with cases of serious hepatic toxicity, in patients with other serious underlying conditions. This includes cases of jaundice, hepatitis and hepatic failure leading to death.

### **Pediatric Use**

The safety of voriconazole was investigated in 288 pediatric patients aged 2 to  $<12$  years (169) and 12 to  $<18$  years (119) who received voriconazole for prophylaxis (183) and therapeutic use (105). The adverse event profile in these 288 pediatric patients was similar to that in adults. A higher frequency of liver enzyme elevations reported as adverse events (14.2% transaminases increased in pediatrics compared to 5.3% in adults) was observed in pediatric patients as compared to adults. The safety of voriconazole was investigated in additional pediatric patients aged 2 to  $<12$  years who were observed in compassionate use programs (158 pediatric patients). The adverse event profile in these pediatric patients was similar to that observed in adults.

Post-marketing data suggest there might be a higher occurrence of skin reactions in the pediatric population compared to adults.

There have been post-marketing reports of pancreatitis in pediatric patients (see section 4.4).