LPD Title: Voriconazole
LPD rev no.: 19.0
LPD Date: August 14, 2025
Country: Thailand
Reference CDS ver: 33.0; date: July 15, 2025

เอกสารกำกับยา

วีเฟนด์™
VFEND™

1. ชื่อยา

วีเฟนด์™ (VFEND™)

2. สูตรยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ในแต่ละเม็ดประกอบด้วย voriconazole (โวริโคนาโซล) 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 เป็นผงยาแบบไลโอฟิไลซ์ (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* ในผู้ป่วยซึ่งไม่สามารถทนต่อการรักษาหรือมีการดื้อต่อการรักษาชนิดอื่นได้

ป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงซึ่งมีอาการไข้ (ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกแบบพันธุกรรมต่างกัน (allogenic bone marrow transplant) ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวซึ่งกลับเป็นซ้ำ)

ป้องกันการติดเชื้อราในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงที่จะติดเชื้อราแบบลุกลาม 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

ผลิตภัณฑ์เลือดและสารอิเลคโทรไลท์เข้มข้น

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

สารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดดำซึ่งมีสารอิเลคโทรไลท์ (ชนิดไม่เข้มข้น)
อาจให้ voriconazole ทางหลอดเลือดดำในเวลาเดียวกันกับสารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดดำซึ่งมีสารอิเลคโทรไลท์ (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[a]**	
		ผู้ป่วยน้ำหนักตั้งแต่ 40 กก. ขึ้นไป	**ผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 40 กก.**
ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง (loading dose) ตามที่กำหนด (24 ชั่วโมงแรก)			
สำหรับทุกข้อบ่งใช้	6 มก./กก.ทุก 12 ชม. ด้วยอัตราเร็วของการหยดสูงสุด 3 มก./กก./ชม.		

ขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่อง (maintenance dose) (หลัง 24 ชั่วโมงแรก)			
ป้องกันการติดเชื้อราแบบลุกลาม/ ป้องกัน breakthrough ของการติดเชื้อรา	3-4 มก./กก.ทุก 12 ชม. ด้วยอัตราเร็วของการหยดสูงสุด 3 มก./กก./ชม.	200 มก. (5 มล.) ทุก 12 ชม.	100 มก. (2.5 มล.) ทุก 12 ชม.
การติดเชื้อรา Aspergillus แบบลุกลาม/ การติดเชื้อรา *Scedosporium* และ *Fusarium*/ การติดเชื้อราชนิดร้ายแรงอื่นๆ[b]	4 มก./กก.ทุก 12 ชม. ด้วยอัตราเร็วของการหยดสูงสุด 3 มก./กก./ชม.	200 มก. (5 มล.) ทุก 12 ชม.	100 มก. (2.5 มล.) ทุก 12 ชม.
ภาวะการติดเชื้อ *Candida* ในเลือดในผู้ป่วยกลุ่ม non-neutropenic	3-4 มก./ กก. ทุก 12 ชม.[c]	200 มก. (5 มล.) ทุก 12 ชม.	100 มก. (2.5 มล.) ทุก 12 ชม.
การติดเชื้อรา *candida* ที่หลอดอาหาร	ไม่มีการประเมิน	200 มก. (5 มล.) ทุก 12 ชม.	100 มก. (2.5 มล.) ทุก 12 ชม.

[a] การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีโดยให้ยารับประทานขนาด 200 มก. ทุก 12 ชม.จะได้ค่า AUC_τ คล้ายกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 3 มก./กก. ทุก 12 ชม. การให้ยารับประทานขนาด 300 มก. ทุก 12 ชม. จะได้ค่า AUC_τ คล้ายกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 4 มก./กก.ทุก 12 ชม. (ดูหัวข้อ 5.2)

[b] ในการศึกษา invasive aspergillosis ทางคลินิกที่สำคัญ ระยะเวลามัธยฐานของการให้การรักษาด้วย voriconazole ทางหลอดเลือดดำคือ 10 วัน (ช่วง 2-85 วัน) ระยะเวลามัธยฐานของการให้การรักษาด้วย voriconazole ชนิดรับประทานคือ 76 วัน (ช่วง 2-232 วัน) (ดูหัวข้อ 5.1)

[c] ในการวิจัยทางคลินิก ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Candida* ในเลือดได้รับการรักษาเบื้องต้นด้วยยาขนาด 3 มก./กก.ทุก 12 ชม. ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Candida* ที่เนื้อเยื่อลึกได้รับการรักษาด้วยยาขนาด 4 มก./กก. ทุก 12 ชม. ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาขึ้นกับความรุนแรงและลักษณะของการติดเชื้อ

การปรับขนาดยา

ยาชนิดรับประทาน

ถ้าการตอบสนองของผู้ป่วยยังไม่เพียงพอ ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 40 กก.ขึ้นไป อาจเพิ่มขนาดยารับประทานเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องจาก 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. โดยการรับประทานทุก 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)

ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาขึ้นอยู่กับการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยและการตอบสนองของเชื้อรา

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)

ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาขึ้นอยู่กับการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยและการตอบสนองที่เกี่ยวกับเชื้อรา

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ

การใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ยาชนิดรับประทาน

การทำงานของไตบกพร่องไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ voriconazole ที่ให้โดยการรับประทาน ดังนั้นไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยารับประทานในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อยถึงรุนแรง

ยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ

มีการสะสมของ sulphobutylether β-cyclodextrin sodium (SBECD) ซึ่งเป็นตัวทำละลายของยาชนิดให้ทางหลอดเลือด (intravenous vehicle) ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 50 มล./นาที) จึงควรให้ voriconazole ชนิดรับประทานในผู้ป่วยเหล่านี้เว้นเสียแต่เมื่อประเมินความเสี่ยงกับประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับแล้วมีเหตุผลสมควรต้องใช้ voriconazole ชนิดหยดเข้าหลอดเลือดดำ ควรตรวจระวังและติดตามระดับ creatinine ในซีรั่มในผู้ป่วยเหล่านี้อย่างใกล้ชิด ถ้าระดับ creatinine สูงขึ้นควรพิจารณาเปลี่ยนการรักษาเป็น voriconazole ชนิดรับประทาน

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

SBECD ซึ่งเป็นตัวทำละลายของยาชนิดให้ทางหลอดเลือดดำถูกกำจัดได้ด้วยการล้างไตผ่านไตเทียมด้วยค่าการกำจัดเท่ากับ 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.)
<u>แบบแผนการให้ยาที่แนะนำเป็นดังนี้</u>

	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)

<u>หมายเหตุ</u> 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 ≥ 50 กก. และอายุ 15 ถึง 16 ปีโดยไม่คำนึงถึงน้ำหนักตัว)
ควรให้ voriconazole ในขนาดเดียวกับผู้ใหญ่

การปรับขนาดยา
ถ้าการตอบสนองของผู้ป่วยยังไม่พอเพียง อาจเพิ่มขนาดยาขั้นละ 1 มก./กก. (หรือขั้นละ 50 มก. ถ้าเริ่มต้นใช้ยารับประทานขนาดสูงสุด 350 มก.) ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาให้ลดขนาดยาลงขั้นละ 1 มก./กก. (หรือขั้นละ 50 มก. ถ้าเริ่มต้นใช้ยารับประทานขนาดสูงสุด 350 มก.)

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

ขนาดยา
แบบแผนขนาดยาที่แนะนำเพื่อป้องกันการติดเชื้อใช้เหมือนกับที่รักษาตามกลุ่มอายุของผู้ป่วย โปรดดูตารางการรักษาด้านบน

ระยะเวลาในการให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อ
ยังไม่มีการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านความปลอดภัยและประสิทธิภาพการใช้ voriconazole นานกว่า 180 วันมากพอ

4.3 ข้อห้ามใช้
ห้ามใช้ voriconazole ในผู้ป่วยซึ่งทราบว่าแพ้ยา voriconazole หรือส่วนประกอบอื่นในตำรับ

ยาที่มีอันตรกิริยาที่ระบุไว้ในหัวข้อนี้และหัวข้อ 4.5 เป็นเพียงแนวทางและไม่ใช่รายการที่ครอบคลุมของยาที่ห้ามใช้ทั้งหมดที่อาจเป็นไปได้

ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาที่พึ่งพา CYP3A4 อย่างมากในการเมตาบอลิซึม และในผลิตภัณฑ์ยาที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาร้ายแรงและ/หรือเป็นอันตรายต่อชีวิตได้หากมีความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่สูงขึ้น (ดูหัวข้อ 4.5):

- Terfenadine
- Astemizole
- Cisapride
- Pimozide
- Lurasidone
- Quinidine
- Ivabradine
- Ergot alkaloids (เช่น ergotamine, dihydroergotamine)
- Sirolimus
- Naloxegol
- Tolvaptan
- Finerenone
- Eplerenone
- Voclosporin
- Venetoclax: ห้ามให้ร่วมกันในการเริ่มให้ยาครั้งแรกและในระหว่างขั้นตอนการปรับขนาดยา venetoclax

ห้ามใช้ voriconazole ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาที่เหนี่ยวนำ CYP3A4 และลดความเข้มข้นของ voriconazole ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ:

- ห้ามให้ร่วมกับ rifabutin, rifampicin, carbamazepine, barbiturates ชนิดออกฤทธิ์นาน (เช่น phenobarbital) และ St John’s Wort (ดูหัวข้อ 4.5)
- Efavirenz: ห้ามให้ voriconazole ขนาดมาตรฐานร่วมกับ efavirenz ขนาด 400 มก. วันละครั้งหรือมากกว่า (ดูหัวข้อ 4.5) สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับการให้ voriconazole ร่วมกับ efavirenz ในขนาดต่ำกว่านี้ ดูหัวข้อ 4.4
- Ritonavir: ห้ามให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดสูง (400 มก. ขึ้นไป วันละ 2 ครั้ง) (ดูหัวข้อ 4.5) สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับการให้ voriconazole ร่วมกับ ritonavir ในขนาดต่ำกว่านี้ ดูหัวข้อ 4.4

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

ภาวะภูมิไวเกิน: ควรระวังการใช้ยา voriconazole ในผู้ป่วยซึ่งแพ้ยาอื่นในกลุ่ม azole

ปฏิกิริยาอันเนื่องมาจากการให้ยาโดยหยดเข้าหลอดเลือดดำ: ส่วนใหญ่พบหน้าแดง และคลื่นไส้ระหว่างให้ยาทางหลอดเลือดดำ การพิจารณาหยุดให้การรักษาขึ้นกับความรุนแรงของอาการ (ดูหัวข้อ 4.8)

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับหัวใจ: ยากลุ่ม azoles บางตัวรวมถึง voriconazole มีความสัมพันธ์กับช่วง QT ที่ยาวนานขึ้นของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในระหว่างการพัฒนายาทางคลินิกและการติดตามผลของการใช้ยาหลังจากยาวางจำหน่ายพบผู้ป่วยที่ได้รับยา 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
- การใช้ร่วมกับยาอื่นซึ่งทราบว่าก่อให้เกิดภาวะ QT-prolongation ร่วมด้วย (ดูหัวข้อ 4.5)

ควรตรวจติดตามภาวะผิดปกติของสมดุลอิเล็กโทรไลต์ เช่น ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำและภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ และแก้ไขภาวะดังกล่าวหากจำเป็น ในช่วงก่อนเริ่มรักษาและในช่วงระหว่างรักษาด้วย voriconazole (ดูหัวข้อ 4.2)

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

การเป็นพิษต่อตับ: ในการวิจัยทางคลินิกระหว่างการรักษาด้วย voriconazole พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาต่อตับอย่างร้ายแรง (รวมถึง อาการแสดงทางคลินิกจากตับอักเสบ ภาวะน้ำดีคั่ง และตับวายแบบกะทันหันและรุนแรง (fulminant hepatic failure) รวมถึงการตาย) รายงานปฏิกิริยาต่อตับที่เกิดขึ้นมักพบในผู้ป่วยซึ่งมีภาวะอื่นที่ร้ายแรงดำเนินอยู่ (ส่วนมากเป็นโรคมะเร็งของระบบโลหิต)

ปฏิกิริยาต่อตับแบบชั่วคราว รวมถึง ตับอักเสบและดีซ่าน เกิดในผู้ป่วยที่ไม่มีความเสี่ยงอื่นที่พิสูจน์ได้ โดยปกติการทำงานของตับที่บกพร่องไปนั้นมักกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดการรักษา

การตรวจระวังและติดตามการทำงานของตับ: ควรตรวจติดตามความเป็นพิษต่อตับในผู้ป่วยที่ได้รับ voriconazole อย่างใกล้ชิด การบริบาลทางคลินิกนั้นรวมถึงการวัดการทำงานของตับโดยการตรวจค่าทางห้องปฏิบัติการ (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง AST และ ALT) ตั้งแต่เริ่มรักษาด้วย voriconazole และสัปดาห์ละหนึ่งครั้งเป็นอย่างน้อยในช่วงเดือนแรกของการรักษา ในกรณีที่ให้ยารักษาต่อ อาจลดความถี่ในการตรวจเหลือเดือนละหนึ่งครั้ง หากไม่พบว่าค่าการทำงานของตับมีการเปลี่ยนแปลง

หากการทดสอบการทำงานของตับพบค่าสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด ควรหยุดการใช้ยา voriconazole ยกเว้นในกรณีที่ใช้วิจารณญาณทางการแพทย์แล้วพบว่าผลประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการได้รับการรักษาต่อนั้นมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น (ดูหัวข้อ 4.2)

เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของการมองเห็น: มีรายงานหลังยาวางจำหน่ายของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของการมองเห็น รวมถึงประสาทตาอักเสบ และจอประสาทตาบวม เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เหล่านี้เกิดมากในผู้ป่วยที่ป่วยหนักซึ่งมีภาวะเหล่านี้อยู่เดิมหรือได้รับการรักษาด้วยยาที่อาจเป็นสาเหตุหรือสนับสนุนให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เหล่านี้ร่วมด้วย (ดูหัวข้อ 4.8)

ผลอันไม่พึงประสงค์ต่อไต: พบภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยอาการหนักที่กำลังได้รับการรักษาด้วย voriconazole ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย voriconazole มีโอกาสที่จะได้รับการรักษาด้วยยาอื่นที่เป็นพิษต่อไตและมีสภาวะอื่นที่อาจทำให้การทำงานของไตลดลงร่วมด้วย

การตรวจระวังและติดตามการทำงานของไต: ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระวังและติดตามการเกิดความผิดปกติของการทำงานของไต ซึ่งควรรวมการประเมินผลทางห้องปฏิบัติการโดยเฉพาะค่าครีอะตีนินในซีรั่ม (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 ซึ่งเป็นยาที่เกี่ยวเนื่องกับการกำเริบซ้ำของโรคเนื่องมาจากการสัมผัสแสง UV (ultraviolet reactivation) อาจเป็นไปได้ที่จะสังเกตพบความเสี่ยงนี้เมื่อใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่มีความเกี่ยวเนื่องกับการกำเริบซ้ำของโรคเนื่องมาจากการสัมผัสแสง UV แนะนำให้ผู้ป่วย รวมถึงผู้ป่วยเด็ก หลีกเลี่ยงการสัมผัสแสงแดดโดยตรงในระหว่างการรักษาด้วย voriconazole และใช้วิธีการต่างๆ เช่น สวมเสื้อผ้ากันแดด และใช้ครีมกันแดดที่มีค่าการป้องกันแสงแดด (SPF) สูง

เหตุการณ์เกี่ยวกับต่อมหมวกไต:
มีรายงานการเกิดภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องที่หายเป็นปกติได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม azoles รวมถึง voriconazole มีรายงานพบภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม azoles โดยได้รับยาร่วมกับหรือไม่ร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม azoles ที่ไม่ได้รับยาร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์นั้น พบว่าภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องมีความสัมพันธ์กับการยับยั้งกระบวนการสร้างสเตียรอยด์โดยตรงโดยยากลุ่ม azoles ในผู้ป่วยที่รับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ พบว่า การยับยั้ง CYP3A4 ในการเมตาบอลิซึมของยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่สัมพันธ์กับ voriconazole นั้นอาจนำไปสู่การมีคอร์ติโคสเตียรอยด์มากเกินไปและการกดต่อมหมวกไต (ดูหัวข้อ 4.5) นอกจากนี้ยังมีรายงานพบการเกิดกลุ่มอาการ Cushing's syndrome โดยเกิดร่วมกับหรือไม่ร่วมกับภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องในเวลาต่อมาในผู้ป่วยที่ได้รับ voriconazole ร่วมกับยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์

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

<u>**การรักษาระยะยาว**</u>

มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่สัมพันธ์กับการรักษาด้วย voriconazole ในระยะยาวดังต่อไปนี้:

<u>มะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma (SCC):</u> ในผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาผิวหนังไวต่อแสงและมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ นั้นพบว่ามีรายงานการเกิดมะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma (ซึ่งรวมถึงมะเร็งผิวหนังชนิด SCC *ที่ยังไม่กระจาย*หรือโรคโบเวน (Bowen's disease)) และมะเร็งชนิดเมลาโนมา (melanoma) ในระหว่างที่รับการรักษาระยะยาว หากเกิดปฏิกิริยาความเป็นพิษจากแสง ควรปรึกษาแพทย์จากสหสาขาวิชาและส่งต่อผู้ป่วยพบแพทย์ผิวหนัง ควรพิจารณาหยุดใช้ยา voriconazole ควรตรวจประเมินอาการทางผิวหนังอย่างเป็นระบบและสม่ำเสมอหากดำเนินการรักษาด้วย voriconazole ต่อในผู้ป่วยที่มีรอยโรคที่สัมพันธ์กับความเป็นพิษจากแสง เพื่อให้ตรวจพบตั้งแต่ระยะเริ่มต้นและจัดการกับรอยโรคก่อนเป็นมะเร็ง (pre-malignant lesions) ได้

หากผู้ป่วยเกิดรอยโรคที่ผิวหนังซึ่งสอดคล้องกับลักษณะของรอยโรคก่อนเกิดมะเร็งผิวหนัง มะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma หรือมะเร็งชนิดเมลาโนมา ควรพิจารณาหยุดการรักษาด้วย voriconazole

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

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

ความถี่ของการเกิดปฏิกิริยาความเป็นพิษจากแสงในกลุ่มประชากรเด็กนั้นสูงกว่ากลุ่มอื่น เนื่องจากมีรายงานการเกิด SCC จึงต้องใช้มาตรการป้องกันแสงแดดที่เข้มงวดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในเด็กที่พบภาวะ

ความเสียหายที่ผิวหนังซึ่งเกิดจากแสง 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_{τ}) ของ voriconazole ในอาสาสมัครสุขภาพดี ยังไม่มีการศึกษาว่าการลดขนาดยาและ/หรือความถี่การให้ยา voriconazloe 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) หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกันได้ แนะนำให้ตรวจติดตาม ECG บ่อยครั้ง

Tyrosine kinase inhibitors (CYP3A4 substrate): คาดว่าการให้ voriconazole ร่วมกับ tyrosine kinase inhibitor ที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A4 จะเพิ่มความเข้มข้นของ tyrosine kinase inhibitor ในพลาสมาและทำให้ความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกันได้ แนะนำให้ลดขนาดยา tyrosine kinase inhibitor ลงและตรวจติดตามทางคลินิกอย่างใกล้ชิด (ดูหัวข้อ 4.5)

Phenytoin (CYP2C9 substrate และ potent CYP450 inducer): แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามระดับ 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) เว้นเสียแต่ประโยชน์ที่ได้มากกว่าความเสี่ยง (ดูหัวข้อ 4.5, สำหรับการให้ยานี้ในขนาดสูงขึ้น ดูหัวข้อ 4.3)

Methadone (CYP 3A4 substrate): ความเข้มข้นของ methadoneในพลาสมาเพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับความเป็นพิษจาก QT prolongation แนะนำให้ตรวจสอบติดตามผลไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษจาก methadone บ่อยๆเมื่อมีการใช้ร่วมกับ voriconazole อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา methadone (ดูหัวข้อ 4.5)

ยากลุ่ม Opiates ที่ออกฤทธิ์สั้น (CYP 3A4 substrate): ควรพิจารณาลดขนาดยา alfentanil, fentanyl และ ยากลุ่ม opiates ที่ออกฤทธิ์สั้นซึ่งมีสูตรโครงสร้างเช่นเดียวกับ alfentanil และเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ CYP 3A4 (เช่น sufentanil) เมื่อใช้ร่วมกับ voriconazole อาจจำเป็นต้องตรวจระวังและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับ opiate ให้ถี่ขึ้น (ดูหัวข้อ 4.5) เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของยา alfentanil นานขึ้น 4 เท่าเมื่อใช้ร่วมกับ voriconazole และในการศึกษาอิสระที่ตีพิมพ์ การใช้ voriconazole ร่วมกับ fentanyl มีผลเพิ่มค่าเฉลี่ย $AUC_{0-\infty}$ ของ fentanyl 1.4 เท่า อาจจำเป็นต้องตรวจระวังและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับ opiate ให้ถี่ขึ้น (รวมไปถึงระยะเวลาการตรวจติดตามการหายใจที่ยาวนานขึ้น)

ยากลุ่ม Opiates ที่ออกฤทธิ์ยาว (CYP 3A4 substrate): ควรพิจารณาลดขนาดยา oxycodone และยากลุ่ม opiates ที่ออกฤทธิ์ยาวที่ถูกเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ CYP 3A4 (เช่น hydrocodone) เมื่อใช้ร่วมกับ voriconazole อาจจำเป็นต้องตรวจระวังและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับ opiate ให้ถี่ขึ้น (ดูหัวข้อ 4.5)

4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและปฏิกิริยาในรูปแบบอื่น

Voriconazole ถูกเมตาบอไลซ์โดยและยับยั้งฤทธิ์ของเอ็นไซม์ cytochrome P450 CYP2C19, CYP2C9 และ CYP3A4 สารที่ยับยั้ง (inhibitor) หรือเหนี่ยวนำ (inducer) กลุ่มเอ็นไซม์เหล่านี้อาจมีผลเพิ่มหรือลดความเข้มข้นของ voriconazole ในพลาสมาตามลำดับ และมีโอกาสที่ voriconazole ไปเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของสารที่ถูกเมตาบอไลซ์โดยเอ็นไซม์ CYP450 เหล่านี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับสารที่ถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A4 เนื่องจาก voriconazole เป็น CYP3A4 inhibitor ที่มีฤทธิ์แรงแม้ว่าการมี AUC สูงขึ้นนั้นขึ้นอยู่กับ substrate ก็ตาม (ดูตารางอันตรกิริยาด้านล่าง)

นอกจากจะมีการระบุไว้เป็นอย่างอื่น การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยากระทำในผู้เข้าร่วมการศึกษาชายสุขภาพดีซึ่งได้รับยาหลายครั้งจนระดับยาในเลือดคงที่ โดยการรับประทาน voriconazole 200 มก. วันละสองครั้ง ผลการศึกษานี้ประยุกต์ใช้ได้กับประชากรกลุ่มอื่นและการใช้ยาวิธีอื่น

ควรให้ voriconazole ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ทราบว่าทำให้เกิดช่วง QT ยาวขึ้น ห้ามใช้ยาร่วมกันหาก voriconazole อาจทำให้ระดับความเข้มข้นในพลาสมาของสารที่ถูกเมตาบอไลท์โดย CYP3A4 (antihistamine บางตัว quinidine, cisapride, pimozide และ ivabradine) เพิ่มขึ้น (ดูด้านล่างและหัวข้อ 4.3)

ผลของยาอื่นที่มีต่อ voriconazole

ตารางการเกิดอันตรกิริยา

อันตรกิริยาระหว่าง voriconazole และยาอื่นมีอยู่ในตารางด้านล่าง ทิศทางของลูกศร สำหรับแต่ละพารามิเตอร์ของเภสัชจลนศาสตร์อยู่บนพื้นฐานความเชื่อมั่น 90% ของอัตราค่าเฉลี่ย โดย ↔ = ระหว่าง, ↓= ต่ำ, ↑= สูง กว่าช่วง 80%-125% เครื่องหมาย * ชี้ว่ามีอันตรกิริยาทั้ง 2 ทาง ค่า AUC_{τ}, AUC_t และ $AUC_{0-\infty}$ แสดงพื้นที่ใต้กราฟในช่วงได้รับยา จากเวลา 0 จนถึงเวลาที่วัดปริมาณยาและจากเวลา 0 ถึงอนันต์ ตามลำดับ

อันตรกิริยาในตารางเรียงตามลำดับต่อไปนี้: ห้ามใช้ยา ต้องปรับขนาดการให้ยาและระมัดระวังทางคลินิกและ/หรือต้องเฝ้าระวังติดตามทางชีวภาพ และสุดท้ายอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่มีนัยสำคัญ แต่อาจเป็นที่น่าสนใจทางคลินิกในกลุ่มการรักษานี้

ผลิตภัณฑ์ยาที่ระบุไว้ในตารางนี้เป็นเพียงแนวทางและไม่ใช่รายการที่ครอบคลุมของผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมดที่อาจเป็นไปได้ที่ห้ามใช้หรืออาจมีอันตรกิริยากับ voriconazole

ยา **(กลไกการเกิดอันตรกิริยา)**	**อันตรกิริยา** **การเปลี่ยนแปลง** **ค่าเฉลี่ย geometric (%)**	**ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน**
Astemizole, cisapride, pimozide, quinidine, terfenadine และ ivabradine *[CYP3A4 substrates]*	แม้ไม่ได้ทำการศึกษา การเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของยาเหล่านี้สามารถทำให้เกิด QTc prolongation และเกิด *torsades de pointes*	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	**อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)**	**ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน**
Carbamazepine และ barbiturates ชนิดออกฤทธิ์นาน (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง Phenobarbital, mephobarbital) *[CYP450 inducer* อย่างแรง*]*	แม้ไม่ได้ทำการศึกษา Carbamazepine และ barbiturates ชนิดออกฤทธิ์นานน่าจะลดความเข้มข้นของ voriconazole ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Efavirenz (a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) *[CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]*		
Efavirenz 400 มก. วันละครั้ง ให้ร่วมกับ voriconazole 200 มก. วันละ 2 ครั้ง	Efavirenz C_{max} ↑38% Efavirenz AUC_τ ↑44% Voriconazole C_{max} ↓61% Voriconazole AUC_τ ↓77%	**ห้าม**ใช้ขนาดยามาตรฐานของ voriconazole ร่วมกับ efavirenz 400 มก. วันละครั้งหรือมากกว่า (หัวข้อ 4.3)
Efavirenz 300 มก. วันละครั้ง ให้ร่วมกับ voriconazole 400 มก. วันละ 2 ครั้ง*	<u>เปรียบเทียบกับ efavirenz 600 มก.วันละครั้ง</u> Efavirenz C_{max} ↔ Efavirenz AUC_τ ↑17% <u>เปรียบเทียบกับ voriconazole 200 มก.วันละ 2 ครั้ง</u> Voriconazole C_{max} ↑23% Voriconazole AUC_τ ↓7%	อาจให้ voriconazole ร่วมกับ efavirenz ถ้าขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องของ voriconazole เพิ่มเป็น 400 มก.วันละ 2 ครั้ง และขนาดยา efavirenz ลดลงเป็น 300 มก.วันละครั้ง เมื่อหยุดให้ยา voriconzole ต้องกลับไปให้ efavirenz ที่ขนาดยาเริ่มต้น (ดูหัวข้อ 4.2)
Ergot alkaloids (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง ergotamine และ dihydroergotamine) *[CYP3A4 substrate]*	แม้ไม่ได้ทำการศึกษา voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ ergot alkaloid และทำให้เกิด ergotism	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน
Lurasidone *[CYP3A4 substrate]*	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ lurasidone ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Naloxegol *[CYP3A4 substrate]*	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ naloxegol ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Finerenone *[CYP3A4 substrate]*	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ finerenone ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Voclosporin	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ voclosporin ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Eplerenone	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ eplerenone ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Rifabutin *[potent CYP450 inducer]* 300 มก. วันละครั้ง 300 มก. วันละครั้ง (ให้ร่วมกับ ยา voriconazole 400 มก. วันละ 2 ครั้ง)*	 Voriconazole C_{max} ↓69% Voriconazole AUC_{τ} ↓78% Rifabutin C_{max} ↑195% Rifabutin AUC_{τ} ↑331% เปรียบเทียบกับ voriconazole 200 มก.วันละ 2 ครั้ง Voriconazole C_{max} ↑104% Voriconazole AUC_{τ} ↑87%	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Rifampicin (600 มก.วันละครั้ง) *[potent CYP450 inducer]*	Voriconazole C_{max} ↓93% Voriconazole AUC_{τ} ↓96%	ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
Ritonavir (protease inhibitor)		

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	**อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)**	**ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน**
[potent CYP450 inducer; CYP3A4 inhibitor and substrate]		
ยาขนาดสูง (400 มก. วันละ 2 ครั้ง)	Ritonavir C_{max} and AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} ↓ 66% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 82%	ห้ามให้ voriconazole ร่วมกับ ritonavir ขนาดสูง (400 มก. หรือมากกว่า วันละ 2 ครั้ง) ดูข้อห้ามใช้ (หัวข้อ 4.3)
ยาขนาดต่ำ (100 มก. วันละ 2 ครั้ง)*	Ritonavir C_{max} ↓ 25% Ritonavir AUC_{τ} ↓13% Voriconazole C_{max} ↓ 24% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 39%	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 $AUC_{0-\infty}$ ↓ 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	**ห้าม**ใช้ยานี้ร่วมกับ voriconazole เมื่อเริ่มให้ยาในครั้งแรกและในระหว่างขั้นตอนการปรับขนาดยา venetoclax (ดูหัวข้อ 4.3) จำเป็นต้องมีการลดขนาดยา venetoclax ตามที่ระบุไว้ใน

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	**อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)**	**ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน**
		ข้อมูลการสั่งจ่ายยา venetoclax ในระหว่างการให้ยาที่ระดับยาคงที่ทุกวัน แนะนำให้ตรวจติดตามอาการแสดงของการเกิดพิษอย่างใกล้ชิด
Fluconazole (200 มก.วันละครั้ง) *[CYP2C9, CYP2C19* และ *CYP3A4 inhibitor]*	Voriconazole C_{max} ↑ 57% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 79% Fluconazole C_{max} ไม่ได้ตรวจ Fluconazole AUC_{τ} ไม่ได้ตรวจ	ยังไม่มีการศึกษาว่าการลดขนาดยา และ/หรือความถี่การให้ voriconazole และ fluconazole จะช่วยกำจัดผลนี้ แนะนำให้เฝ้าระวังและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก voriconazole ถ้าใช้ยาหลัง fluconazole
Phenytoin *[CYP2C9 substrate and potent CYP450 inducer]* 300 มก.วันละครั้ง 300 mg วันละครั้ง (ให้ร่วมกับ voriconazole 400 มก.วันละ 2 ครั้ง)*	 Voriconazole C_{max} ↓ 49% Voriconazole AUC_{τ} ↓ 69% Phenytoin Cmax ↑ 67% Phenytoin AUC_{τ} ↑ 81% เปรียบเทียบกับ voriconazole 200 มก.วันละ 2 ครั้ง Voriconazole C_{max} ↑ 34% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 39%	ควรหลีกเลี่ยงการใช้ voriconazole ร่วมกับ phenytoin เว้นเสียแต่ประโยชน์ที่ได้มากกว่าความเสี่ยง แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามระดับ phenytoin อย่างใกล้ชิด อาจให้ phenytoin ร่วมกับ voriconazole ถ้าขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องของ voriconazole ชนิดหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเพิ่มเป็น 5

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน
		มก./กก. ทุก 12 ชั่วโมง หรือชนิดรับประทานเพิ่มขึ้นจาก 200 มก. เป็น 400 มก. ทุก 12 ชั่วโมง (ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 40 กก. เพิ่มขึ้นจากการรับประทาน 100 มก. เป็น 200 มก. ทุก 12 ชั่วโมง) ดูหัวข้อ 4.2
Letermovir *[CYP2C9 และ CYP2C19 inducer]*	Voriconazole C_{max} ↓ 39% Voriconazole AUC_{0-12} ↓ 44% Voriconazole C_{12} ↓ 51%	หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการให้ voriconazole ร่วมกับ letermovir ได้ ให้ตรวจติดตามการสูญเสียประสิทธิผลในการรักษาของ voriconazole
Flucloxacillin *[CYP450 inducer]*	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่มีรายงานว่า flucloxacillin ลดความเข้มข้นของ voriconazole ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการให้ voriconazole ร่วมกับ flucloxacillin ได้ ให้ตรวจติดตามการสูญเสียประสิทธิผลในการรักษาของ voriconazole
Lemborexant *[CYP3A4 substrate]*	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ lemborexant ในพลาสมา	ควรหลีกเลี่ยงการใช้ voriconazole ร่วมกับ lemborexant
Glasdegib *[CYP3A4 substrate]*	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ glasdegib ในพลาสมาและมีความเสี่ยงสูงขึ้นที่จะเกิดภาวะ QTc prolongation	หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกันได้ แนะนำให้ตรวจติดตาม ECG บ่อยครั้ง

ยา **(กลไกการเกิดอันตรกิริยา)**	**อันตรกิริยา** **การเปลี่ยนแปลง** **ค่าเฉลี่ย geometric (%)**	**ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน**
กลุ่มยา tyrosine kinase inhibitors (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง axitinib, bosutinib, cabozantinib, ceritinib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, sunitinib, ibrutinib, ribociclib) *[CYP3A4 substrates]*	แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole อาจจะเพิ่มความเข้มข้นของ tyrosine kinase inhibitors ในพลาสมา ซึ่งถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A4	หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาร่วมกันได้ แนะนำให้ลดขนาดยา tyrosine kinase inhibitor ลงและตรวจติดตามทางคลินิกอย่างใกล้ชิด
ยาต้านการจับตัวของเลือด Warfarin (30 มก.ครั้งเดียว ร่วมกับ voriconazole 300 มก.วันละ 2 ครั้ง) *[CYP2C9 substrate]* ยาต้านการจับตัวของเลือดชนิดรับประทานอื่นๆ (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง phenprocoumon, acenocoumarol) *[CYP2C9 and CYP3A4 substrates]*	 ทำให้ค่า prothrombin time เพิ่มขึ้นสูงสุด 2 เท่า แม้จะยังไม่มีการศึกษา voriconazole อาจเพิ่มความเข้มข้นของ coumarins ในพลาสมา ดังนั้นอาจเป็นผลให้ prothrombin time เพิ่มขึ้น	 แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามวัด prothrombin time หรือการทดสอบยาต้านการจับตัวของเลือดอื่นที่เหมาะสมอย่างใกล้ชิด และปรับขนาดของยาต้านการจับตัวของเลือดตามผลที่ได้
Ivacaftor *[CYP3A4 substrate]*	แม้จะยังไม่มีการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ ivacaftor ในพลาสมา และทำให้ความเสี่ยงต่ออาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น	แนะนำให้ลดขนาดยา ivacaftor
Eszopiclone *[CYP3A4 substrate]*	แม้จะยังไม่มีการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาและเพิ่มฤทธิ์ในการสงบประสาทของ eszopiclone	แนะนำให้ลดขนาดยา eszopiclone

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	**อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)**	**ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน**
Benzodiazepines *[CYP3A4 substrate]* Midazolam (0.05 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ครั้งเดียว) Midazolam (7.5 มก. ชนิดรับประทาน ครั้งเดียว) ยากลุ่ม benzodiazepines ตัวอื่น ๆ (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง triazolam, alprazolam)	ในการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์อิสระ $AUC_{0-\infty}$ ของ Midazolam ↑ 3.7 เท่า ในการศึกษาที่ได้รับการตีพิมพ์อิสระ C_{max} ของ Midazolam ↑ 3.8 เท่า $AUC_{0-\infty}$ ของ Midazolam ↑ 10.3 เท่า แม้จะยังไม่มีการศึกษา เป็นไปได้ที่ voriconazole จะทำให้ระดับยาในพลาสมาของ benzodiazepines ตัวอื่น ๆ ซึ่งถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A4 เพิ่มขึ้นทำให้ผลของการสงบประสาทนานขึ้น	แนะนำให้พิจารณาลดขนาดยา benzodiazepines
Immunosuppressants *[CYP 3A4 substrate]* Sirolimus (2 มก. ครั้งเดียว) Everolimus [เป็น P-gp substrate เช่นกัน]	ในการศึกษาอิสระหนึ่งการศึกษาที่ตีพิมพ์ sirolimus C_{max} ↑ 6.6 เท่า sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑ 11 เท่า แม้ยังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole น่าจะเพิ่มความเข้มข้นของ everolimus ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ	ห้ามให้ยา voriconazole ร่วมกับ sirolimus (ดูหัวข้อ 4.3) ไม่แนะนำการให้ยา voriconazole ร่วมกับ everolimus เพราะคาดว่า voriconazole จะเพิ่มความเข้มข้นของ everolimus อย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อ 4.4)

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน
Ciclosporin (ผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนไตและมีสภาวะที่คงตัวแล้วได้รับยา cyclosporin เป็นระยะเวลายาวนาน)	ciclosporin C_{max} ↑13% ciclosporin AUC_{τ} ↑ 70%	เมื่อเริ่มให้ voriconazole ในผู้ป่วยซึ่งได้รับ ciclosporin อยู่เดิม แนะนำให้ลดขนาดยา ciclosporin ลงครึ่งหนึ่งและตรวจระวังและติดตามระดับยา ciclosporin อย่างใกล้ชิด การเพิ่มของระดับยา ciclosporin เกี่ยวข้องกับการเป็นพิษต่อไต เมื่อหยุดให้ voriconazole ต้องตรวจระวังและติดตามระดับยา ciclosporin อย่างใกล้ชิดและเพิ่มขนาดยาตามความจำเป็น
Tacrolimus (0.1 มก./กก. ครั้งเดียว)	Tacrolimus C_{max} ↑117% Tacrolimus AUC_{t} ↑ 221%	เมื่อเริ่มให้ voriconazole ในผู้ป่วยที่ได้รับ tacrolimus อยู่เดิมแนะนำให้ลดขนาดยา tacrolimus ลงเหลือหนึ่งในสามของขนาดยาที่เคยได้ และตรวจระวังและติดตามระดับยา tacrolimus อย่างใกล้ชิด การเพิ่มของระดับยา tacrolimus เกี่ยวข้องกับการเป็นพิษต่อไต เมื่อหยุดให้ voriconazole ต้องตรวจระวังและติดตามระดับยา tacrolimus อย่างใกล้ชิดและเพิ่มขนาดยาตามความจำเป็น

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	**อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)**	**ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน**
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 อื่นที่ออกฤทธิ์ยาวซึ่งถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A4 (เช่น hydrocodone) อาจจำเป็นต้องเฝ้าระวังและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก opiates ให้ถี่ขึ้น
Methadone (30-100 มก.วันละครั้ง) *[CYP3A4 substrate]*	R-methadone (active) C_{max} ↑ 31% R-methadone (active) AUC_{τ} ↑ 47% S-methadone C_{max} ↑ 65% S-methadone AUC_{τ} ↑ 103%	แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษจาก methadone รวมทั้ง QT prolongation ให้ถี่ขึ้น อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา methadone ลง
ยาระงับการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ (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_{τ} ↑ 280%	ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยา voriconazole

ยา (กลไกการเกิดอันตรกิริยา)	อันตรกิริยา การเปลี่ยนแปลง ค่าเฉลี่ย geometric (%)	ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน
	Voriconazole C_{max} ↑ 15% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 41% สารยับยั้งโปรตอนปั๊มตัวอื่นซึ่งเป็น CYP2C19 อาจถูกยับยั้งโดย voriconazole ได้เช่นกัน	เมื่อเริ่มให้ voriconazole ในผู้ป่วยที่ได้รับ omeprazole อยู่เดิมด้วยขนาดยา 40 มก. หรือมากกว่า แนะนำให้ลดขนาดยา omeprazole ลงครึ่งหนึ่ง
ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน * *[CYP3A4 substrate, CYP2C19 inhibitor]* Norethisterone/ ethinylestradiol (1มก./0.035 มก. วันละครั้ง)	Ethinylestradiol C_{max} ↑36% Ethinylestradiol AUC_{τ} ↑ 61% Norethisterone C_{max} ↑15% Norethisterone AUC_{τ} ↑ 53% Voriconazole C_{max} ↑14% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 46%	แนะนำให้มีการตรวจระวังและติดตามถึงเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานระหว่างที่ใช้ยาร่วมกัน
ยากลุ่ม opiate ที่ออกฤทธิ์สั้น *[CYP3A4 substrate]* Alfentanil (20 ไมโครกรัม/กก. ครั้งเดียวร่วมกับ naloxone) Fentanyl (5 ไมโครกรัม/ กก. ครั้งเดียว)	 ในการศึกษาอิสระหนึ่งการศึกษาที่ตีพิมพ์ Alfentanil $AUC_{0-\infty}$ ↑6 เท่า ในการศึกษาอิสระหนึ่งการศึกษาที่ตีพิมพ์ Fentanyl $AUC_{0-\infty}$ ↑ 1.34 เท่า	ควรพิจารณาลดขนาดยา alfentanil, fentanyl และยากลุ่ม opiates ที่ออกฤทธิ์สั้นอื่นๆที่มีสูตรโครงสร้างเช่นเดียวกับ alfentanil และเมตาบอไลซ์โดยเอนไซม์ CYP 3A4 (เช่น sufentanil) แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามการกดการหายใจและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จาก opiate อื่น ให้บ่อยและมากขึ้น
Statins (เช่น lovastatin) *[CYP3A4 substrate]*	แม้จะยังไม่มีการศึกษา เป็นไปได้ที่ voriconazole จะเพิ่มระดับยา statins ในพลาสมาซึ่งถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A4 และทำให้เกิด rhabdomyolysis	หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการให้ยา voriconazole ร่วมกับยากลุ่ม statins ซึ่งถูกเมตาบอไลซ์โดย CYP3A4 ได้ แนะนำให้พิจารณาปรับลดขนาดยา statin

ยา **(กลไกการเกิดอันตรกิริยา)**	**อันตรกิริยา** **การเปลี่ยนแปลง** **ค่าเฉลี่ย geometric (%)**	**ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน**
Sulphonylureas (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง tolbutamide, glipizide, glyburide) *[CYP2C9 substrates]*	แม้จะยังไม่มีการศึกษา voriconazole อาจเพิ่มระดับยา sulfonylureas ในพลาสมาและเป็นผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำได้	แนะนำให้ตรวจระวังและติดตามระดับน้ำตาลในเลือดอย่างใกล้ชิด ควรพิจารณาปรับลดขนาดยา sulfonylurea
Vinca alkaloids (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง vincristine และ vinblastine) *[CYP3A4 substrates]*	แม้จะยังไม่มีการศึกษา voriconazole อาจเพิ่มระดับยา vinca alkaloids ในพลาสมาและทำให้เกิดการเป็นพิษต่อระบบประสาท	ควรพิจารณาปรับลดขนาดของ vinca alkaloids
HIV protease inhibitors อื่นๆ (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง saquinavir, amprenavir และ nelfinavir)* *[CYP3A4 substrates* และ *inhibitors]*	ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิก จากการศึกษาในหลอดทดลอง voriconazole อาจยับยั้งเมตาบอลิซึมของสารยับยั้ง HIV protease และเมตาบอลิซึมของ voriconazole อาจถูกยับยั้งได้โดยสารยับยั้ง HIV protease ได้เช่นกัน	ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระวังและติดตามการเป็นพิษของยาและ/หรือการขาดประสิทธิภาพของยาอย่างใกล้ชิด และอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยา
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) อื่นๆ (ซึ่งรวมถึง แต่ไม่จำกัดเพียง delavirdine, nevirapine)* *[CYP3A4 substrates, inhibitors* หรือ *CYP450 inducers]*	ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิก จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า เมตาบอลิซึมของ voriconazole อาจถูกยับยั้งโดย NNRTIs และvoriconazole อาจยับยั้งเมตาบอลิซึมของ NNRTIs การพบผลของ efavirenz ต่อ voriconazole บ่งว่าเมตาบอลิซึมของ voriconazole อาจถูกเหนี่ยวนำโดย NNRTIs	ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระวังและติดตามการเป็นพิษของยาอย่างใกล้ชิด และควรปรับขนาดการใช้ยา
Tretinoin *[CYP3A4 substrate]*	แม้ว่ายังไม่ได้ทำการศึกษา แต่ voriconazole อาจเพิ่มความเข้มข้นของ tretinoin และเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ (ภาวะ pseudotumor cerebri ภาวะแคลเซียมสูงเกิน) ได้	แนะนำให้ทำการปรับขนาดยา tretinoin ในระหว่างการรักษาด้วย voriconazole และหลังจากหยุดยาแล้ว

ยา **(กลไกการเกิดอันตรกิริยา)**	**อันตรกิริยา** **การเปลี่ยนแปลง** **ค่าเฉลี่ย geometric (%)**	**ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน**
Cimetidine (400 มก.วันละ 2 ครั้ง) *[(CYP450 inhibitor* ที่ไม่จำเพาะ และเพิ่มค่าพีเอชในกระเพาะอาหาร*]*	Voriconazole C_{max} ↑18% Voriconazole AUC_{τ} ↑ 23%	ไม่ต้องปรับขนาดยา
Digoxin (0.25 มก.วันละครั้ง) *[P-gp substrate]*	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	ไม่ต้องปรับขนาดยา
Indinavir (800 มก.วันละ 3 ครั้ง) *[CYP3A4 inhibitor* และ *substrate]*	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUC_{τ} ↔	ไม่ต้องปรับขนาดยา
ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide Erythromycin (1กรัม วันละ 2 ครั้ง) *[CYP3A4 inhibitor]* Azithromycin (500 มก. วันละครั้ง)	 Voriconazole C_{max} และ AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} และ AUC_{τ} ↔ ไม่ทราบผลของ Voriconazole ต่อ erythromycin หรือ azithromycin	 ไม่ต้องปรับขนาดยา
Mycophenolic acid (1 กรัม ครั้งเดียว) *[UDP-glucuronyl transferase substrate]*	Mycophenolic acid C_{max} ↔ Mycophenolic acid AUC_{τ} ↔	ไม่ต้องปรับขนาดยา
คอร์ติโคสเตียรอยด์Prednisolone (60 มก. ครั้งเดียว) *[CYP3A4 substrate]*	Prednisolone C_{max} ↑ 11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑ 34%	ไม่ต้องปรับขนาดยา ผู้ป่วยที่รับการรักษาระยะยาวด้วย voriconazole และคอร์ติโคสเตียรอยด์ (รวมทั้ง คอร์ติ

ยา **(กลไกการเกิดอันตรกิริยา)**	**อันตรกิริยา** **การเปลี่ยนแปลง** **ค่าเฉลี่ย geometric (%)**	**ข้อแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาร่วมกัน**
		โคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด เช่น budesonide) ควรได้รับการตรวจติดตามความผิดปกติของต่อมหมวกไตชั้นนอกอย่างใกล้ชิด ทั้งระหว่างการรักษาด้วย voriconazole และหลังจากหยุดใช้ voriconazole (ดูหัวข้อ 4.4)
Ranitidine (150 มก. วันละสองครั้ง) *[เพิ่มค่าพีเอชในกระเพาะอาหาร]*	Voriconazole C_{max} และ AUC_{τ} $\leftrightarrow$	ไม่ต้องปรับขนาดยา

4.6 การเจริญพันธุ์ การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอของการใช้ voriconazole ในสตรีมีครรภ์

การศึกษาในสัตว์พบการเป็นพิษต่อการสืบพันธุ์เมื่อให้ยาในขนาดสูง (ดูหัวข้อ 5.3) ยังไม่ทราบถึงความเสี่ยงที่เป็นไปได้ต่อมนุษย์

ต้องไม่ให้ voriconazole ระหว่างมีครรภ์ เว้นเสียแต่ผลประโยชน์ที่มารดาจะได้รับมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดต่อทารกในครรภ์อย่างชัดเจน

สตรีวัยเจริญพันธุ์

สตรีวัยเจริญพันธุ์ต้องคุมกำเนิดด้วยวิธีที่มีประสิทธิภาพเสมอในระหว่างการรักษา

สตรีให้นมบุตร

ยังไม่มีการตรวจสอบถึงการขับ voriconazole ออกมาทางน้ำนม ต้องหยุดให้นมบุตรด้วยน้ำนมตนเองเมื่อเริ่มการรักษาด้วย voriconazole

การเจริญพันธุ์

การศึกษาในสัตว์ทดลอง ไม่แสดงให้เห็นว่ามีความบกพร่องของการเจริญพันธุ์ในหนูตัวผู้และตัวเมีย (ดูหัวข้อ 5.3)

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะและควบคุมเครื่องจักรกล

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

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

ข้อมูลความปลอดภัยของ voriconazole ในผู้ใหญ่ได้มาจากฐานข้อมูลความปลอดภัยที่รวบรวมจากผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวนมากกว่า 2,000 ราย (ผู้ป่วยผู้ใหญ่จำนวน 1,603 รายร่วมในการศึกษาผลการรักษา) ซึ่งเป็นตัวแทนของประชากรที่หลากหลาย ประกอบด้วยผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิต ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ซึ่งติดเชื้อรา candida ที่หลอดอาหารและติดเชื้อราที่ดื้อต่อการรักษา 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 รายจากข้อมูลที่รวมทั้งการศึกษาผลการรักษา (1,603 ราย) และการศึกษาการป้องกันโรค (270 ราย) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รายงานบ่อยที่สุด ได้แก่ การมองเห็นบกพร่อง ค่าการทำงานของตับผิดปกติ ไข้ เกิดผื่น อาเจียน คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดศีรษะ บวมตามปลายมือปลายเท้า และปวดท้อง ความรุนแรงของเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปเป็นแบบเป็นน้อยถึงปานกลาง เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลความปลอดภัยตาม อายุ เชื้อชาติ และเพศ ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

ระบบอวัยวะของร่างกาย	**พบบ่อยมาก ≥1/10**	**พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10**	**พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100**	**พบน้อยมาก ≥1/10,000 ถึง <1/1,000**	**ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่**
การติดเชื้อและเชื้อปรสิต		ไซนัสอักเสบ	ลำไส้ใหญ่อักเสบ (pseudomembranous colitis)		
เนื้องอกที่ไม่ใช่เนื้อร้าย เนื้อร้าย และก้อนเนื้อที่ระบุไม่ได้ (รวมไปถึงซิสต์ และติ่งเนื้อ)					มะเร็งผิวหนังชนิด squamous cell carcinoma (ซึ่งรวมถึงมะเร็งผิวหนังชนิด SCC *ที่ยังไม่กระจาย*หรือโรคโบเวน (Bowen's disease))[*, g]
ความผิดปกติทางระบบเลือดและน้ำเหลือง		ภาวะแกรนูโลไซต์น้อย (agranulocytosis)[a], ภาวะพร่องเม็ดเลือดทุกชนิด (pancytopenia) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)[b] ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) โลหิตจาง	ไขกระดูกฝ่อ (bone marrow failure) ต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ภาวะอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilia)	ภาวะลิ่มเลือดกระจายทั่วหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation)	

ระบบอวัยวะของร่างกาย	**พบบ่อยมาก ≥1/10**	**พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10**	**พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100**	**พบน้อยมาก ≥1/10,000 ถึง <1/1,000**	**ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่**
ความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน			ภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity)	การแพ้แบบรุนแรงเฉียบพลัน (anaphylactoid reaction)	
ความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อ			ภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง (adrenal insufficiency) ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานน้อย	ภาวะต่อมไทรอยด์ทำงานเกิน	
ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมและภาวะโภชนาการ	บวมน้ำตามปลายมือปลายเท้า (edema peripheral)	ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ*			
ความผิดปกติทางจิต		ซึมเศร้า ประสาทหลอน วิตกกังวล นอนไม่หลับ กระสับกระส่าย สับสน			
ความผิดปกติทางระบบประสาท	ปวดศีรษะ	หน้ามืด อาการสั่น ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวมาก (hypertonia)[e] ชา	สมองบวมน้ำ (brain edema) อาการทางสมอง (encephalopathy	อาการทางสมองเนื่องจากโรคตับ (hepatic encephalopathy)	

ระบบอวัยวะของร่างกาย	**พบบ่อยมาก ≥1/10**	**พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10**	**พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100**	**พบน้อยมาก ≥1/10,000 ถึง <1/1,000**	**ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่**
		(paresthesia) ง่วงซึม วิงเวียน	)[c] extrapyramidal disorder[d] ปลายประสาทอักเสบ (neuropathy peripheral) ภาวะกล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกัน (ataxia) การรับความรู้สึกลดลง (hypoesthesia) การรับรสผิดปกติ (dysgeusia)	กลุ่มอาการ Guillain-Barré (Guillain-Barré syndrome) ตากระตุก (nystagmus)	

ระบบอวัยวะของร่างกาย	**พบบ่อยมาก ≥1/10**	**พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10**	**พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100**	**พบน้อยมาก ≥1/10,000 ถึง <1/1,000**	**ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่**
ความผิดปกติทางตา	การมองเห็นบกพร่อง[h]	เลือดออกที่จอตา (retinal hemorrhage)	เส้นประสาทตาผิดปกติ (optic nerve disorder)[f], จานประสาทตาบวม (papilloedema)[g], อาการตากลอกค้าง (oculogyric crisis) การเห็นภาพซ้อน (diplopia) เยื่อหุ้มตาขาวอักเสบ (scleritis) เปลือกตาอักเสบ	ประสาทตาฝ่อ (optic atrophy) กระจกตาขุ่น (corneal opacity)	
ความผิดปกติทางหูและห้องหูชั้นใน			หูดับ บ้านหมุน หูอื้อ		
ความผิดปกติทางหัวใจ		หัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ หัวใจเต้นเร็ว หัวใจเต้นช้า	ภาวะหัวใจห้องล่างเต้นแผ่วระรัว (ventricular fibrillation) การบีบตัวของหัวใจห้องล่างมากกว่าปกติ (ventricular extrasystoles)	*torsades de pointes*, atrioventricular block complete, bundle branch block,	

ระบบอวัยวะของร่างกาย	**พบบ่อยมาก ≥1/10**	**พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10**	**พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100**	**พบน้อยมาก ≥1/10,000 ถึง <1/1,000**	**ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่**
			ภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติ คลื่นไฟฟ้าหัวใจช่วง QT ยาว ผิดปกติหัวใจห้องบนเต้นเร็วผิดจังหวะ		
ความผิดปกติในหลอดเลือด		ความดันโลหิตต่ำ หลอดเลือดดำอักเสบ	หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด (thrombophlebitis) หลอดน้ำเหลืองอักเสบ (lymphangitis)		
ความผิดปกติทางเดินหายใจ ทรวงอก และผนังกั้นกลางช่องอก		ภาวะการหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome) ภาวะปอดบวมน้ำ			
ความผิดปกติทางทางเดินอาหาร	ท้องเสีย อาเจียน ปวดท้อง คลื่นไส้	ริมฝีปากลอก (cheilitis) อาหารไม่ย่อย ท้องผูก เหงือกอักเสบ	เยื่อบุช่องท้องอักเสบ ตับอ่อนอักเสบ ลิ้นบวม ลำไส้เล็กส่วนต้นอักเสบ กระเพาะ		

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก ≥1/10	พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10	พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100	พบน้อยมาก ≥1/10,000 ถึง <1/1,000	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่
			อาหารและลำไส้อักเสบ ลิ้นอักเสบ		
ความผิดปกติของตับและทางเดินน้ำดี	ค่าการทำงานของตับผิดปกติ	ดีซ่าน ดีซ่านจากถุงน้ำดีอุดตัน (jaundice cholestatic) ตับอักเสบ[i]	ตับวาย ตับโต ถุงน้ำดีอักเสบ โรคนิ่วถุงน้ำดี		
ความผิดปกติทางผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	ผื่น	ผิวหนังอักเสบลอกเป็นผื่นแดง (dermatitis exfoliative) ผมร่วง ผื่นนูนแดง (rash maculo-papular) อาการคัน	กลุ่มอาการ Stevens-Johnson[g] ปฏิกิริยาไวต่อแสงของผิวหนัง (photosensitivity reaction) จ้ำเลือด ลมพิษ ผื่นแดง	toxic epidermal necrolysis (TEN)[g], angioedema pseudoporphyria erythema multiforme สะเก็ดเงิน drug eruption	cutaneous lupus erythematosus* กลุ่มอาการ drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*[g]
ความผิดปกติทางกระดูกกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		ปวดหลัง	ข้ออักเสบ		
ความผิดปกติทางไตและทางเดินปัสสาวะ		ไตวายเฉียบพลัน ปัสสาวะมีเลือดปน	ท่อไตตาย (renal tubular necrosis) ตรวจพบโปรตีน		

ระบบอวัยวะของร่างกาย	**พบบ่อยมาก ≥1/10**	**พบบ่อย ≥1/100 ถึง <1/10**	**พบไม่บ่อย ≥1/1,000 ถึง <1/100**	**พบน้อยมาก ≥1/10,000 ถึง <1/1,000**	**ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประมาณได้จากข้อมูลที่มีอยู่**
			ในปัสสาวะ ไตอักเสบ		
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพของบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา	มีไข้	เจ็บหน้าอก ใบหน้าบวมน้ำ [j] อ่อนเพลีย หนาวสั่น	ปฏิกิริยาที่บริเวณตำแหน่งที่ให้ยา อาการคล้ายไข้หวัดใหญ่		
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ		creatinine ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น	urea ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น คอเลสเตอรอลในเลือดเพิ่มสูงขึ้น		

*ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่ได้ระบุหลังการวางจำหน่ายในตลาด

[a] รวมถึงไข้เหตุนิวโตรฟิลในเลือดต่ำ (febrile neutropenia) และภาวะเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโตรฟิลต่ำ (neutropenia)

[b] รวมถึงโรคเกล็ดเลือดต่ำ (immune thrombocytopenic purpura)

[c] รวมถึงภาวะสมองขาดเลือด (hypoxic-ischaemic encephalopathy) และโรคสมองพิการเมตาบอลิซึม (metabolic encephalopathy)

[d] รวมถึงภาวะนั่งไม่ติดที่ (akathisia) และกลุ่มอาการคล้ายโรคพาร์คินสัน

[e] รวมถึงภาวะคอแข็ง และอาการชักกระตุก)

[f] มีรายงานพบภาวะเส้นประสาทตาอักเสบระยะยาว หลังการวางจำหน่ายในตลาด ดูหัวข้อ 4.4

[g] ดูหัวข้อ 4.4

[h] ดูย่อหน้าที่เกี่ยวกับ “การมองเห็นบกพร่อง” ในหัวข้อ 4.8

[i] รวมไปถึงภาวะตับเสียหายเนื่องมาจากยา ภาวะเกิดพิษต่อตับ เซลล์ตับเสียหาย และความเป็นพิษต่อตับ

[j] รวมไปถึงอาการบวมน้ำรอบตา อาการบวมน้ำที่ริมฝีปาก และอาการบวมน้ำที่ปาก

การมองเห็นบกพร่อง

การมองเห็นบกพร่อง (รวมไปถึงตามัว ดวงตาไม่สู้แสง การมองภาพเป็นสีเขียว (chloropsia) เห็นภาพเป็นสีผิดจากเดิม (chromatopsia) ตาบอดสี มองภาพเป็นสีเขียว-ฟ้า (cyanopsia) ตามีอาการผิดปกติ การเห็นภาพที่มีรัศมีรอบดวงไฟ ตาบอดกลางคืน การเห็นภาพสั่นขณะขยับศีรษะ (oscillopsia) อาการเห็นแสงวาบคล้ายแสงฟ้าแลบ (photopsia) การมองเห็นแสงสว่างแตกเป็นแฉกๆ ขยายเป็นวงกว้างล้อมรอบภาพที่มืด (scintillating scotoma) ความชัดของสายตาลดลง ความสว่างของภาพที่มองเห็น (visual brightness) ลานสายตาบกพร่อง วุ้นตาเสื่อม และอาการเห็นเป็นสีเหลือง (xanthopsia)) ที่สัมพันธ์กับการรักษาด้วย voriconazole พบได้บ่อยมากในการศึกษาวิจัยทางคลินิก

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

มีรายงานหลังการวางจำหน่ายยาของการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ทางสายตานานขึ้น (ดูหัวข้อ 4.4)

ยังไม่ทราบถึงกลไกการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์นี้ แม้ตำแหน่งที่รบกวนการมองเห็นเกิดส่วนใหญ่น่าจะอยู่ภายในจอตา (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 ผื่นส่วนใหญ่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง 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) ระหว่างที่รักษาด้วย voriconazole (ดูหัวข้อ 4.4)

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

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

การวัดการทำงานของตับ

ในการวิจัยทางคลินิกของ voriconazole พบอุบัติการณ์โดยรวมของภาวะ transaminase เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 x 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 ผลการทดสอบการทำงานของตับที่ผิดปกติส่วนใหญ่หายไปได้ในระหว่างการรักษาโดยไม่ได้ปรับขนาดยา 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) รูปแบบของอุบัติการณ์อันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยเด็กทั้ง 288 รายนี้เป็นเช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ มีรายงานการเพิ่มขึ้นของเอ็นไซม์ตับที่จัดเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (transaminases เพิ่มสูงขึ้นในเด็กร้อยละ 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

ระหว่างการหยด voriconazole ชนิดให้ทางหลอดเลือดดำแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยสุขภาพดี พบเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาแบบ 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 คืออาการสู้แสงไม่ได้ที่เกิดขึ้นนาน 10 นาที

ยังไม่ทราบถึงยาต้านพิษสำหรับ voriconazole การรักษาการได้รับยาเกินขนาดที่แนะนำคือการรักษาตามอาการและพยุงชีพไว้

Voriconazole ถูกกำจัดด้วยการล้างไตผ่านไตเทียม ด้วยค่าการกำจัดเท่ากับ 121 มล./นาที SBECD ซึ่งเป็นตัวทำละลายของยาชนิดให้ทางหลอดเลือดดำถูกกำจัดได้ด้วยการล้างไตผ่านไตเทียมด้วยค่า

การกำจัดเท่ากับ 55 มล./นาที เมื่อได้รับยาเกินขนาดการล้างไตผ่านไตเทียมอาจช่วยกำจัดยา voriconazole และ SBECD ออกจากร่างกายได้

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

Voriconazole เป็นยาต้านเชื้อรากลุ่ม 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 ของเชื้อรามากกว่าระบบเอ็นไซม์ P-450 ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมต่าง ๆ

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 ดูหัวข้อประสบการณ์ทางคลินิกด้านล่าง) ต่อเชื้อรากลุ่ม *Aspergillus* รวมถึง *A. flavus, A. fumigatus, A. terreus, A. niger, A. nidulans* ต่อเชื้อรากลุ่ม *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.

การติดเชื้อราอื่นๆที่รักษาได้ (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.*marneffei*, *Phialophora richardsiae*, *Scopulariopsis brevicaulis* และเชื้อรากลุ่ม *Trichosporon* spp. รวมถึงการติดเชื้อ *T. beigelii*

จากการศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อราที่แยกได้จากผู้ป่วยในหลอดทดลอง พบว่ายามีฤทธิ์ต่อเชื้อได้แก่ *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)
ก่อนเริ่มการรักษาควรเก็บตัวอย่างเพื่อส่งเพาะเชื้อราและตรวจผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆที่เกี่ยวข้อง (serology, histopathology) เพื่อแยกและพิสูจน์ชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุ อาจเริ่มให้การรักษาก่อนทราบผลการเพาะเชื้อและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ 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 สำหรับเชื้อที่แยกได้จากผู้ป่วยที่ดื้อต่อ

flluconazole จะสูงกว่าเชื้อที่แยกได้ที่ไวต่อยา 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.

<u>เกณฑ์ breakpoint ที่ตั้งโดย EUCAST</u>

สายพันธุ์ Candida และ Aspergillus	**breakpoint ของความเข้มข้นต่ำสุดที่มีฤทธิ์ยับยั้ง (MIC) (มก./ลิตร)**	
	≤S (ไวต่อยา)	**>R (ดื้อยา)**
Candida albicans[1]	0.06	0.25
Candida dubliniensis[1]	0.06	0.25
Candida glabrata	ข้อมูลไม่เพียงพอ (IE)	IE
Candida krusei	IE	IE
Candida parapsilosis[1]	0.125	0.25
Candida tropicalis[1]	0.125	0.25
Candida guilliermondii[2]	IE	IE
breakpoint ที่เกี่ยวกับเชื้อที่ไม่มีสายพันธุ์สำหรับ *Candida*[3]	IE	IE
Aspergillus fumigatus[4]	1	1
Aspergillus nidulans[4]	1	1
Aspergillus flavus	IE[5]	IE[5]
Aspergillus niger	IE[5]	IE[5]
Aspergillus terreus	IE[5]	IE[5]
breakpoint ที่เกี่ยวกับเชื้อที่ไม่มีสายพันธุ์[6]	IE	IE
[1] สายพันธุ์ที่มีค่า MIC สูงกว่า breakpoint ที่ไวต่อยา/ปานกลาง (S/I) พบน้อยหรือยังไม่มีรายงาน ต้องทำการระบุและการทดสอบความไวต่อยาต้านเชื้อราซ้ำสำหรับเชื้อที่แยกได้ และหากได้ผลยืนยัน ให้ส่งเชื้อที่แยกได้ไปยังห้องปฏิบัติการอ้างอิง ควรรายงานว่าดื้อยาจนกว่าจะมีหลักฐานเกี่ยวกับการตอบสนองทางคลินิกสำหรับเชื้อที่แยกได้		

ที่ได้รับการยืนยันแล้วว่ามี MIC สูงกว่า breakpoint ที่ดื้อยาในปัจจุบัน เกิดการตอบสนองทางคลินิก 76% ในการติดเชื้อที่เกิดจากสายพันธุ์ที่ระบุไว้ด้านล่างเมื่อ MIC ต่ำกว่าหรือเท่ากับจุดตัดทางวิทยาการระบาด ดังนั้นจึงถือว่าประชากรดั้งเดิม (wild type) ของ *C. albicans, C. dubliniensis, C. parapsilosis* และ *C. tropicalis* ไวต่อยา

[2] ค่าจุดตัดทางวิทยาการระบาด (ECOFFs) สำหรับสายพันธุ์เหล่านี้โดยทั่วไปแล้วสูงกว่าสำหรับ *C. albicans*

[3] ยังไม่มีการตัดสิน breakpoint ที่เกี่ยวกับเชื้อที่ไม่มีสายพันธุ์บนพื้นฐานของข้อมูล PK/PD เป็นหลัก และ breakpoint ดังกล่าวเป็นอิสระจากการกระจาย MIC ของสายพันธุ์ *Candida* เฉพาะ รวมทั้งใช้สำหรับสิ่งมีชีวิตที่ไม่มี breakpoints เฉพาะเท่านั้น

[4] พื้นที่ของความไม่แน่นอนทางเทคนิค (ATU) คือ 2 รายงานเป็น R พร้อมหมายเหตุต่อไปนี้ "ในสถานการณ์ทางคลินิกบางสถานการณ์ (รูปแบบการติดเชื้อที่ไม่ลุกลาม) สามารถใช้ voriconazole โดยมีเงื่อนไขว่าต้องมีการสัมผัสยาเพียงพอ"

[5] ECOFFs สำหรับสายพันธุ์เหล่านี้โดยทั่วไปมีการเจือจางสองเท่าสูงกว่าสำหรับ *A. fumigatus* หนึ่งระดับ

[6] ยังไม่มีการตัดสิน breakpoint ที่เกี่ยวกับเชื้อที่ไม่มีสายพันธุ์

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Breakpoints
เกณฑ์ breakpoint ที่ตั้งไว้โดย CLSI

<u>วิธีทดสอบความไวต่อยา</u>

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.

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

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

เกณฑ์การแปลผลความไวต่อยาของ voriconazole

	วิธีการเจือจางอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อที่ 48 ชม. (MIC ในหน่วย ไมโครกรัม ต่อ มล.)			วิธีการแพร่ของยาที่ชุบบนกระดาษที่ 24 ชม. (เส้นผ่าศูนย์กลางของพื้นที่ฯ เป็น มม.)		
	ไวต่อยา	ไวต่อยาโดยขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ	ดื้อยา	ไวต่อยา	ไวต่อยาโดยขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ	ดื้อยา
voriconazole	$\leq$ 1.0	2.0	$\geq$ 4.0	$\geq$ 17	14-16	$\leq$ 13

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

ประเภทเชื้อไวต่อยาหมายถึง เชื้อถูกยับยั้งได้ด้วยความเข้มข้นของยาต้านเชื้อราที่ได้ตามปกติจากขนาดยาที่แนะนำสำหรับการรักษาการติดเชื้อ ณ ตำแหน่งของการติดเชื้อนั้น

ประเภทเชื้อไวต่อยาโดยขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับหมายถึง การติดเชื้อที่ยาอาจรักษาได้อย่างเหมาะสม ณ ตำแหน่งติดเชื้อ เมื่อยาได้ความเข้มข้นที่เหมาะสมกับการรักษา ณ ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อนั้น หรือเมื่อใช้ยาในขนาดสูงจนได้ความเข้มข้นที่เหมาะสมกับการรักษาการติดเชื้อ ณ ตำแหน่งที่ติดเชื้อนั้น

ประเภทเชื้อดื้อยา หมายถึง เชื้อไม่ถูกยับยั้งโดยความเข้มข้นของยาต้านเชื้อราที่ได้ตามปกติจากขนาดยาปกติและ ยานี้ไม่แสดงประสิทธิผลต่อการรักษาการติดเชื้ออย่างเชื่อถือได้ในทางคลินิกจากการศึกษา

การควบคุมคุณภาพ

วิธีการทดสอบความไวต่อยาที่เป็นมาตรฐานจำเป็นต้องใช้เชื้อที่มีการควบคุมคุณภาพเพื่อควบคุมวิธีทดสอบในเชิงเทคนิค ผงยา voriconazole มาตรฐานและกระดาษชุบยา 1 ไมโครกรัมควรให้ค่าในช่วงตามตารางด้านล่าง

หมายเหตุ : เชื้อที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพเป็นเชื้อสายพันธุ์เฉพาะที่มีคุณสมบัติทางชีววิทยาของตัวเชื้อเองโดยธรรมชาติสัมพันธ์กับกลไกการดื้อยาและการแสดงออกทางพันธุกรรมที่เห็นได้ในเชื้อรานั้น เชื้อสายพันธุ์เฉพาะที่ใช้สำหรับควบคุมคุณภาพทางจุลชีววิทยาจะไม่เป็นเชื้อที่มีความสำคัญทางคลินิก

ช่วงค่าการควบคุมคุณภาพที่รับรองในการตรวจสอบความถูกต้องของผลการทดสอบความไวต่อยาของยา voriconazole

สายพันธุ์ที่ใช้ในการควบคุมคุณภาพ	วิธีการเจือจางอาหารเหลวเลี้ยงเชื้อที่ 48 ชม. (MIC ในหน่วย ไมโครกรัม ต่อ มล.)		วิธีการแพร่ของยาที่ชุบบนกระดาษที่ 24 ชม. (เส้นผ่าศูนย์กลางของพื้นที่ฯ เป็นหน่วย มม.)
	ที่ 24 ชั่วโมง	ที่ 48 ชั่วโมง	
Candida parapsilosis ATCC 22019	0.016-0.12	0.03-0.25	28-37
Candida Krusei ATCC 6258	0.06-0.5	0.12-1.0	16-25
Candida albicans ATCC 90028	*	*	31-42

* ยังไม่มีช่วงค่าการควบคุมคุณภาพสำหรับสายพันธุ์นี้ เนื่องจากมีความแปรปรวนระหว่างห้องปฏิบัติการมากระหว่างการศึกษาการควบคุมคุณภาพระยะแรก

ATCC เป็นเครื่องหมายการค้าจดทะเบียนของ The American Type Culture Collection

ประสบการณ์ทางคลินิก

ผลสำเร็จของการรักษาในหัวข้อนี้หมายถึงหายขาดหรือตอบสนองบางส่วน

การติดเชื้อจาก aspergillus-ประสิทธิผลในผู้ป่วยติดเชื้อ aspergillus ที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี

Voriconazole มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา *Aspergillus* spp. ในหลอดทดลอง การศึกษาแบบสุ่ม เปิดฉลาก ในหลายสถาบัน ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง 277 รายเป็นเวลา 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบประโยชน์ทาง

ประสิทธิผลและการรอดชีวิต จากการใช้ voriconazole กับ amphotericin B ที่ใช้ทั่วไปในการรักษาขั้นต้นของการติดเชื้อรา aspergillus แบบลุกลามเฉียบพลัน ให้ voriconazole ทางหลอดเลือดดำด้วยขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง 6 มก./กก.ทุก 12 ชม.ภายใน 24 ชม.แรกของการรักษา ติดตามด้วยขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่อง 4 มก./กก.ทุก 12 ชม.เป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน จากนั้นจึงเปลี่ยนเป็นยารับประทานขนาด 200 มก.ทุก 12 ชม. ระยะเวลามัฐยฐานการรักษาด้วย voriconazole ทางหลอดเลือดดำคือ 10 วัน (ช่วง 2-85 วัน) หลังให้ยา voriconazole ทางหลอดเลือดดำระยะเวลามัฐยฐานรักษาด้วย voriconazole ชนิดรับประทานคือ 76 วัน (ช่วง 2-232 วัน)

ผู้ป่วยที่ได้รับ voriconazole 53% มี satisfactory global response (การหายขาดหรือทุเลาลงบางส่วนของอาการ อาการแสดง ความผิดปกติของภาพถ่ายรังสี/ผลส่องกล้องตรวจหลอดลม ที่พบมาก่อนเริ่มการรักษา) เปรียบเทียบกับ 31%ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเปรียบเทียบ อัตราการรอดชีวิตที่ 84 วันของกลุ่ม voriconazole สูงกว่าของกลุ่มยาเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลประโยชน์ที่ได้จากกลุ่ม voriconazole ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและทางคลินิก ทั้งระยะเวลาจนผู้ป่วยเสียชีวิตและระยะเวลาจนผู้ป่วยหยุดยาเนื่องจากพิษของยา

การศึกษานี้ยืนยันผลการศึกษาก่อนหน้านี้ในการศึกษาแบบไปข้างหน้าซึ่งพบว่าการรักษาได้ผลดีในผู้เข้าร่วมการวิจัยที่มีปัจจัยเสี่ยงของการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี รวมถึงโรคต้านการปลูกถ่ายเนื้อเยื่อ และโดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อในสมอง (ซึ่งโดยปกติสัมพันธ์กับการตายเกือบ 100%)

การศึกษาดังกล่าวได้ศึกษารวมถึงผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกและเปลี่ยนอวัยวะ ผู้ป่วยมะเร็งระบบโลหิตมะเร็ง และเอดส์ที่ติดเชื้อ aspergillus ที่สมอง โพรงอากาศรอบจมูก ปอดและแบบแพร่กระจายไปทั่ว

การติดเชื้อ *Candida* ที่ลุกลามร้ายแรง-ประสิทธิผลในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำ

มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบเปิดฉลาก แสดงประสิทธิผลของ voriconazole เปรียบเทียบกับการรักษาด้วย amphotericin B ตามด้วย fluconazole ในการรักษาขั้นต้นของการติดเชื้อรา candida ในกระแสเลือด ซึ่งการศึกษานี้รวมผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนิวโทรฟิลต่ำจำนวน 370 รายที่มีหลักฐานว่าติดเชื้อรา candida ในกระแสเลือด (ผลการเพาะเชื้อจากเลือดเป็นบวก และมีอาการแสดงทางคลินิกของการติดเชื้อ) ในจำนวนนี้ 248 รายได้รับการรักษาด้วย voriconazole ผู้ป่วยเหล่านั้นป่วยหนัก โดยประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์อยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยหนักและประมาณ 40% ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจก่อนเริ่มการรักษา การรักษาทั้งสองแบบใช้เวลารักษามัธยฐาน 15 วัน ผู้ป่วย 41 %จากการรักษาทั้งสองแบบตอบสนองต่อการรักษา (โดยดูจากการที่ผู้ป่วยมีอาการแสดงทางคลินิกทั้งหมดและอาการของการติด

เชื้อทุเลา/ดีขึ้น ผลการเพาะเชื้อ *Candida* จากเลือดเป็นลบ ไม่มีการติดเชื้อ *Candida* ในบริเวณเนื้อเยื่อที่อยู่ลึก) ใน 12 สัปดาห์หลังสิ้นสุดการรักษา

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

การติดเชื้อ Candida แบบร้ายแรงที่ดื้อต่อการรักษา

ในการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 55 รายที่ติดเชื้อ Candida ทั่วร่างกายแบบร้ายแรงที่ดื้อต่อการรักษา (รวมถึงการติดเชื้อ Candida ในเลือด การติดเชื้อ Candida แบบแพร่กระจายไปทั่วและแบบลุกลามอื่นๆ) ซึ่งการรักษาก่อนหน้าด้วยยาต้านเชื้อราโดยเฉพาะ fluconazole ไม่ได้ผล พบมีผู้ป่วยประสบผลสำเร็จในการรักษา 24 ราย (15 ราย หายขาด 9 รายตอบสนองบางส่วน) ในการรักษาการติดเชื้อ *Candida* ที่ไม่ใช่ *albicans* species ที่ดื้อยา 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 ไม่สามารถทนหรือดื้อต่อการรักษาด้วยยาต้านเชื้อราที่ได้รับมาก่อนหน้า

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) ว่าติดเชื้อราแบบลุกลามในช่วงเวลา180 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	ความแตกต่างในสัดส่วน และ ช่วงความเชื่อมั่น (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
เกิดการติดเชื้อราแบบลุกลามที่ได้รับการยืนยันหรือคาดว่าจะใช่ ถึงวันที่ 180	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390

เกิดการติดเชื้อราแบบลุกลามที่ได้รับการยืนยันหรือคาดว่าจะใช่ ถึง วันที่ 100	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
เกิดการติดเชื้อราแบบลุกลามที่ได้รับการยืนยันหรือคาดว่าจะใช่ในระหว่างที่รับยาที่ใช้ในการศึกษา	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* จุดยุติปฐมภูมิของการวิจัย

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

การป้องกันการติดเชื้อราลุกลามแบบทุติยภูมิ– ประสิทธิภาพในผู้ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่เคยติดเชื้อรา (proven or probable) แบบลุกลาม

มีการศึกษาแบบสหสถาบันเปิดฉลากไม่เปรียบเทียบ โดยให้ยา voriconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราลุกลามแบบทุติยภูมิในผู้ใหญ่ allogenic HSCT ที่เคยติดเชื้อรา (proven or probable) แบบลุกลาม จุดยุติการศึกษาแบบปฐมภูมิคืออัตราการติดเชื้อรา (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 ชนิดให้ทางหลอดเลือดดำและชนิดรับประทานช่วยให้เกิดความยืดหยุ่นในการดูแลผู้ป่วยและทำให้มีความเป็นไปได้ที่จะให้การรักษาได้นานขึ้นเมื่อมีข้อบ่งชี้ ในการวิจัยทางคลินิก 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 การศึกษาแรกรับผู้ป่วยจำนวน 31 รายที่อาจจะเป็น ได้รับการยืนยันว่าเป็น หรือน่าจะเป็นภาวะติดเชื้อรา aspergillus แบบลุกลาม (invasive aspergillosis [IA]) โดยผู้ป่วยจำนวน 14 รายที่ได้รับการยืนยันว่าเป็น IA หรือน่าจะเป็น IA ถูกนำไปรวมในการวิเคราะห์ประสิทธิผล MITT ด้วย การศึกษาที่สองรับผู้ป่วยทั้งหมด 22 ราย ที่มีภาวะติดเชื้อแคนดิดาแบบลุกลาม (invasive candidiasis) ซึ่งรวมถึง การติดเชื้อแคนดิดาในกระแสเลือด (ICC) และการติดเชื้อแคนดิดาบริเวณหลอดอาหาร (esophageal candidiasis [EC]) ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาเบื้องต้นหรือล้มเหลวจากการรักษาก่อนหน้า 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 ให้ยาครั้งเดียว ที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุมเพื่อประเมินผลต่อช่วง QT ของอาสาสมัครสุขภาพดีด้วยการให้ยา voriconazole ชนิดรับประทาน 3 ขนาด และ ketoconazole ค่าเฉลี่ย QTc ที่เพิ่มขึ้นสูงสุดจากค่าพื้นฐานก่อนการรักษาเมื่อปรับเทียบกับยาหลอก เป็น 5.1, 4.8 และ 8.2 มิลลิวินาทีหลังจากได้รับ voriconazole ขนาด 800 1,200 และ1,600 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 ระหว่างที่ให้ยารับประทาน 200 หรือ 300 มก. วันละสองครั้งนาน 14 วันในผู้ป่วยที่มี

ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อรา aspergillus (ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยมะเร็งของระบบน้ำเหลืองหรือระบบสร้างเม็ดเลือด) ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของการดูดซึมที่รวดเร็วและสม่ำเสมอ การสะสมยาและเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง (non-linear pharmacokinetics) ที่พบเป็นแบบเดียวกับที่พบในผู้เข้าร่วมการศึกษาสุขภาพดี

เภสัชจลนศาสตร์ของ voriconazole เป็นแบบไม่เป็นเส้นตรงเนื่องจากการอิ่มตัวของเมตาบอลิซึมของยา พบว่าขนาดยาที่เพิ่มสูงขึ้นทำให้ปริมาณยาที่ได้รับเพิ่มมากกว่าการเพิ่มในลักษณะที่เป็นสัดส่วน ประมาณว่าเฉลี่ยการเพิ่มขนาดยารับประทานจาก 200 มก. วันละสองครั้ง เป็น 300 มก. วันละสองครั้ง เพิ่มปริมาณยาที่ได้รับ (AUC_τ) 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%)[a]	ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง 6 มก./กก. IV	ขนาดยา 3 มก./กก. IV ทุก 12 ชม.	ขนาดยา 4 มก./กก. IV ทุก 12 ชม.	ยารับประทาน 400 มก. (ขนาดยาเริ่มต้นในปริมาณสูง)	ยารับประทาน 200 มก. ทุก 12 ชม.	ยารับประทาน 300 มก.ทุก 12 ชม.
n	35	23	40	17	48	16
AUC_{12} (μg • h/ml)	13.9 (32)	13.7 (53)	33.9 (54)	9.31 (38)	12.4 (78)	34.0 (53)
C_{max}(μg/ml)	3.13 (20)	3.03 (25)	4.77 (36)	2.30 (19)	2.31 (48)	4.74 (35)
C_{min}(μg/ml)	--	0.46 (97)	1.73 (74)	--	0.46 (120)	1.63 (79)

[a] ค่าพารามิเตอร์ประมาณโดยวิเคราะห์แบบ non-compartment จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ 5 การศึกษา

AUC_{12} = พื้นที่ใต้กราฟภาย 12 ชั่วโมงหลังการให้ยา C_{max} = ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา C_{min} = ความเข้มข้นต่ำสุดในพลาสมา

เมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำหรือยารับประทานขนาดเริ่มต้นในปริมาณสูงตามที่แนะนำ จะได้ความเข้มข้นในพลาสมาใกล้เคียงกับระดับยาคงที่ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา (เช่น ให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 6 มก./กก.ทุก 12 ชม.วันที่ 1 ตามด้วยยาทางหลอดเลือดดำขนาด 3 มก./กก. ทุก 12 ชม., ให้

ยารับประทานขนาด 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 ได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) 1 ถึง 2 ชั่วโมงหลังได้รับยา ค่าชีวประสิทธิผลของยารับประทาน voriconazole ประมาณ 96 % มีชีวสมมูลระหว่างยาเม็ดขนาด 200 มก.และยาน้ำแขวนตะกอนสำหรับรับประทานขนาด 40 มก.ต่อมล.เมื่อให้ยาขนาดเริ่มต้นในปริมาณสูง 400 มก. ทุก 12 ชั่วโมงตามด้วยขนาดยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่อง 200 มก. ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อให้ voriconazole หลายครั้ง (Multiple dosing)ร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง ค่า C_{max} และ AUC_{τ} 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 ถูกเมตาบอไลซ์โดยกลุ่มไอโซเอนไซม์ cytochrome P450 ในตับ ได้แก่ CYP2C19, CYP2C9 และ CYP3A4

เภสัชจลนศาสตร์ของ voriconazole มีความแปรปรวนระหว่างบุคคลสูง

จากการศึกษาในร่างกายบ่งชี้ว่า CYP2C19 มีบทบาทหลักในกระบวนการเมตาบอลิซึมของ voriconazole ซึ่งเอ็นไซม์นี้มีความหลากหลายทางพันธุกรรม ตัวอย่างเช่น คาดการณ์ว่า 15%-20% ของคนเอเชียเป็นผู้ที่มีเมตาบอลิซึมต่ำ สำหรับคนผิวขาวและผิวดำมีความชุกของผู้ที่มีเมตาบอลิซึมต่ำ 3%-5% จากการศึกษาในผู้เข้าร่วมการวิจัยชาวผิวขาวและชาวญี่ปุ่นสุขภาพดีพบว่า ผู้ที่มีเมตาบอลิซึมต่ำมีปริมาณ voriconazole ในเลือด (AUC_{τ}) สูงกว่าผู้ที่มีเมตาบอลิซึมสูงซึ่งมีพันธุกรรมแบบ

homozygous โดยเฉลี่ย 4 เท่า ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่มีเมตาบอลิซึมสูงซึ่งมีพันธุกรรมแบบ heterozygous มีปริมาณ voriconazole ในเลือดสูงกว่าพวกเดียวกันซึ่งมีพันธุกรรมแบบ homozygous โดยเฉลี่ย 2 เท่า

เมตาบอไลท์หลักของ voriconazole คือ N-oxide ซึ่งพบถึง 72% ของเมตาบอไลท์ที่ติดสารกัมมันตภาพรังสี (radiolabelled metabolites) ที่พบในพลาสมา N-oxide มีฤทธิ์ต้านเชื้อราต่ำและไม่มีส่วนในประสิทธิภาพโดยรวมของ voriconazole

การกำจัดยา

voriconazole ถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยการเมตาบอลิซึมที่ตับ ขนาดยาน้อยกว่า 2% ถูกขับออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ

หลังจากให้ voriconazole ติดสารกัมมันตภาพรังสี ตรวจพบสารกัมมันตภาพรังสีได้ประมาณ 80% ในปัสสาวะหลังจากให้ยาทางหลอดเลือดดำหลายครั้งและตรวจพบได้ 83% ในปัสสาวะหลังจากให้ยารับประทานหลายครั้ง ส่วนใหญ่(มากกว่า 94%) ของสารกัมมันตภาพรังสีทั้งหมดถูกขับออกมาใน 96 ชั่วโมงแรกหลังจากให้ยาทั้งแบบรับประทานและให้ทางหลอดเลือดดำ

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

เภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มผู้ป่วยพิเศษ

เพศ

ในการศึกษาการให้ยารับประทานหลายครั้งพบว่า ค่า C_{max} และ AUC_{τ} ของหญิงสาวสุขภาพดีสูงกว่าชายหนุ่มสุขภาพดี (18-45 ปี) 83% และ 113 % ตามลำดับหลังจากรับประทานยาเม็ด ในการศึกษาเดียวกันไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญของค่า C_{max} และ AUC_{τ} ระหว่างชายและหญิงสูงอายุสุขภาพดี (อายุ 65 ปีขึ้นไป) ในการศึกษาที่คล้ายกัน หลังจากรับประทานยาน้ำแขวนตะกอน ค่า AUC เฉลี่ยสำหรับหญิงสาวสุขภาพดีสูงกว่าชายหนุ่มสุขภาพดี 45% ในขณะที่ค่าC_{max} เฉลี่ยใกล้เคียงกันระหว่างทั้งสองเพศ ค่าความเข้มข้นที่ระดับยาคงที่ต่ำสุดของ voriconazole (C_{min}) ที่พบในเพศหญิงสูงกว่าชายเมื่อรับประทานยาเม็ดและยาน้ำแขวนตะกอน 100% และ 91% ตามลำดับ

ในโครงการศึกษาทางคลินิกไม่มีการปรับขนาดยาตามเพศ พบว่าข้อมูลความปลอดภัยและความเข้มข้นของยาในพลาสมาของผู้ป่วยชายและหญิงนั้นเหมือนกัน ดังนั้น จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามเพศ

ในผู้สูงอายุ

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

ในการศึกษาผลการรักษาไม่มีการปรับขนาดยาตามอายุ พบว่าความเข้มข้นของยาในพลาสมามีความสัมพันธ์กับอายุ อย่างไรก็ตามพบว่าข้อมูลความปลอดภัยของ voriconazole ในผู้ป่วยอายุน้อยและสูงอายุเหมือนกัน ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุ

ในเด็ก

ขนาดยาต่าง ๆ ที่แนะนำสำหรับการให้ยาในผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยวัยรุ่นเป็นไปตามการวิเคราะห์ข้อมูลรวมทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรผู้ป่วยเด็กซึ่งมีคุ้มกันบกพร่องจำนวน 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 มีการการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ใหญ่ โดยให้ยาทางหลอดเลือดดำในขนาดยาเริ่มต้นปริมาณสูง 6 มก./กก. วันละ 2 ครั้งในวันที่ 1 ตามด้วยให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาด 4 มก./กก.วันละ 2 ครั้งและยารับประทานขนาด 300 มก.วันละ 2 ครั้ง พบว่ามีความผันแปรระหว่างอาสาสมัครผู้ป่วยเด็กสูงกว่าในผู้ใหญ่

การเปรียบเทียบข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ในประชากรเด็กและผู้ใหญ่ชี้ว่าการทำนายค่าการสัมผัสยาทั้งหมด (AUC_τ) ในเด็กเมื่อให้ยาเริ่มต้นทางหลอดเลือดดำในขนาดที่สูง 9 มก./กก.มีความคล้ายกันกับในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเริ่มต้นทางหลอดเลือดดำในขนาดที่สูง 6 มก./กก. การทำนายค่าการสัมผัสยาทั้งหมด (AUC_τ) ในเด็กเมื่อให้ยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในขนาด 4 และ 8 มก./กก. วันละ 2 ครั้งมีความคล้ายกันกับในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำในขนาด 3 และ 4 มก./กก.วันละ 2 ครั้งตามลำดับ การทำนายค่าการสัมผัสยาทั้งหมด (AUC_τ) ในเด็กเมื่อให้ยารับประทานเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องขนาด 9 มก./กก.(สูงสุด 350 มก.) วันละ 2 ครั้งมีความคล้ายกันกับ

ในผู้ใหญ่ที่ได้รับยารับประทานเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องขนาด 200 มก.วันละ 2 ครั้ง ขนาดยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ 8 มก./กก.ทำให้การสัมผัสยา voriconazole สูงกว่าขนาดยารับประทาน 9 มก./กก. 2 เท่า

ขนาดให้ยาทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยเด็กที่สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับในผู้ใหญ่สะท้อนให้เห็นถึงความสามารถในการกำจัดยาในผู้ป่วยเด็กที่มากกว่าอันเนื่องมาจากอัตรามวลตับต่อมวลร่างกายที่มากกว่า

ในกรณีที่ bioavailability จากการรับประทานยาอาจมีจำกัดในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะทุพโภชนาการและน้ำหนักตัวต่ำกว่าน้ำหนักตัวที่เหมาะสมในวัยนั้นๆ มาก แนะนำให้ให้ยาทางหลอดเลือดดำ

การสัมผัสยา voriconazole ในผู้ป่วยวัยรุ่นส่วนใหญ่เทียบได้กับผู้ใหญ่ที่มีแผนการให้ยาที่เหมือนกัน อย่างไรก็ตามพบว่าวัยรุ่นอายุน้อยที่น้ำหนักตัวต่ำจะสัมผัสยา voriconazole ต่ำกว่าในผู้ใหญ่ ดูเหมือนว่าอาสาสมัครเหล่านี้อาจมีการเมตาบอไลท์ยา voriconazole คล้ายกับเด็กมากกว่าผู้ใหญ่ จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ดังนั้นในประชากรวัยรุ่นอายุ 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 เหมือนกันในผู้เข้าร่วมการวิจัยซึ่งมีระดับการทำงานของไตบกพร่องต่างกัน ดูคำแนะนำเรื่องขนาดยาและการตรวจระวังและติดตามในหัวข้อ 4.2 และ 4.4

ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องปานกลางถึงรุนแรง (ระดับ creatinine ในซีรั่มมากกว่าหรือเท่ากับ 220 ไมโครโมล/ลิตร (2.5 มก./เดซิลิตร)) มีการสะสมของ SBECD ซึ่งเป็นตัวทำละลายของยาให้ทางหลอดเลือดดำ 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_{τ} ในผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เป็นตับแข็งแบบปานกลาง (Child-Pugh B) ซึ่งได้รับยาในขนาดรักษาอย่างต่อเนื่อง 100 มก.วันละสองครั้ง เหมือนกับผู้เข้าร่วมการวิจัยที่มีการทำงานของตับปกติซึ่งได้รับยาในขนาด 200 มก.วันละสองครั้ง ไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งแบบรุนแรง (Child-Pugh C) สำหรับข้อมูลขนาดยา ดูการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องในหัวข้อ 4.2

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก

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

การศึกษาเกี่ยวกับการสืบพันธุ์พบว่า voriconazole มีผลให้เกิดรูปวิปริตในตัวอ่อนของหนู (rat) และเป็นพิษต่อตัวอ่อน (embryotoxic) ในกระต่ายที่ได้รับยาในขนาดเท่ากับขนาดรักษาที่ใช้ในมนุษย์ ในการศึกษาการเจริญเติบโตก่อนและหลังคลอดในหนูที่ขนาดยาต่ำกว่าขนาดรักษาที่ใช้ในมนุษย์ พบว่า voriconazole ยืดระยะเวลาการตั้งท้องและการคลอด และทำให้คลอดลำบาก ส่งผลให้เกิดการตายของแม่และลดการรอดชีวิตของหนูแรกคลอด ผลต่อการคลอดอาจเกิดจากกลไกเฉพาะของหนูแต่ละพันธุ์โดยเกี่ยวข้องกับการลดลงของระดับ estradiol และสอดคล้องกับที่พบในยาต้านเชื้อราอื่นในกลุ่ม azole voriconazole ไม่เหนี่ยวนำให้เกิดความบกพร่องของการสืบพันธุ์ในหนูตัวผู้และตัวเมียเมื่อได้รับยาในขนาดเดียวกับที่ใช้รักษาในมนุษย์

ข้อมูลก่อนการทำการวิจัยทางคลินิกของ SBECD ซึ่งเป็นตัวทำละลายของยาให้ทางหลอดเลือดดำ ชี้ว่าผลส่วนใหญ่ในการศึกษาความเป็นพิษเมื่อให้ยาซ้ำคือการเกิด vacuolation ในเซลล์เยื่อบุผิวของทางเดินปัสสาวะและการกระตุ้น macrophage ในตับและปอด

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 ส่วนประกอบอื่น ๆ 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

ผลิตภัณฑ์เลือดและสารอิเลคโทรไลต์เข้มข้น

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

สารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดดำซึ่งมีสารอิเลคโทรไลต์(ชนิดไม่เข้มข้น)

อาจให้ voriconazole ทางหลอดเลือดดำในเวลาเดียวกันกับสารน้ำที่ให้ทางหลอดเลือดดำซึ่งมีสารอิเลคโทรไลต์(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 : โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

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

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บรักษายา

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 ปิดด้วยจุกยางและผนึกด้วยฝาอลูมิเนียมแบบมีพลาสติกปิด

6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม :
ยังไม่มีข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

ยาชนิดผงละลายน้ำสำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ :
Voriconazole บรรจุในขวดยาสำหรับใช้ครั้งเดียว ผสมผงยาในขวด (vial) ด้วยน้ำสำหรับยาฉีด (water for injection) 19 มล. เพื่อให้ได้น้ำยาใสที่มีตัวยา voriconazole 10 มก./มล. และปริมาตรที่วัดได้เป็น 20 มล. ให้ทิ้งยาขวดนั้นถ้าสูญญากาศในขวดยาไม่ดึงสารละลายเพื่อเจือจางเข้าไปในขวดยา ในการให้ยานำน้ำยาที่ผสมแล้วตามปริมาตรที่ต้องการ(ตามตารางข้างล่าง) เติมลงในสารละลายสำหรับเจือจางเพื่อหยดเข้าหลอดเลือดดำที่เข้ากันได้ตามที่แนะนำ(ดูรายละเอียดข้างล่าง) ให้ได้ความเข้มข้นสุดท้ายของสารละลาย voriconazole เป็น 0.5 - 5 มก./มล. ตามความเหมาะสม

ปริมาตรที่ต้องการของยาวีเฟนด์เข้มข้น 10 มก./มล.

น้ำหนักตัว (กก.)	**ปริมาตรของยา วีเฟนด์ เข้มข้น 10มก./มล.ที่ต้องการสำหรับ**				
	ขนาดยา 3 มก./กก. (จำนวนขวดยา)	**ขนาดยา 4 มก./กก. (จำนวนขวดยา)**	**ขนาดยา 6 มก./กก. (จำนวนขวดยา)**	**ขนาดยา 8 มก./กก. (จำนวนขวดยา)**	**ขนาดยา 9 มก./กก. (จำนวนขวดยา)**
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 เป็นยาไลโอฟิไลซ์ที่เป็นผงยาปราศจากเชื้อใช้ได้ครั้งเดียวและปราศจากสารกันเสีย ดังนั้น ตามหลักทางจุลชีววิทยาควรใช้ยานี้ทันที ถ้าไม่ใช้ทันทีเป็นความรับผิดชอบของผู้ใช้ต้องควบคุมสภาวะที่เก็บและเวลาที่เก็บก่อนนำไปใช้ 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. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด