

แนวทางการกำกับการใช้ยา posaconazole

เงื่อนไข ใช้สำหรับรักษา invasive mucormycosis ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือไม่ทนต่อยา amphotericin B

1. ระบบอนุมัติการใช้ยา

1.1 ขออนุมัติการใช้ยา posaconazole จากหน่วยงานสิทธิประโยชน์หลังการรักษา (post-authorization) โดยให้มีการลงทะเบียนแพทย์ สถานพยาบาล ที่สามารถสั่งใช้ยาไว้กับหน่วยงานสิทธิประโยชน์ไว้ก่อน และลงทะเบียนผู้ป่วยที่ใช้ยากับหน่วยงานสิทธิประโยชน์หลังการรักษา

1.2 กรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่จะใช้ยา posaconazole กับผู้ป่วย ระบบจะอนุมัติให้ผู้ป่วยได้รับยา ก่อนการอนุมัติได้ไม่เกิน 14 วัน และแพทย์ผู้สั่งใช้ยาควรส่งแบบฟอร์มการขออนุมัติ ตั้งแต่วันที่เริ่มสั่งจ่ายยา

1.3 กรณีที่มีระบบการอนุมัติการใช้ยาของหน่วยงานสิทธิประโยชน์ ระยะเวลาที่อนุมัติในการใช้ยาครั้งแรก 14 วันและครั้งต่อไป ทุก 14 วันสำหรับผู้ป่วยใน และทุก 28 วันสำหรับผู้ป่วยนอก

1.4 กรณีที่ยังไม่มีระบบอนุมัติการใช้ยา posaconazole ของหน่วยงานสิทธิประโยชน์ อนุมัติให้ผู้อำนวยความสะดวกสถานพยาบาลเป็นผู้อนุมัติการใช้ยาแทน

2. คุณสมบัติของสถานพยาบาล

เป็นสถานพยาบาลที่มีแพทย์เฉพาะทางตามทีระบุไว้ในข้อ 3 และมีแพทย์เฉพาะทางสาขาอื่นที่พร้อมจะร่วมดูแลรักษาโรคประจำตัวของผู้ป่วย และ ปัญหาแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากโรคและ/หรือการรักษา

3. คุณสมบัติของแพทย์ผู้ทำการรักษา

3.1. เป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภาในอนุสาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ กุมารเวชศาสตร์โรคติดเชื้อ ซึ่งปฏิบัติงานในสถานพยาบาลตามข้อ 2

3.2. ในกรณีที่ไม่มีแพทย์ตามข้อ 3.1. ให้ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแต่งตั้งแพทย์ที่ได้รับหนังสืออนุมัติหรือวุฒิบัตรจากแพทยสภา สาขาอายุรศาสตร์ หรือสาขากุมารเวชศาสตร์ ที่มีความรู้ความชำนาญในการใช้ยาดังกล่าวไม่เกิน 2 คน

4. เกณฑ์อนุมัติการใช้ยา

อนุมัติการใช้ยา posaconazole ในโรค invasive mucormycosis โดยมีเกณฑ์ครบทุกข้อดังนี้

4.1. ต้องไม่เป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)[†]

4.2. กรณีได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค invasive mucormycosis ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

4.2.1. ตรวจพบเชื้อรา แบบ non-septate hyphae โดยการตรวจทางพยาธิวิทยาหรือทางเซลล์วิทยาของสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อหรือการเจาะดูดจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ (sterile site) หรือจากการเจาะดูดตำแหน่งที่ติดเชื้อด้วยวิธีการ aseptic technique

4.2.2. เพาะเชื้อขึ้นเชื้อรา order Mucorales เช่น *Rhizopus* spp, *Mucor* spp, *Lichtheimia* spp, *Rhizomucor* spp, *Cunninghamella* spp, *Apophysomyces* spp, *Saksenaia* spp, *Cokeromyces* spp, *Syncephalastrum* spp. จากสิ่งส่งตรวจที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อหรือการเจาะดูดจากตำแหน่งที่ปราศจากเชื้อ (sterile site) หรือจากการเจาะดูดตำแหน่งที่ติดเชื้อด้วยวิธีการ aseptic technique

4.3. ไม่ตอบสนองหรือไม่สามารถทนต่อยา amphotericin B ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

4.3.1. การดำเนินโรครุนแรงขึ้น ได้แก่ มีการลุกลามเข้าเนื้อสมอง หรืออวัยวะข้างเคียง หลังได้รับการรักษาด้วยยา amphotericin B ไปแล้วอย่างน้อย 7 วัน

4.3.2. กรณีเกิดพิษต่อไต คือ CrCl น้อยกว่า 30 mL/min

4.3.3. กรณีผลข้างเคียงอื่นๆ ที่มีความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป[‡] และไม่สามารถควบคุมด้วยการรักษาประคับประคอง

4.4. มีการกรอกแบบฟอร์มกำกับการใช้ยาบัญชี จ(2) ทุกครั้งที่จะใช้ยากับผู้ป่วย^{††}

[†] ผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill) หมายถึง ผู้ป่วยโรคทางกายซึ่งไม่สามารถรักษาได้ (incurable) และไม่สามารถช่วยให้ชีวิตยืนยาวขึ้น (irreversible) ซึ่งในความเห็นของแพทย์ผู้รักษา ผู้ป่วยจะเสียชีวิตในระยะเวลาอันสั้น

หมายเหตุ ผู้ป่วยดังกล่าวควรได้รับการรักษาแบบประคับประคอง (palliative care) โดยมุ่งหวังให้ลดความเจ็บปวดและความทุกข์ทรมานเป็นสำคัญ

[‡] Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Myeloma Academy. (n.d.). Retrieved November 24, 2022, from <https://academy.myeloma.org.uk/resources/common-terminology-criteria-for-adverse-events-ctcae-version-5-0/>

^{††} โปรดเก็บรักษาข้อมูลไว้เพื่อใช้เป็นหลักฐานในการตรวจสอบการใช้ยา โดยหน่วยงานการกำกับดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ(2)

5. ขนาดยาที่แนะนำและวิธีการให้ยา

- 5.1 สำหรับการให้ยาในผู้ใหญ่และเด็กอายุตั้งแต่ 13 ปีขึ้นไป แนะนำให้ใช้ยากิน
 - แบบเม็ดในขนาด 300 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งวันแรก หลังจากนั้นให้ในขนาด 300 มิลลิกรัมวันละครั้ง
- 5.2 สำหรับการให้ยาในเด็กอายุ 2-12 ปีและน้ำหนักมากกว่า 40 กก. แนะนำให้ยาเม็ดในขนาดเดียวกับผู้ใหญ่
- 5.3 ผู้ป่วยที่มีโรคตับทำงานผิดปกติ ในระดับ Child Pugh classes A-C ไม่ต้องปรับขนาดยา
- 5.4 ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ไม่ต้องปรับขนาดยา

หมายเหตุ ขนาดยาอาจเปลี่ยนแปลงได้ขึ้นกับการตอบสนองการรักษาและตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ

6. การประเมินระหว่างการรักษา

6.1 การประเมินด้านประสิทธิผลของการรักษา

ให้ประเมินผู้ป่วยภายใน 2 สัปดาห์หลังได้รับยา เปรียบเทียบกับก่อนให้ยา posaconazole ตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่ง ดังนี้

- 6.1.1 อาการทางคลินิก ขึ้นกับตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อที่ปอด จะประเมินเรื่อง ไอ เสมหะ การติดเชื้อที่ไซนัส จะประเมินเรื่องปวดบวมของโพรงไซนัส
- 6.1.2 รอยโรคในภาพรังสี ขึ้นกับตำแหน่งที่ติดเชื้อ (พร้อมแนบหลักฐาน)

6.2 การประเมินด้านความปลอดภัย

ให้ติดตามผลข้างเคียงของ posaconazole ที่พบบ่อย ได้แก่

ผลข้างเคียง	พารามิเตอร์	ความรุนแรงระดับ 3	ความรุนแรงระดับ 4
ตับ	AST, ALT	สูงกว่าค่าปกติตัวบน (upper normal limit) 5-10 เท่า	สูงกว่าค่าปกติตัวบน (upper normal limit) มากกว่า 10 เท่า
	Total bilirubin	สูงกว่าค่าปกติตัวบน (upper normal limit) 2.6-5 เท่า	สูงกว่าค่าปกติตัวบน (upper normal limit) มากกว่า 5 เท่า
ผิวหนัง	ผื่นผิวหนัง	มีผื่นทั่วตัว และ บริเวณใดบริเวณหนึ่งของร่างกายมี (1) ตุ่มน้ำพอง หรือ (2) แผล บริเวณเยื่อเมือก	ผู้ป่วยมีตุ่มน้ำพองกระจายหรือทั่วตัว หรือ Steven-Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis

เอกสารอ้างอิง Division of Aids Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events Version 1.0, December, 2004; Clarification August 2009

7. เกณฑ์การหยุดยา

หลังจากผู้ป่วยได้รับยาครบ 2 สัปดาห์แล้ว สามารถขอใช้ยาต่อเนื่องได้ ในกรณีที่อาการทางคลินิกดีขึ้นและ/หรือรอยโรคในภาพรังสีดีขึ้นแต่ยังไม่สมบูรณ์ ตามเป้าหมาย

ให้หยุดยา posaconazole เมื่อเป็นไปตามเกณฑ์ข้อหนึ่งข้อใด ดังนี้

- 7.1 กรณีผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาโดยสมบูรณ์ (อาการทางคลินิกหายไปและ/หรือรอยโรคหายไปหรือ เหลือน้อยที่สุด) โดยทั่วไปประมาณ 8-12 สัปดาห์
- 7.2 หลังให้ยาไปแล้ว 28 วัน ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาซึ่งหมายถึงข้อใดข้อหนึ่งดังนี้
 - 7.2.1 อาการทางคลินิกรุนแรงมากขึ้น หรือภาพรังสีแสดงความผิดปกติมากขึ้นโดยไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสาเหตุอื่น หรือผลเพาะเชื้อสิ่งส่งตรวจจากตำแหน่งปราศจากเชื้อขึ้นเชื้อต่อเนื่อง
 - 7.2.2 ทราบว่าเชื้อดื้อต่อยา posaconazole จากผลเพาะเชื้อ
- 7.3 สามารถใช้ยาต้านเชื้อราชนิดอื่นในการรักษาได้ผลไม่แตกต่างกันหรือดีกว่า เช่น ดูจากผลเพาะเชื้อ
- 7.4 ไม่ใช่โรคติดเชื้อใน order Mucorales
- 7.5 มีผลข้างเคียงจากยา posaconazole ระดับ 3-4
- 7.6 สถานะโรคเดิมของผู้ป่วยเปลี่ยนเป็นผู้ป่วยระยะสุดท้าย (terminally ill)

8. ข้อเสนอแนะเพิ่มเติม

- 8.1 การรักษา rhinocerebral mucormycosis ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อที่ติดเชื้อออกให้มากที่สุด ผู้ป่วยต้องได้รับการดูแลรักษาร่วมกันกับศัลยแพทย์ทางโสตศอนาสิก

8.2 การตรวจย้อมพบสายเชื้อราให้มีการบันทึกผลวิธี การตรวจย้อม ลักษณะของสายรา เป็นหลักฐานใน
เวชระเบียนผู้ป่วยโดยเป็นรายงานจากห้องปฏิบัติการของสถานพยาบาลหรือเป็นการบันทึกในเวชระเบียนของแพทย์ที่มี
คุณสมบัติในการสั่งใช้ยาตามข้อ 3

8.3 ยา posaconazole มีปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยากับยาอื่นๆ ได้บ่อย ดังนั้นควรตรวจสอบข้อมูลก่อนการใช้ยา
posaconazole กับยาอื่นๆที่ผู้ป่วยได้รับอยู่หรือกำลังจะได้รับเสมอ เช่นจาก

https://www.drugs.com/drug_interactions.html

ตัวอย่าง ยาที่มีห้ามใช้ร่วม (contraindication) กับยา posaconazole ได้แก่

Posaconazole เพิ่มระดับยาดังต่อไปนี้ จนเกิดพิษจากยาได้

Sirolimus ระดับยาเพิ่มขึ้น 9 เท่าเกิดพิษจากยาได้

Quinidine, pimozide ระดับยาที่เพิ่มขึ้นอาจทำให้ QT prolongation

HMG-coA reductase inhibitor ระดับยาที่เพิ่มขึ้นอาจทำให้เกิด rhabdomyolysis

แนวทางฉบับนี้อยู่ระหว่างประกาศในราชกิจจานุเบกษา