



徽飛®膜衣錠 50 毫克/200 毫克

Vfend® Film-Coated Tablets 50mg/200mg

徽飛®凍晶注射液 200 毫克

Vfend® 200mg for Solution for Infusion

徽飛膜衣錠 50 毫克：衛署藥輸字第 023647 號

徽飛膜衣錠 200 毫克：衛署藥輸字第 023646 號

徽飛凍晶注射液 200 毫克：衛署藥輸字第 023648 號

1. 藥品名稱

徽飛膜衣錠 50 毫克/200 毫克

Vfend Film-Coated Tablets 50mg/200mg

本藥須由醫師處方使用

徽飛凍晶注射液 200 毫克

Vfend 200mg for Solution for Infusion

本藥限由醫師使用

2. 藥品成分含量與性質

膜衣錠：

每一徽飛膜衣錠含有 50 毫克或 200 毫克的 voriconazole。

輸注溶液用凍晶粉末：

每一小瓶輸注溶液用凍晶粉末中含有 200 毫克的 voriconazole，經配製後可形成相當於 10mg/mL 的徽飛輸注溶液(參見 6.6 節)。

3. 劑型

膜衣錠：

Voriconazole 50 毫克膜衣錠是白色圓形藥錠，其中一面有內凹的「Pfizer」字樣，另一面有內凹的「VOR50」字樣。

Voriconazole 200 毫克膜衣錠是白色膠囊狀藥錠，其中一面有內凹的「Pfizer」字樣，另一面有內凹的「VOR200」字樣。

輸注溶液用凍晶粉末：

輸注溶液用 Voriconazole 凍晶粉末是白色凍晶粉末，裝在 30 毫升的透明玻璃瓶中，相當於 200

毫克的 voriconazole。

4. 臨床特性

4.1 適應症

1. 治療侵犯性麴菌症(invasive aspergillosis)；
2. 治療嚴重之侵犯性念珠菌感染(serious invasive *Candida* infections)
3. 治療足分枝菌 (*Scedosporium* spp.)和鐮刀菌(*Fusarium* spp.)之嚴重黴菌感染
4. 預防高危險病人發生侵入性黴菌感染，包括接受造血幹細胞移植(HSCT)的病人

4.2 用法用量

膜衣錠：

Voriconazole 膜衣錠需於飯前至少一小時或飯後一小時服用。

輸注溶液用凍晶粉末：

Voriconazole 以靜脈注射給藥之前，需經配製和稀釋(參見 6.6 節)。

輸注溶液用 Voriconazole 凍晶粉末不適合用於推注(bolus injection)。

Voriconazole 的建議給藥速度最大為每小時 3mg/kg，1-2 小時內完成。

血液製劑與濃縮電解質

Voriconazole不可與任何血液製劑或任何短期濃縮電解質輸液同時輸注，即使是讓兩種輸液透過不同的靜脈導管(或插管)輸注也不建議。在開始使用 voriconazole 治療之前，應先矯正電解質障礙的問題，如低血鉀、低血鎂及低血鈣(參見4.4節)。

含(非濃縮)電解質的靜脈輸注溶液

Voriconazole可與其它含(非濃縮)電解質的靜脈輸注溶液同時輸注，但必須透過不同的導管輸注。

全靜脈營養輸液(TPN)

Voriconazole可與全靜脈營養輸液同時輸注，但必須透過不同的導管輸注。如果是透過多管腔導管輸注，則TPN與voriconazole必須使用不同的輸注入口。(參見第6.2節)

成人使用

治療一開始必須以靜脈注射或口服的方法進行特定的 voriconazole 負荷劑量療程，使病人的血漿藥物濃度於第一天即接近穩定狀態。由於 voriconazole 的口服生體可用率極高(96%；參見 5.2 節)，因此當臨床上必要時，可以將靜脈注射和口服給藥法相互調換。

侵入性麴菌症及足分枝菌和鐮刀菌之嚴重黴菌感染：

治療一開始第一天必須以靜脈注射的方法進行特定的 voriconazole 負荷劑量療程，接著給予維持劑量療程，靜脈注射治療應持續至少 7 天，若病人臨床上改善，且能耐受口服藥物，才可使用口服錠劑。

建議劑量的詳細資料如下表：

	靜脈注射	口服	
		病人體重 \geq 40 公斤	病人體重 $<$ 40 公斤
所有適應症的負荷劑量療程(最初 24 小時)	每 12 小時 6mg/kg (最初 24 小時)	每 12 小時 400mg (最初 24 小時)-	每 12 小時 200mg (最初 24 小時)-
維持劑量(最初 24 小時之後)			
預防侵入性黴菌感染/ 預防突發性感染	每 12 小時 4 mg/kg	每 12 小時 200mg	每 12 小時 100mg
對 fluconazole 具抗藥性之嚴重侵入性念珠菌/ 侵入性麴菌症/足分枝菌和鐮刀菌之嚴重黴菌感染	每 12 小時 4mg/kg	每 12 小時 200mg	每 12 小時 100mg
免疫系統受損病人由白色念珠菌引起的食道念珠菌病	無建議	每 12 小時 200mg	每 12 小時 100mg

劑量調整

膜衣錠：

若病人對治療的反應不理想，可將口服維持劑量由每 12 小時 200 mg (相當於每 12 小時靜脈注射 3 mg/kg)，增加到每 12 小時 300mg (相當於每 12 小時靜脈注射 4 mg/kg)。體重低於 40 公斤的病人，可由每 12 小時 100mg 增加至 150mg。

若病人無法忍受較高的劑量，則將口服劑量每次降低 50mg，逐漸減少至每 12 小時 200mg(體重低於 40 公斤的病人，則為每 12 小時 100mg)的維持劑量。

如果 voriconazole 的維持劑量可以由每 12 小時口服 200mg 增加至 400mg(體重低於 40 公斤的病人，可以由每 12 小時口服 100mg 增加至 200mg)，phenytoin 或許可以和 voriconazole 並用，請參見 4.4 節和 4.5 節。

將 voriconazole 和調整劑量後的 efavirenz 併用時，voriconazole 的維持劑量應提高至每 12 小時 400 毫克 (參見 4.3、4.4 與 4.5 節)。

治療期間的長短應視病人的臨床與黴菌學反應而定。

輸注溶液用凍晶粉末：

若病人對每 12 小時 3 毫克/公斤之劑量的反應不理想，可將靜脈注射維持劑量增加到每 12 小時 4mg/kg。

若病人無法忍受每 12 小時 4 毫克/公斤的劑量，則將靜脈注射劑量降低至每 12 小時 3 毫克/公斤的最低劑量。

如果 voriconazole 的靜脈注射劑量可以增加至每 12 小時 5mg/kg，phenytoin 或許可以和 voriconazole 並用(參見 4.4 節和 4.5 節)。

治療期間長短應視病人的臨床與黴菌學反應而定。

老年人使用

老年病人無須調整劑量。

腎功能障礙病人使用

膜衣錠：

口服 voriconazole 的藥動學不會受腎功能障礙影響。因此有輕微至嚴重腎功能障礙的病人無須調整劑量。

輸注溶液用凍晶粉末：

若病人有中度至嚴重的腎功能異常(肌酸酐清除率 $<50\text{mL}/\text{min}$)時，會導致靜脈內輔藥 sulphobutylether β -cyclodextrin sodium (SBECD)在靜脈內累積，此時除非靜脈注射 voriconazole 的好處大於風險，否則應以口服方式治療這些病人。應該密切監測病人的血清肌酸酐值，若肌酸酐值上升，則應考慮改為口服治療。

血液透析清除 voriconazole 的速率為每分鐘 121 毫升，血液透析 4 小時所排除的 voriconazole 量不夠多，沒有理由要調整劑量。

靜脈內的輔藥 SBECO 經血液透析的清除速率為每分鐘 55 毫升。

肝功能障礙病人使用

肝功能檢驗值升高(ALT，AST)的急性肝功能障礙病人無須調整劑量。

建議持續監測肝功能檢驗值，觀察其是否持續上升。

輕微至中等程度的肝硬化(Child-Pugh 分類 A 級和 B 級)病人使用 voriconazole 時，建議仍用標準的負荷劑量，但維持劑量需減半。

目前沒有 voriconazole 使用於嚴重肝硬化(Child-Pugh 分類 C 級)病人的研究資料。

Voriconazole 曾與肝功能值上升和肝臟受損之臨床症候有關，例如黃疸。只有在治療利益大於潛在風險時，嚴重肝功能障礙病人才能使用 voriconazole。嚴重肝功能障礙病人必須小心監測藥物毒性。

兒童使用

用於兒童(2 至<12 歲)與年齡較小的青少年(12 至 14 歲且<50 公斤)

建議劑量如下：

	靜脈注射	口服
負荷劑量療程 (最初 24 小時)	每 12 小時 9 毫克/公斤	無建議
維持劑量 (最初 24 小時之後)	8 毫克/公斤每日兩次	每日兩次 9 毫克/公斤 (最高劑量為每日兩次 350 毫克)

註：根據一項針對 112 位 2 至<12 歲之免疫功能不全兒童病人及 26 位 12 至<17 歲之免疫功能不全青少年病人所進行之族群藥物動力學分析的結果。

建議一開始先以靜脈注射的方式治療，且只有在臨床表現明顯改善之後才可考慮轉換成口服治療。應注意的是，8 毫克/公斤之靜脈注射劑量所達到的 voriconazole 暴露量要比 9 毫克/公斤的口服劑量高 2 倍左右。

兒童口服劑量建議的依據為使用口服懸液用粉劑配方之 voriconazole 所進行的研究。目前尚未針對兒童族群評估過口服懸液用粉劑與錠劑之間的生體相等性。由於一般都認為兒童的胃腸通過時間較短，因此，錠劑在兒童體內的吸收程度也可能與成人病人不同。2 至<12 歲兒童建議使用口服懸液配方。

二歲以下兒童使用本藥的安全性和有效性尚未確立(參見 5.1 節)，因此不建議二歲以下兒童使用 voriconazole。目前尚未研究過對 2 至<12 歲且肝功能或腎功能不全的兒童病人使用本藥的結果(參見 4.8 節與 5.2 節)。

用於所有其他的青少年(12 至 14 歲且 ≥ 50 公斤；15 至<17 歲，不考慮體重)

Voriconazole 的用量應和成人相同。

劑量調整

若病人對治療的反應不理想，可以每次增加 1 毫克/公斤的方式逐步提高劑量(若已開始使用 350 毫克的最高口服劑量，則每次增加 50 毫克)。若病人無法耐受治療，則以每次減少 1 毫克/公斤的方式逐步降低劑量(若已開始使用 350 毫克的最高口服劑量，則每次減少 50 毫克)。

成人與兒童之預防治療

應在移植當天開始預防治療，且可持續給藥長達 100 天。移植後僅能在持續免疫抑制或移植抗宿主疾病 (GvHD) 情況下，持續最多 180 天 (參見 5.1 節)。

劑量

預防治療之建議劑量與各年齡層之治療劑量相同。請參見上表。

預防治療持續時間

尚未在臨床試驗中充分研究使用 Voriconazole 超過 180 天的安全性和療效。

4.3 禁忌症

Voriconazole 禁用於已知對 voriconazole 或本品任何賦形劑過敏之病人。

Voriconazole 不可與 CYP3A4 受質、terfenadine、astemizole、cisapride、pimozide、或 quinidine 併用，因為這些藥物的血漿濃度升高可能導致 QTc 延長及罕見的 torsade de pointes (參見 4.5 節)。

Voriconazole 不可與 sirolimus 併用，因為 voriconazole 被證實會使健康受試者血漿中的 sirolimus 濃度顯著增加 (參見 4.5 節)。

Voriconazole 不可與 rifabutin、rifampicin、carbamazepine 及長效型巴比妥類藥物 (barbiturates，例如 phenobarbital) 併用，因為這些藥物可能會使 voriconazole 的血漿濃度顯著降低 (參見 4.5 節)。

標準劑量下的 Voriconazole 禁止與 efavirenz 每 24 小時 400 毫克或更高劑量併用，因為在健康受試者中，這些劑量下的 efavirenz 會明顯降低 voriconazole 的血漿濃度。Voriconazole 也會造成 efavirenz 的血漿濃度明顯增加 (參見 4.5 節，低劑量使用請見 4.4 節)。

Voriconazole 禁止與高劑量的 ritonavir (每日兩次 400 毫克[含]以上) 併用，因為在健康受試者中，此劑量下的 ritonavir 會明顯降低 voriconazole 的血漿濃度 (參見 4.5 節，低劑量使用請見 4.4 節)。

Voriconazole 不可與麥角鹼 (ergotamine、dihydroergotamine) 併用，因為這些藥物是 CYP3A4 受質，其血漿濃度增加可能導致麥角中毒 (參見 4.5 節)。

Voriconazole 禁止與聖約翰草併用 (參見 4.5 節)。

4.4 特殊警語及使用時之特殊注意事項

過敏：處方 voriconazole 給對其他 azole 類藥物過敏的病人時須小心。

輸注相關反應：施行 voriconazole 靜脈注射時曾經發生過輸注相關反應，主要是潮紅和噁心。根據症狀的嚴重程度，應該考慮停止治療 (參見 4.8 節)。

心臟不良反應：有些 azole 類藥物 (包括 voriconazole) 會伴隨心電圖的 QT 間期延長。在臨床開發與上市後的監視期內，曾有服用 voriconazole 的病人發生 torsade de pointes 的案例。這些案例涉及合併多個危險因子的重症病人，例如曾經接受有心臟毒性之化學治療、心肌病、低血鉀症、以及併用會促發這種情況的藥物。對於有前心律不整狀況的病人，投予 voriconazole 應小心，例如：

- 先天性或後天性 QT 延長
- 心肌病變，特別是發生心臟衰竭的情況下
- 竇性心搏過緩
- 已罹患有症狀之心律不整
- 併用已知會延長 QT 間期的藥物 (參見 4.5 節)

開始 voriconazole 治療之前與治療期間，應在需要時監測並矯正電解質，例如低血鉀症、低

血鎂症和低血鈣症 (參見 4.2 節)。

一項研究針對健康志願者探討高達一般每日劑量 4 倍的 voriconazole 單一劑量對 QT 間期的影響。與基礎值相比，各組都沒有受試者的 QTc 增加量 ≥ 60 毫秒。沒有受試者經歷到 QT 間期超過可能在臨床上相關的閾值 500 毫秒 (參見 5.1)。

肝毒性：在臨床試驗於 voriconazole 治療期間曾有嚴重肝反應案例 (包括臨床肝炎、膽汁鬱滯、猛爆性肝衰竭，包括死亡)。肝臟反應的案例主要發生在有嚴重潛在疾病的病人 (主要是血液方面的癌症)。暫時性的肝臟反應 (包括肝炎和黃疸) 也曾發生在沒有其他可識別危險因子的病人。肝功能障礙通常在停止治療後復原。

監測肝功能：接受 voriconazole 治療的病人，必須謹慎監測肝毒性。開始 voriconazole 治療時的臨床處置應包括肝功能的實驗室評估 (特別是 AST 和 ALT)，且治療的第一個月內至少每週一次。持續治療時，若肝功能檢驗結果沒有改變，監測頻率可降低至每月一次。如果肝功能檢驗顯著升高，應停用 voriconazole，除非醫師判斷病人治療的風險-效益後認為可繼續使用 (參見 4.2 節)。

視覺不良反應：在上市後的使用經驗中曾有發生持續時間較長之視覺不良反應的報告，包括視神經炎與視神經乳頭水腫。這些主要都是發生於併有原有疾病且(或)合併使用可能會引發或促進這些反應之藥物的重症病人(參見 4.8 節)。

腎臟不良反應：曾有接受 voriconazole 治療的重症病人發生急性腎衰竭。接受 voriconazole 治療的病人可能同時接受有腎毒性的藥物治療，以及同時有會造成腎功能減退的狀況。

監測腎功能：應監測病人是否發生腎功能異常，包括做實驗室檢驗評估，特別是測量血清肌酸酐(參見 4.2 節)。

監測胰臟功能：對併有急性胰臟炎危險因子(如最近曾接受化學治療、造血幹細胞移植[HSCT])的成人與兒童，在使用 voriconazole 治療期間應監視是否發生胰臟炎。

實驗室檢驗：在開始 VFEND 治療前及在治療期間，電解質異常如低血鉀、低血鎂和低血鈣應進行矯正。

病人管理應包含以實驗室檢驗評估腎功能 (特別是血清肌酸酐) 和肝功能 (特別是肝功能檢驗和膽紅素)。

嚴重皮膚不良反應：

- 光毒性

此外，已知 VFEND 與光毒性反應相關，包括例如雀斑、小痣、光化性角化症和偽紫質症 (pseudoporphyria) 等。建議包含兒童在內的所有病人在 VFEND 治療期間要避免直接曝曬陽光，並採取防範措施，例如防護衣物和高防曬係數 (SPF) 防曬油。

- 皮膚鱗狀細胞癌(SCC)

已有病人發生皮膚鱗狀細胞癌之通報，這當中有部分為先前曾出現光毒性反應。如病人出現光毒性反應，應尋求多專科建議、考慮停用 VFEND 並使用替代性抗黴菌藥物，及將病人轉介給皮膚科醫生。若持續使用 VFEND，應定期進行全身性皮膚評估，以針對癌前病灶進行早期偵測及治療。若發現癌前皮膚病灶或鱗狀細胞癌時，應停用 VFEND (參見下方「長期治療」內容)。

- 剝落性皮膚反應

使用 voriconazole 治療時發生嚴重皮膚不良反應 (SCAR) 之通報，如 Stevens-Johnson 症候群 (SJS)、毒性表皮壞死溶解症 (TEN)，和可能危及生命或致命之藥物疹合併嗜酸性白血球增多及全身症狀 (DRESS)。若病人出現皮疹，應密切監測，且若病灶惡化，則應停用 VFEND。

腎上腺不良反應：接受其他azole類藥物(如 ketoconazole) 的病人曾通報出現腎上腺機能不全問題。

接受 voriconazole 的病人曾通報有可逆性腎上腺機能不全病例。

接受 voriconazole 和皮質類固醇(包含吸入性皮質類固醇，如 budesonide) 長期治療的病人應在治療期間以及停用 voriconazole 時謹慎監測是否出現腎上腺皮質功能異常情形(參見 4.5 節)。

長期治療

voriconazole 長期治療曾發生下列的相關嚴重不良事件：

鱗狀上皮細胞癌 (SCC)：有光敏感性皮膚反應和額外危險因子的病人，長期治療期間曾有鱗狀上皮細胞癌和黑色素瘤的報告。如果發生光毒性反應，應尋求各科專家意見，並應轉介病人接受皮膚科醫師診療。應考慮停用 voriconazole。持續使用 voriconazole 期間，不論是否發生光毒性相關病灶，應定期進行全身皮膚評估，以早期偵測並治療癌前病灶。

如果病人出現符合癌前皮膚病灶、鱗狀上皮細胞癌或黑色素瘤的皮膚病灶，應考慮停用 voriconazole。

非感染性骨膜炎：曾有移植病人在長期使用 voriconazole 治療期間發生骨膜炎(periostitis)的報告。如果病人出現骨骼疼痛的症狀，且 X 光檢查結果與骨膜炎相符，則應停用 voriconazole。

小兒科使用：二歲以下兒童使用本藥的安全性和療效資料尚未確立(參見5.1節)。Voriconazole 適用於2歲(含)以上的兒童病人。在兒童族群中曾觀察到較高的肝臟酵素上升發生率(參見4.8節)。兒童與成人都應接受肝功能監測。在吸收不良及體重遠低於同齡者的2至12歲的兒童病人中，口服生體可用率可能會受到限制。在這種情況下，建議以靜脈輸注的方式投予

voriconazole。

兒童族群的光毒性反應發生率較高。由於曾有進展為鱗狀上皮細胞癌的報告，因此兒童病人應採用嚴格的防曬措施。發生光照老化傷害的兒童，例如棕斑或雀斑，即使停止治療後，也建議避免陽光曝曬並接受皮膚科追蹤。

預防性療法：若發生治療相關不良事件（肝毒性、嚴重皮膚反應包含光毒性和 SCC、嚴重或持續性視覺障礙和骨膜炎），必須考慮停用 voriconazole 並改用替代性抗黴菌劑。

Everolimus (CYP3A4 受質、P-gp 受質)：不建議將 voriconazole 與 everolimus 併用，因為一般認為 voriconazole 會明顯升高 everolimus 的血漿濃度。目前尚無足夠的資料可據以提供這種情況下的劑量建議(參見 4.5 節)。

Fluconazole (CYP2C9、CYP2C19 與 CYP3A4 的抑制劑)：對健康受試者併用口服 voriconazole 與口服 fluconazole 會導致 voriconazole 的 C_{max} 與 AUC_τ 明顯升高。目前尚未確定降低 voriconazole 與 fluconazole 的劑量及(或)投藥頻率是否能夠消除這種影響。如果在 fluconazole 之後接續使用了 voriconazole，建議應監視是否發生和 voriconazole 有關的不良事件(參見 4.5 節)。

Efavirenz (CYP450 誘導劑；CYP3A4 的抑制劑與受質)：將 voriconazole 與 efavirenz 併用時，voriconazole 的劑量應提高至每 12 小時 400 毫克，而 efavirenz 的劑量則應降低至每 24 小時 300 毫克(參見 4.2、4.3 與 4.5 節)。

Phenytoin (CYP2C9 受質和強效的 CYP450 誘導劑)：Phenytoin 與 voriconazole 併用時，建議小心監測 phenytoin 的血漿濃度。除非利益大於風險，否則應避免同時使用 voriconazole 和 phenytoin (參見 4.5 節)。

Ritonavir (強效的 CYP450 誘導劑、CYP3A4 抑制劑與受質)：Voriconazole 應避免和低劑量的 ritonavir (每日兩次 100 毫克)併用，除非效益/風險評估的結果顯示適合使用 voriconazole (參見 4.5 節；較高的劑量請參見 4.3 節)。

Methadone (CYP3A4 受質)：Methadone 的血漿濃度會升高，並會伴隨出現毒性反應，包括 QT 間隔延長。併用期間應經常監視是否發生與 methadone 有關的不良事件及毒性。可能必須降低 methadone 的劑量(參見 4.5 節)。

短效性鴉片類麻醉劑(CYP3A4 受質)：與 voriconazole 併用時，應考慮降低 alfentanil、fentanyl 及其它結構與 alfentanil 類似且經由 CYP3A4 代謝之短效性鴉片類麻醉劑(如 sufentanil)的劑量(參見 4.5 節)。由於 alfentanil 的半衰期在與 voriconazole 併用時會延長 4 倍，且有一項獨立的已發表研究指出，將 voriconazole 與 fentanyl 併用會導致 fentanyl 的平均 AUC_{0-∞} 升高 1.4 倍，因此可能必須經常監測鴉片類麻醉劑相關不良事件(包括延長呼吸監視的時間)。

長效性鴉片類麻醉劑 (CYP3A4 受質)：與 voriconazole 併用時，應考慮降低 oxycodone 及其它經由 CYP3A4 代謝之長效性鴉片類麻醉劑(如 hydrocodone)的劑量。可能必須經常監測鴉片類麻醉劑相關不良事件(參見 4.5 節)。

4.5 與其他藥物的交互作用以及其他型式的交互作用

Voriconazole 會被細胞色素P450的同功酵素(isoenzyme)：CYP2C19、CYP2C9、以及CYP3A4 所代謝，也會抑制這些酵素的活性。這些同功酵素的抑制劑或誘導劑，可能分別使 voriconazole 的血漿濃度增加或減少，同樣地，voriconazole 也可能會增加透過這些CYP450 同功酵素代謝之物質的血漿濃度。

除了特別指明者之外，本藥物交互作用的研究是以健康男性成人受試者為對象，在口服 voriconazole 200mg 每日二次的劑量下，給予多次劑量讓藥物濃度達到穩定狀態。這些研究結果與其他人口族群以及給藥途徑有關連性。

對合併使用已知會延長QT間隔之藥物的病人，投予voriconazole時應謹慎；當voriconazole 可能會增加該透過CYP3A4同功酵素代謝之藥物(如某些抗組織胺劑、quinidine、cisapride、pimozide)的血漿濃度時，禁止併用該藥物(參見下文及4.3節)。

交互作用表

Voriconazole與其他藥物間的交互作用列於下表(「QD」表示每日一次，「BID」表示每日兩次，「TID」表示每日三次，「ND」表示未定)。各項藥物動力學參數的箭頭方向係以幾何平均比率的90%信賴區間在80%-125%的範圍之內(↔)、以下(↓)或以上(↑)為基礎。星號(*)代表雙向交互作用。AUC_τ、AUC_t及AUC_{0-∞}分別表示一個投藥間隔、從時間0到有檢測值之時間、以及從時間0到無限久期間的曲線下面積。

表中的交互作用係依下列順序列出：禁忌、須調整劑量並進行嚴密的臨床及(或)生物學監測者、最後則是無明顯藥物動力學交互作用但在此治療領域中可能具臨床重要性者。

藥品 [交互作用機制]	交互作用 幾何平均變化(%)	併用建議
Astemizole、cisapride、pimozide、quinidine和terfenadine [CYP3A4受質]	雖然未經研究，但這些藥物的血漿濃度升高會導致QTc延長，以及發生罕見的torsades de pointes。	禁止併用(參見4.3節)
Carbamazepine和長效型巴比妥類藥物(如phenobarbital、mephobarbital) [強效的CYP450誘導劑]	雖然未經研究，但carbamazepine和長效型巴比妥類藥物可能會明顯降低voriconazole的血漿濃度。	禁止併用(參見4.3節)

<p><i>Efavirenz</i> (一種非核苷類反轉錄酶抑制劑) [CYP450 誘導劑; CYP3A4 的抑制劑與受質]</p> <p><i>Efavirenz</i> 400 毫克 QD* 與 <i>voriconazole</i> 200 毫克 BID 併用</p> <p><i>Efavirenz</i> 300 毫克 QD, 與 <i>voriconazole</i> 400 毫克 BID 併用*</p>	<p><i>Efavirenz</i> C_{max} ↑38% <i>Efavirenz</i> AUC_{τ} ↑44% <i>Voriconazole</i> C_{max} ↓61% <i>Voriconazole</i> AUC_{τ} ↓77%</p> <p>和 <i>efavirenz</i> 600 毫克 QD 相比較, <i>Efavirenz</i> C_{max} ↔ <i>Efavirenz</i> AUC_{τ} ↑17%</p> <p>和 <i>voriconazole</i> 200 毫克 BID 相比較, <i>Voriconazole</i> C_{max} ↑23% <i>Voriconazole</i> AUC_{τ} ↓7%</p>	<p>標準劑量下的 <i>voriconazole</i> 禁止與 <i>efavirenz</i> 400 毫克 QD 或更高劑量合併使用 (參見 4.3 節)。</p> <p>如果 <i>voriconazole</i> 的維持劑量提高至 400 毫克 BID, 且 <i>efavirenz</i> 的劑量降低至 300 毫克 QD, 或可將 <i>voriconazole</i> 與 <i>efavirenz</i> 併用。當停止使用 <i>voriconazole</i> 治療時, 應將 <i>efavirenz</i> 的劑量回復到原先的劑量 (參見 4.2 節)。</p>
<p>麥角鹼 (如 <i>ergotamine</i> 和 <i>dihydroergotamine</i>) [CYP3A4 受質]</p>	<p>雖然未經研究, 但 <i>voriconazole</i> 可能會升高麥角鹼的血漿濃度, 並導致麥角中毒。</p>	<p>禁止併用 (參見 4.3 節)</p>
<p><i>Rifabutin</i> [強效的 CYP450 誘導劑]</p> <p>300 毫克 QD</p> <p>300 毫克 QD (與 <i>voriconazole</i> 400 毫克 BID 併用)*</p>	<p><i>Voriconazole</i> C_{max} ↓69% <i>Voriconazole</i> AUC_{τ} ↓78%</p> <p><i>Rifabutin</i> C_{max} ↑195% <i>Rifabutin</i> AUC_{τ} ↑331% 和 <i>voriconazole</i> 200 毫克 BID 相比較, <i>Voriconazole</i> C_{max} ↑104% <i>Voriconazole</i> AUC_{τ} ↑87%</p>	<p>禁止併用 (參見 4.3 節)</p>
<p><i>Rifampicin</i> (600 毫克 QD)</p>	<p><i>Voriconazole</i> C_{max} ↓93%</p>	<p>禁止併用 (參見 4.3 節)</p>

[強效的CYP450誘導劑]	Voriconazole AUC_{τ} ↓96%	
<p>Ritonavir (蛋白酶抑制劑) [強效的CYP450誘導劑； CYP3A4的抑制劑與受質]</p> <p>高劑量(400毫克BID)</p> <p>低劑量(100毫克BID)*</p>	<p>Ritonavir C_{max}與AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} ↓66% Voriconazole AUC_{τ} ↓82%</p> <p>Ritonavir C_{max} ↓25% Ritonavir AUC_{τ} ↓13% Voriconazole C_{max} ↓24% Voriconazole AUC_{τ} ↓39%</p>	<p>Voriconazole 與高劑量的 ritonavir (400毫克[含]以上 BID) 禁止併用(參見4.3 節)。</p> <p>應避免將voriconazole與低 劑量的ritonavir (100毫克 BID)併用，除非病人的效 益/風險評估結果顯示適合 使用voriconazole。</p>
<p>聖約翰草 [CYP450誘導劑；P-gp誘導劑]</p> <p>300毫克TID (與單劑 voriconazole 400毫克併用)</p>	<p>在一項獨立的已發表研究中， Voriconazole $AUC_{0-\infty}$ ↓59%</p>	<p>禁止併用(參見4.3節)</p>
<p>Everolimus [CYP3A4受質、P-gp受質]</p>	<p>雖然未經研究，但voriconazole 可能會明顯升高everolimus的 血漿濃度。</p>	<p>不建議將voriconazole與 everolimus併用，因為一般 認為voriconazole會明顯升 高everolimus的血漿濃度 (參見4.4節)。</p>
<p>Naloxegol [CYP3A4受質]</p>	<p>雖然未經研究，但 voriconazole 可能會顯著升高 naloxegol 的 血漿濃度。</p>	<p>應避免將 voriconazole 與 naloxegol 併用。</p>
<p>Fluconazole (200毫克QD) [CYP2C9、CYP2C19與CYP3A4 的抑制劑]</p>	<p>Voriconazole C_{max} ↑57% Voriconazole AUC_{τ} ↑79% Fluconazole C_{max} ND Fluconazole AUC_{τ} ND</p>	<p>目前尚未確定降低 voriconazole與fluconazole 的劑量及(或)投藥頻率是 否能夠消除這種影響。如 果在fluconazole之後接續 使用了voriconazole，建議 應監視是否發生和 voriconazole有關的不良事 件。</p>

<p>Phenytoin [CYP2C9 受質及強效的CYP450 誘導劑]</p> <p>300 毫克QD</p> <p>300 毫克QD (與voriconazole 400 毫克BID併用)*</p>	<p>Voriconazole C_{max} ↓49% Voriconazole AUC_{τ} ↓69%</p> <p>Phenytoin C_{max} ↑67% Phenytoin AUC_{τ} ↑81% 和voriconazole 200 毫克BID相 比較， Voriconazole C_{max} ↑34% Voriconazole AUC_{τ} ↑39%</p>	<p>應避免將voriconazole與 phenytoin 併用，除非治療的效益超越風險。建議嚴密監測phenytoin的血漿濃度。</p> <p>如果voriconazole的維持劑量可提高至靜脈注射5毫克/公斤BID，或從口服200毫克BID提高至400毫克BID (體重低於40公斤的病人，從口服100毫克BID提高至200毫克BID)，則 phenytoin 或可與 voriconazole 併用(參見4.2 節)。</p>
<p>Letermovir [CYP2C9 及CYP2C19 誘導劑]</p>	<p>Voriconazole C_{max} ↓39% Voriconazole AUC_{0-12} ↓44% Voriconazole C_{12} ↓51%</p>	<p>如果必須與letermovir併用，應嚴密監測 voriconazole 療效降低情形。</p>
<p>抗凝血劑</p> <p>Warfarin (單劑30 毫克，與300 毫克BID的voriconazole併用) [CYP2C9 受質]</p> <p>其他口服抗凝血劑 (如phenprocoumon、acenocoumarol) [CYP2C9 與CYP3A4 受質]</p>	<p>最大凝血酶原時間會增加約2 倍</p> <p>雖然未經研究，但voriconazole 可能會升高coumarins的血漿濃度，並可能因而導致凝血酶原時間增加。</p>	<p>建議應嚴密監測凝血酶原時間或其它適當的抗凝血試驗結果，並據以調整抗凝血劑的劑量。</p>
<p>Ivacaftor [CYP3A4 受質]</p>	<p>雖然未經研究，但 voriconazole 可能會升高 ivacaftor 的血漿濃度，使不良反應的風險上升。</p>	<p>建議降低 ivacaftor 的劑量。</p>
<p>Benzodiazepines (如</p>	<p>雖然未經臨床研究，但</p>	<p>應考慮降低</p>

midazolam、triazolam、 alprazolam) [CYP3A4受質]	voriconazole可能會使透過 CYP3A4代謝之benzodiazepines 的血漿濃度升高，並可能因而 導致鎮靜效果延長。	benzodiazepines的劑量。
Tolvaptan [CYP3A4受質]	雖然未經臨床研究，但 voriconazole可能會顯著增加 tolvaptan的血漿濃度。	應避免將 voriconazole與 tolvaptan併用。
免疫抑制劑 [CYP3A4受質] Sirolimus (單劑2毫克) Ciclosporin (腎臟移植手術後 長期接受ciclosporin治療且狀 況穩定的病人) Tacrolimus (單劑0.1毫克/公 斤)	在一項獨立的已發表研究中， Sirolimus C_{max} ↑6.6倍 Sirolimus $AUC_{0-\infty}$ ↑11倍 Ciclosporin C_{max} ↑13% Ciclosporin AUC_{τ} ↑70% Tacrolimus C_{max} ↑117% Tacrolimus AUC_t ↑221%	Voriconazole與sirolimus禁 止併用(參見4.3節)。 對已在使用ciclosporin的 病人開始投予voriconazole 時，建議將ciclosporin的劑 量減半，並應嚴密監測 ciclosporin的濃度。 Ciclosporin的濃度升高會 伴隨出現腎毒性。停用 voriconazole時，應嚴密監 測ciclosporin的濃度，並視 需要提高劑量。 對已在使用tacrolimus的病 人開始投予voriconazole 時，建議將tacrolimus的劑 量降低至原來劑量的三分 之一，並應嚴密監測 tacrolimus的濃度。 Tacrolimus的濃度升高會 伴隨出現腎毒性。停用 voriconazole時，應嚴密監 測tacrolimus的濃度，並視 需要提高劑量。
長效性鴉片類麻醉劑 [CYP3A4受質]		應考慮降低oxycodone及其 它透過CYP3A4代謝之長

<p><i>Oxycodone</i> (單劑10毫克)</p>	<p>在一項獨立的已發表研究中， <i>Oxycodone</i> C_{max} ↑1.7倍 <i>Oxycodone</i> $AUC_{0-\infty}$ ↑3.6倍</p>	<p>效性鴉片類麻醉劑(如 <i>hydrocodone</i>)的劑量。可能必須經常監測是否發生和鴉片類麻醉劑相關的不良事件。</p>
<p><i>Methadone</i> (32-100毫克QD) [CYP3A4受質]</p>	<p><i>R-methadone</i> (active) C_{max} ↑31% <i>R-methadone</i> (active) AUC_{τ} ↑47% <i>S-methadone</i> C_{max} ↑65% <i>S-methadone</i> AUC_{τ} ↑103%</p>	<p>建議應經常監測是否發生和<i>methadone</i>相關的不良事件與毒性反應，包括QT延長。可能須降低<i>methadone</i>的劑量。</p>
<p>非類固醇抗發炎藥(NSAIDs) [CYP2C9受質]</p> <p><i>Ibuprofen</i> (單劑400毫克)</p> <p><i>Diclofenac</i> (單劑50毫克)</p>	<p><i>S-Ibuprofen</i> C_{max} ↑20% <i>S-Ibuprofen</i> $AUC_{0-\infty}$ ↑100%</p> <p><i>Diclofenac</i> C_{max} ↑114% <i>Diclofenac</i> $AUC_{0-\infty}$ ↑78%</p>	<p>建議應經常監測是否發生和NSAIDs相關的不良事件與毒性反應。可能須降低NSAIDs的劑量。</p>
<p><i>Omeprazole</i> (40毫克QD)* [CYP2C19抑制劑；CYP2C19和CYP3A4受質]</p>	<p><i>Omeprazole</i> C_{max} ↑116% <i>Omeprazole</i> AUC_{τ} ↑280% <i>Voriconazole</i> C_{max} ↑15% <i>Voriconazole</i> AUC_{τ} ↑41%</p> <p>其它屬於CYP2C19受質之質子幫浦抑制劑的作用也可能會被<i>voriconazole</i>抑制，繼而導致這些藥物的血漿濃度升高。</p>	<p>不建議調整<i>voriconazole</i>的劑量。</p> <p>對已在使用40毫克(含)以上之<i>omeprazole</i>的病人開始投予<i>voriconazole</i>時，建議將<i>omeprazole</i>的劑量減半。</p>
<p>口服避孕藥* [CYP3A4受質；CYP2C19抑制劑]</p> <p><i>Norethisterone/ethinylestradiol</i> (1毫克/0.035毫克QD)</p>	<p><i>Ethinylestradiol</i> C_{max} ↑36% <i>Ethinylestradiol</i> AUC_{τ} ↑61% <i>Norethisterone</i> C_{max} ↑15% <i>Norethisterone</i> AUC_{τ} ↑53% <i>Voriconazole</i> C_{max} ↑14% <i>Voriconazole</i> AUC_{τ} ↑46%</p>	<p>建議除了監測是否發生和<i>voriconazole</i>相關的不良事件之外，也應監測和口服避孕藥相關的不良事件。</p>

<p>短效性鴉片類麻醉劑 [CYP3A4 受質]</p> <p>Alfentanil (單劑20微克/公斤，與naloxone併用)</p> <p>Fentanyl (單劑5微克/公斤)</p>	<p>在一項獨立的已發表研究中， Alfentanil AUC_{0-∞} ↑6倍</p> <p>在一項獨立的已發表研究中， Fentanyl AUC_{0-∞} ↑1.34倍</p>	<p>應考慮降低alfentanil、fentanil及其它結構與alfentanil類似且透過CYP3A4代謝之短效性鴉片類麻醉劑(如sufentanil)的劑量。建議應長時間經常監測是否發生呼吸抑制及其它和鴉片類麻醉劑相關的不良事件。</p>
<p>Statin類降血脂藥物(如lovastatin) [CYP3A4 受質]</p>	<p>雖然未經臨床研究，但voriconazole可能會使透過CYP3A4代謝之statin類藥物的血漿濃度升高，並可能因而導致橫紋肌溶解。</p>	<p>應考慮降低statin類降血脂藥物的劑量。</p>
<p>Sulphonylureas (如tolbutamide、glipizide、glyburide) [CYP2C9 受質]</p>	<p>雖然未經研究，但voriconazole可能使會sulphonylureas的血漿濃度增加，並可能因而導致血糖過低。</p>	<p>建議應監測血糖。應考慮降低sulphonylureas的劑量。</p>
<p>長春花鹼(如vincristine和vinblastine) [CYP3A4 受質]</p>	<p>雖然未經研究，但voriconazole可能會升高長春花鹼的血漿濃度，並因而引發神經毒性反應。</p>	<p>應考慮降低長春花鹼的劑量。</p>
<p>其它HIV蛋白酶抑制劑(如saquinavir、amprenavir和nelfinavir)* [CYP3A4的受質與抑制劑]</p>	<p>尚未進行過臨床研究。體外研究顯示，voriconazole可能會抑制HIV蛋白酶抑制劑的代謝作用，而voriconazole的代謝作用也可能會被HIV蛋白酶抑制劑所抑制。</p>	<p>應嚴密監測是否發生任何藥物毒性反應及(或)療效不彰的現象，並可能須調整劑量。</p>
<p>其他非核苷類反轉錄酶抑制劑(NNRTIs)(如delavirdine、nevirapine)* [CYP3A4受質、抑制劑或CYP450誘導劑]</p>	<p>尚未進行過臨床研究。體外研究顯示，voriconazole的代謝作用可能會被NNRTIs所抑制，而voriconazole也可能會抑制NNRTIs的代謝作用。</p> <p>Efavirenz對voriconazole之影響的發現顯示，NNRTI也可能會誘導voriconazole的代謝作用。</p>	<p>應嚴密監測是否發生任何藥物毒性反應及(或)療效不彰的現象，並可能須調整劑量。</p>

Cimetidine (400 毫克BID) [非特異性CYP450抑制劑，並會 升高胃液的pH值]	Voriconazole C_{max} ↑18% Voriconazole AUC_{τ} ↑23%	不須調整劑量
Digoxin (0.25 毫克QD) [P-gp 受質]	Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC_{τ} ↔	不須調整劑量
Indinavir (800 毫克TID) [CYP3A4抑制劑和受質]	Indinavir C_{max} ↔ Indinavir AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} ↔ Voriconazole AUC_{τ} ↔	不須調整劑量
巨環類抗生素 Erythromycin (1 克BID) [CYP3A4抑制劑] Azithromycin (500 毫克QD)	Voriconazole C_{max} 與 AUC_{τ} ↔ Voriconazole C_{max} 與 AUC_{τ} ↔ 目前尚不確知voriconazole對 erythromycin 或azithromycin的 影響。	不須調整劑量
Mycophenolic acid (單劑1 克) [UDP- 葡萄糖醛酸轉移酶]	Mycophenolic acid C_{max} ↔ Mycophenolic acid AUC_t ↔	不須調整劑量
皮質類固醇 Prednisolone (單劑60 毫克) [CYP3A4受質]	Prednisolone C_{max} ↑11% Prednisolone $AUC_{0-\infty}$ ↑34%	不須調整劑量 接受 voriconazole 和皮質 類固醇 (包含吸入性皮質 類固醇，如 budesonide) 長期治療的病人應在治療 期間以及停用voriconazole 時謹慎監測是否出現腎上 腺皮質功能異常情形 (參 見4.4節)。
Ranitidine (150 毫克BID) [會升高胃液的pH值]	Voriconazole C_{max} 與 AUC_{τ} ↔	不須調整劑量

*其結果根據臨床研究，在健康受試者中第1天投予口服 voriconazole 400 毫克每日兩次，接續投予至少2天的

口服 voriconazole 200 毫克每日兩次。

4.6 生育力、懷孕和哺乳

懷孕

尚無懷孕婦女使用 voriconazole 的適當資訊。

動物研究顯示於高劑量時有生殖毒性(參見 5.3 節)。對於人類的潛在風險仍未知。

Voriconazole 不得於懷孕時使用，除非對母體的好處明顯超過對胎兒的潛在風險。

可能懷孕的婦女

可能懷孕的婦女必須在治療期間使用有效的避孕方式。

授乳

Voriconazole 分泌至乳汁的狀況尚未經調查。哺乳婦女於開始使用 voriconazole 治療時必須停止哺乳。

生育力

在給藥劑量 50 毫克/公斤，或 1.6 倍的每日最大建議劑量下，Voriconazole 對大鼠的懷孕率造成減少影響。這結果只在初步試驗有統計學的意義，而不是一個大型生育力試驗中。

4.7 對於開車和使用機械的影響

Voriconazole 可能對於視覺造成暫時而可逆性的影響，包括視覺模糊、視覺感知的改變/加強和/或畏光。病人在經歷這類症狀時，必須避免有潛在危險的工作，例如開車或操作機械。使用 voriconazole 的病人不應於夜間駕駛。

4.8 不良反應

Voriconazole 在成人中的安全性資料來自於超過 2,000 名受試者(1,603 名治療研究的成年病人)的整合性安全性資料庫。這代表由不同份子組成的族群，包含有血液惡性病、有食道念珠菌症和頑強黴菌感染的 HIV 感染病人、有念珠菌菌血症或麴菌症(aspergillosis)的非嗜中性白血球減少症病人，以及健康志願者。

此外，也曾針對 279 位在預防研究中使用 voriconazole 治療的病人(含 270 名成人)評估 voriconazole 的安全性。這些預防研究中的不良事件概況和已在 2,000 名 voriconazole 臨床試驗受試者中獲得確立的安全性概況大致相同。

下表列出彙整後之治療(1,603 人)和預防(270 人)研究中 1,873 名成年人所經歷的所有原因不良反應。最常見的不良反應是視覺障礙、肝功能檢查結果異常、發燒、出疹、嘔吐、噁心、腹瀉、頭痛、周邊水腫以及腹痛。不良反應的嚴重程度多為輕微至中等。以年齡、種族、或性別分析安全性資料時，未發現於臨床上有顯著的差異。

依系統器官分類(SOC)及 CIOMS 發生率類別(非常常見、常見、不常見、罕見、發生率不明)區分，並於同一個發生率類別及 SOC 中按照醫學嚴重性由高排到低的藥物不良反應(彙整後

之治療和預防研究中的成年人)

MedDRA 系統器官分類*	藥物不良反應
感染	
常見	鼻竇炎
不常見	偽膜性腸炎
良性，惡性腫瘤及其他 (包括囊腫及息肉)	
發生率不明	鱗狀細胞癌**g
血液與淋巴系統障礙	
常見	顆粒性白血球缺乏 ^a 、全部血球減少、血小板減少 ^b 、白血球減少、貧血
不常見	骨髓衰竭、淋巴結腫、嗜伊紅血球增多
罕見	瀰漫性血管內凝血
免疫系統障礙	
不常見	過敏
罕見	類過敏性反應
內分泌障礙	
不常見	腎上腺機能不全、甲狀腺機能低下
罕見	甲狀腺機能亢進
代謝與營養障礙	
非常常見	周邊水腫
常見	低血糖症、低血鉀症、低血鈉症**
精神障礙	
常見	憂鬱、幻覺、焦慮、失眠、精神激昂、精神紊亂
神經系統障礙	
非常常見	頭痛
常見	暈厥、震顫、張力過強 ^e 、感覺異常、嗜睡、頭暈
不常見	腦部水腫、腦病變 ^c 、錐體外疾病 ^d 、周邊神經病變、運動失調、感覺遲鈍、味覺障礙
罕見	肝性腦病變、Guillain-Barre 症候群、眼球震顫
眼障礙	
非常常見	視覺障礙 ^h
常見	視網膜出血
不常見	視神經疾病 ^f 、視神經乳頭水腫 ^g 、眼動危象 [oculogyric crisis]、複視、鞏膜炎、眼瞼炎
罕見	視神經萎縮、角膜渾濁
耳與迷路障礙	

不常見	聽覺遲鈍、暈眩、耳鳴
心臟障礙	
常見	室上心律不整、心搏過速、心搏徐緩
不常見	心室纖維顫動、心室期外收縮、心室心搏過速、心電圖上QT間期延長、室上心搏過速
罕見	torsade de pointes、房室傳導完全阻滯、心束支傳導阻滯、結性心律
血管障礙	
常見	低血壓、靜脈炎
罕見	血栓性靜脈炎、淋巴管炎
呼吸、胸腔與縱膈障礙	
常見	急性呼吸窘迫症候群、肺水腫
胃腸障礙	
非常常見	腹瀉、嘔吐、腹痛、噁心
常見	唇炎、消化不良、便秘、齒齦炎
不常見	腹膜炎、胰臟炎、舌頭腫大、十二指腸炎、腸胃炎、舌炎
肝膽障礙	
非常常見	肝功能檢查結果異常
常見	黃疸、膽汁鬱滯性黃疸、肝炎 ⁱ
不常見	肝衰竭、肝腫大、膽囊炎、膽石病
皮膚與皮下組織障礙	
非常常見	皮疹
常見	剝落性皮膚炎、禿髮、斑丘疹、搔癢
不常見	Stevens-Johnson 症候群、光過敏皮膚反應、紫斑病、蕁麻疹、濕疹
罕見	毒性表皮壞死溶解症、血管性水腫、偽紫質症(pseudoporphyria)、多形紅斑、乾癬、藥物疹、藥物疹合併嗜酸性白血球增多及全身症狀(DRESS) ^{*g}
發生率不明	皮膚型紅斑性狼瘡 ^{**}
肌肉骨骼、結締組織與骨障礙	
常見	背痛
不常見	關節炎
腎與泌尿障礙	
常見	急性腎衰竭、血尿
不常見	腎小管壞死、蛋白尿、腎炎
全身性障礙與給藥部位狀況	
非常常見	發燒
常見	胸痛、臉部水腫 ^j 、無力、寒顫

不常見	注射部位反應、類流感症狀
檢驗結果異常	
常見	血中肌酸酐升高
不常見	血中尿素升高、血中膽固醇升高

* 頻率分類如下：非常常見 $\geq 10\%$ ，常見 $\geq 1\%$ 至 $<10\%$ ，不常見 $\geq 0.1\%$ 至 $<1\%$ ；罕見 0.01% 至 $<0.1\%$ ；發生率不明(無法由現有資料估計)

**上市後使用期間發現的藥物不良反應

- a 包含嗜中性白血球低下併發燒及嗜中性白血球低下。
- b 包含免疫性血小板低下紫斑症。
- c 包含缺氧缺血性腦病變及代謝性腦病變。
- d 包含靜坐不能及帕金森氏症(parkinsonism)。
- e 包含頸部僵硬及強直(tetany)。
- f 上市後使用經驗曾有持續性視神經炎的報告，參見4.4節。
- g 參見4.4節。
- h 參見4.8節的「視覺障礙」一段。
- i 包含藥物誘發型肝臟傷害、中毒性肝炎、肝細胞傷害及肝毒性。
- j 包含眼眶周圍水腫、嘴唇水腫及口腔水腫。

視覺障礙

在臨床試驗中，使用voriconazole時發生視覺障礙(包含視覺模糊、畏光、綠視症、色視症、色盲、藍視症、眼部疾病、虹視 [halo vision]、夜盲、振動幻視、光幻視、閃光暗點 [scintillating scotoma]、視力衰退、視覺偏亮、視野缺陷、玻璃體飄浮物及黃視症)的案例相當常見。這些視覺障礙都是暫時性的反應，並完全可逆，大部分在60分鐘之內便會自動消退。證據顯示，此類反應會隨重複投予voriconazole而減弱。視覺障礙通常相當輕微，極少造成停藥，也不會造成長期後遺症。視覺障礙可能和較高的血漿濃度及(或)劑量相關。

在上市後的使用經驗中，曾有視覺不良事件持續時間延長的報告(參見4.4節)。

雖然作用部位最可能在視網膜內，但視覺障礙的作用機制仍未知。一項針對健康志願者所做的研究調查voriconazole對於視網膜功能的影響，voriconazole會造成網膜電圖(ERG)波形振幅減少—網膜電圖測量視網膜的電流。在29天投藥期間，視網膜的變化不會惡化，而且停止使用voriconazole後可以完全恢復。

曾針對副球黴菌病(paracoccidioidomycosis)病人評估過voriconazole對視覺功能的長期影響(中位數169天;範圍5-353天)。視力、視野、色覺及對比敏感度等試驗的評估結果顯示，voriconazole對視覺功能並不會造成任何臨床相關影響。並無任何發生視網膜毒性的病癥。有17/35使用voriconazole的受試者發生視覺不良反應。這些反應並未導致停藥、通常相當輕微、多發生於第一週的治療期間、並且在持續使用voriconazole治療之後都會消退。

皮膚反應

在臨床試驗中，使用voriconazole的病人很常發生皮膚反應。但這些病人有嚴重的潛在疾病而同時接受多種藥物的治療。大多數發疹屬於輕微至中度。於voriconazole治療期間，病人曾發生嚴重的皮膚不良反應(SCAR)—包括Stevens-Johnson症候群(不常見)、毒性表皮壞死

溶解症 (罕見) 上市後報告之藥物疹合併嗜酸性白血球增多及全身症狀(DRESS) (罕見)、以及多形紅斑 (罕見) (參見 4.4 節)。

若病人發疹，應接受嚴密監測，若病況加劇，應終止使用 voriconazole。長期接受 voriconazole 治療的病人曾發生皮膚光過敏反應(參見 4.4 節)。

使用 voriconazole 時也曾報告可能與光毒性有關的皮膚不良反應(偽紫質症、唇炎及皮膚型紅斑性狼瘡)。所有病人均建議避免日光曝曬並施行防曬措施。如果出現光毒性反應，應考慮停用 voriconazole 並由皮膚科醫師進行評估(參見 4.4 節)。

肝功能檢驗

在 voriconazole 臨床試驗計畫中轉胺酶上升至>3 倍 ULN (未必構成不良事件)的整體發生率，在使用 voriconazole (統整治療及預防性用途)的成年及兒童受試者中分別為 18.0% (319/1,768) 及 25.8% (73/283)。肝功能檢驗異常通常與血漿濃度和/或劑量較高相關。大多數的肝功能檢驗異常可以在治療期間經由不調整劑量，或調整劑量 (包括終止治療)而獲得解決。

病人有其他嚴重潛在疾病的情況下，voriconazole 的使用曾伴隨發生嚴重肝臟毒性的案例，包括黃疸、肝炎和肝衰竭導致死亡。

兒童使用

曾針對288位將voriconazole用於預防用途(183位)及治療用途(105位)的2至<12歲(169位)及12到<18歲(119位)兒童病人，探討voriconazole的安全性。這288位兒童病人中的不良反應概況大致和成人相同。通報為不良事件的肝臟酵素上升現象，其發生率在兒童病人中高於成人(兒童病人中有14.2%發生轉胺酶上升，而成人中為5.3%)。過去也曾在其他參與酌情使用計畫的2至12歲兒童病人中(158位兒童病人)，探討voriconazole的安全性。這些兒童病人的不良反應概況大致和成人相同。上市後的資料顯示，兒童病人的皮膚反應發生率可能會比成人高。

目前已有關於兒童病人出現胰臟炎之上市後報告。

輸注相關反應

健康人接受 voriconazole 靜脈注射時發生過的過敏性反應包括潮紅、發燒、出汗、心搏過速、胸悶、呼吸困難、昏倒、噁心、搔癢、出疹。靜脈注射一開始就會產生症狀(參見 4.4 節)。

4.9 用藥過量

臨床試驗中發生三例意外用藥過量。三例皆為小兒科病人，他們接受約達五倍之 voriconazole 建議注射劑量，所發生的單一不良反應為持續十分鐘的畏光症狀。

Voriconazole 無已知的解毒劑。對於用藥過量的建議治療方式是針對症狀進行治療，以及給予支持性療法。

血液透析清除 voriconazole 的速率為每分鐘 121 毫升；靜脈內輔藥 SBECD 經血液透析的清除速率為每分鐘 55 毫升。用藥過量時，血液透析可能有助於排除體內過量的 voriconazole 和 SBECD。

5. 藥理性質

5.1 藥效學性質

作用模式：

Voriconazole 是一種 triazole 類抗黴菌劑。Voriconazole 的主要作用模式為抑制黴菌中由細胞色素 P450 所媒介的 14 α -lanosterol 去甲基化作用，這是黴菌麥角脂醇之生物合成的必要步驟。14 α -methyl sterols 開始蓄積之後，黴菌細胞膜中的麥角脂醇便會減少，這可能就是 voriconazole 產生抗黴菌活性的原理。Voriconazole 對黴菌細胞色素 P-450 酵素的選擇性已證實要高於各種不同的哺乳類動物細胞色素 P-450 酵素系統。

藥動學與藥效學(PK/PD)的關係

在十個治療研究中，個別受試者的平均和最大血漿濃度中位數分別是 2,425 ng/mL (四分位數間距 1,193 至 4,380 ng/mL) 和 3,742 ng/mL (四分位數間距 2,027 至 6,302 ng/mL)。治療研究中並未發現 voriconazole 血漿濃度之平均值、最大或最小值和療效之間有正面的關係。臨床試驗資料的 PK/PD 分析證實，在 voriconazole 血漿濃度和肝功能(LFT)異常、視覺障礙之間有正面的關係。

微生物學

在體外試驗中，voriconazole 顯示了廣效性的抗黴菌活性，對於念珠菌(*Candida species*)(包括具 fluconazole 抗藥性的 *C. krusei*、*C. glabrata* 和 *C. albicans*)有高度抗黴菌效力，並對試驗之所有麴菌(*Aspergillus species*)有殺黴菌效力。此外，voriconazole 於體外試驗中，顯示對於新興的黴菌病原具有殺黴菌效力，包括足分枝菌(*Scedosporium*)或鐮刀菌(*Fusarium*)—它們對於現存的抗黴菌藥物之感受性有限。

臨床證明對下列黴菌有臨床療效(可達到部份或完全的治療反應，參見下文的臨床經驗段落)：麴菌 (*Aspergillus spp.*)，包括 *A. flavus*、*A. fumigatus*、*A. terreus*、*A. niger*、*A. nidulans*；念珠菌 (*Candida spp.*)，包括 *C. albicans*、*C. dubliniensis*、*C. glabrata*、*C. inconspicua*、*C. krusei*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis* 和 *C. guilliermondii*；足分枝菌 (*Scedosporium spp.*)，包括 *S. apiospermum*、*S. prolificans* 以及鐮刀菌 (*Fusarium spp.*)。

其它曾治療過的黴菌感染(通常可獲得部分或完全的治療反應)包括感染下列菌種的案例：*Alternaria* 菌屬、*Blastomyces dermatitidis*、*Blastoschizomyces capitatus*、*Cladosporium* 菌屬、*Coccidioides immitis*、*Conidiobolus coronatus*、*Cryptococcus neoformans*、*Exserohilum rostratum*、*Exophiala spinifera*、*Fonsecaea pedrosoi*、*Madurella mycetomatis*、*Paecilomyces lilacinus*、*Penicillium* 菌屬(包括 *P. marneffeii*)、*Phialophora richardsiae*、*Scopulariopsis brevicaulis*、以及 *Trichosporon* 菌屬(包括 *T. beigelii*)。

曾發現對下列菌種的臨床分離菌株具有體外抗菌活性：*Acremonium* 菌屬、*Alternaria* 菌屬、*Bipolaris* 菌屬、*Cladophialophora* 菌屬、*Histoplasma capsulatum*，且大部份的菌株都是在 0.05 至 2 微克/毫升的 voriconazole 濃度範圍內受到抑制。

已證實對下列病原菌具有體外抗菌活性，但不確知其臨床意義：彎薑孢黴菌(*Curvularia* 菌屬)

及 *Sporothrix* 菌屬。

抗黴菌劑感受性分界點(Breakpoints)

治療前應先取得供黴菌培養及其它實驗室檢驗(血清學試驗、組織病理學試驗)用的檢體，藉以分離和鑒定致病菌。或可於確知黴菌培養及其它實驗室檢驗的結果之前即開始進行治療；不過，一旦取得結果之後，便應據以調整抗感染治療的方式。

最常造成人類感染的菌種包括 *C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. glabrata* 與 *C. krusei*，voriconazole 對這些菌種的最低抑菌濃度(MIC)通常都低於 1 毫克/升。

不過，voriconazole 對各種念珠菌的體外抗菌活性並非完全相同。就 *C. glabrata* 而言，voriconazole 對具 fluconazole 抗藥性之分離菌株的 MIC 便要相應高於其對具 fluconazole 感受性之分離菌株的 MIC。因此，一定要設法鑑識念珠菌到菌種的層級。如果有抗黴菌劑感受性試驗的結果，則可利用分界點標準來詮釋 MIC。

歐洲抗菌藥物感受性試驗委員會(EUCAST)分界點

念珠菌：Voriconazole 對念珠菌之抗菌效力的詮釋標準僅適用於利用 EUCAST 微量培養液稀釋參照法評估於 24 小時後讀取之最低抑菌濃度(MIC)所進行的試驗。

EUCAST 所建立的分界點標準

念珠菌菌種	MIC 分界點(毫克/升)	
	≤S (具感受性)	>R (具抗藥性)
<i>Candida albicans</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida tropicalis</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida parapsilosis</i> ¹	0.125	0.125
<i>Candida glabrata</i> ²	證據不足	
<i>Candida krusei</i> ³	證據不足	
其它念珠菌 ⁴	證據不足	

¹ MIC 值高於具感受性(S)之分界點的菌株極為罕見，或是尚未見於報告。對任何這類分離菌株的鑑識與抗菌劑感受性試驗都必須重複進行，而且只要結果確定，即應將此分離菌株送至參考實驗室。

² 在臨床研究中，感染 *C. glabrata* 之病人對 voriconazole 的治療反應要比感染 *C. albicans*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis* 的病人低 21%。不過，這種治療反應降低的現象和 MIC 升高並不相關。

³ 在臨床研究中，感染 *C. krusei* 之病人對 voriconazole 的治療反應和感染 *C. albicans*、*C. parapsilosis* 及 *C. tropicalis* 的病人大致相當。不

過，由於只有 9 個病例可進行 EUCAST 分析，因此目前尚無足夠的證據可據以設定 *C. krusei* 的臨床分界點。

⁴ EUCAST 尚未確立 voriconazole 的非菌種相關分界點。

臨床與實驗室標準協會(CLSI)分界點

CLSI 所建立的分界點標準

進行感受性試驗的方法

麴菌與其它絲狀黴菌：對麴菌與其它絲狀黴菌，目前尚未建立任何詮釋標準。

念珠菌：Voriconazole 對念珠菌之抗菌效力的詮釋標準僅適用於利用臨床與實驗室標準協會 (CLSI) 微量培養液稀釋參照法 M27 評估於 48 小時後讀取之最低抑菌濃度(MIC)，或利用紙錠擴散參照法 M44 評估 24 小時後之抑菌圈直徑所進行的試驗。

培養液稀釋法：利用定量分析法來測定抗黴菌劑的MIC。這些MIC可做為念珠菌之抗黴菌劑感受性的評估標準。應於48小時後採用標準化程序測定MIC。標準化程序係以微量稀釋法(培養液)為基礎，並採用標準化的接種菌濃度及標準化的voriconazole粉劑濃度。應依據下表中的標準來詮釋MIC值。

擴散法：必須檢測抑菌圈直徑的定性分析法也是一種具再現性的念珠菌之抗黴菌劑感受性的評估標準。此類標準化程序必須採用標準化的接種菌濃度。此程序係使用飽含1微克 voriconazole 的紙錠來檢測酵母菌對 voriconazole 的感受性。紙錠擴散法的詮釋標準亦如下表所示。

Voriconazole 的感受性詮釋標準

	培養液稀釋法(48 小時後) (MIC, 微克/毫升)			紙錠擴散法(24 小時後) (抑菌圈直徑, 毫米)		
	具感受性 (S)	具劑量依賴性感受性(S-DD)	具抗藥性 (R)	具感受性 (S)	具劑量依賴性感受性(S-DD)	具抗藥性(R)
Voriconazole	≤1.0	2.0	≥4.0	≥17	14-16	≤13

註1：表中所示為 voriconazole 對念珠菌的分界點(微克/毫升)。如果利用一種等級分類法來評估 MIC，而所獲得的結果落在兩個類別之間，則以下一個等級較高的類別來表示。因此，voriconazole MIC 為 1.5 微克/毫升的分離菌株就會被歸入 S-DD 類。

具感受性的類別，係指分離菌株可為所檢測之抗黴菌劑所抑制，在使用針對感染部位之建議劑量時通常可達到的濃度。具劑量依賴性感受性的類別係指該分離菌株所引起的感染在藥物經生理作用後會聚集的身體部位中或使用高劑量的藥物時或可獲得適當的治療。具抗藥性的類別係指分離菌株並不會為藥物在正常劑量療程下通常可達到的濃度所抑制，以及藥物對該

分離菌株的臨床療效尚未在治療研究中獲得確切的證實。

品質控制

標準感受性試驗程序必須使用品質控制菌株來控制試驗程序的技術層面。標準voriconazole粉劑與1微克紙錠應可達到下表中的數值範圍。

註：品質控制菌株乃是具有和抗藥性機制及其在黴菌中之遺傳表現有關之內在生物學特性的特殊菌株；微生物學控制所使用的特殊菌株並不具臨床意義。

用以確認感受性試驗結果的Voriconazole可接受品質控制範圍

品質控制菌株	培養液稀釋法 (MIC, 微克/毫升)		紙錠擴散法(24 小時後) (抑菌圈直徑, 毫米)
	@24 小時	@48 小時	
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	0.016-0.12	0.03-0.25	28-37
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0.06-0.5	0.12-1.0	16-25
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	*	*	31-42

* 此菌株/抗黴菌劑組合的品質控制範圍尚未確立，因為初步品質控制研究期間的實驗室間差異相當廣泛。

ATCC為美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection)的註冊商標。

臨床經驗

本節中，成功的結果被定義為完全或部分的反應。

麴菌 (Aspergillus) 感染—對於預後不佳之麴菌症病人的療效

Voriconazole 於體外殺黴菌活性試驗中，具有殺死 *Aspergillus* spp. 的活性。一項開放性、隨機分配、多中心的研究中，有 277 名免疫不全而罹患急性、侵入性麴菌症的病人接受 voriconazole 或傳統藥物 amphotericin B 治療十二週，以比較這二種藥物的療效和存活效益。Voriconazole 的給藥方式為最初 24 小時每 12 小時靜脈注射 6 毫克/公斤的起始劑量，再以每 12 小時 4 毫克/公斤的維持劑量治療至少 7 天。之後則可改用口服劑型治療，劑量為每 12 小時 200 毫克。靜脈注射(IV) voriconazole 的中位治療期為 10 天(範圍：2-85 天)。在 IV voriconazole 的治療之後，口服(PO) voriconazole 的中位治療期為 76 天(範圍：2-232 天)。

接受 voriconazole 治療的病人中有 53% 的整體反應令人滿意(完全或部分解除於基準點出現之相關症狀、症候、X 光片/支氣管鏡異常)，而接受 amphotericin B 治療者則為 31%。Voriconazole 的 84 天存活率在統計上明顯比 amphotericin B 好，以存活時間和因毒性而終止治療的時間而言，voriconazole 在臨床上和統計學上皆明顯較佳。

此項研究確認另一較早的前瞻性研究，對於具危險因子而預後不佳的病人，可以得到正面的結果，包括移植物抗宿主疾病等，特別是腦部感染(通常死亡率為 100%)。

研究包括骨髓移植、器官移植、血液惡性病、癌症和 AIDS 病人的腦部、靜脈竇、肺部和散佈性麴菌症。

嚴重侵入性念珠菌感染 – 在非嗜中性白血球減少之病人中的療效

一項開放性的比較研究曾針對 voriconazole 在念珠菌病之初級治療中的療效和先使用 amphotericin B 再使用 fluconazole 的療法進行比較。這項研究共收錄了 370 位已證實患有念珠菌病(血液培養呈陽性反應，並有發生感染的臨床病癥)但未出現嗜中性白血球減少現象的病人，其中有 248 位使用 voriconazole 治療。此病人群皆為重症病人，在基礎期時約有 50% 的受試者住在加護病房，並有 40% 使用人工呼吸器。兩個治療組的中位治療期皆為 15 天。於治療結束(EOT) 12 週後，兩個治療組中都有 41% 的病人產生成功的反應(感染的所有臨床病癥與症狀都消退/改善，念珠菌血液培養呈陰性反應，受感染之深部組織部位的念珠菌檢驗結果呈陰性反應)。

在這項分析中，未進行 EOT 12 週後評估的病人皆視為治療失敗。一項針對最適於病人評估之最後時間點(EOT、或 EOT 2、6 或 12 週後)的治療反應率進行比較的次級分析顯示，voriconazole 與先使用 amphotericin B 再使用 fluconazole 之療法的治療反應率分別為 65% 與 71%。

嚴重頑強念珠菌感染

研究包含 55 名罹患嚴重頑強全身性念珠菌感染，而先前的抗黴菌治療，特別是 fluconazole 治療無效的病人(包括念珠菌血症、散佈性或其他侵入性念珠菌病)。有 24 人得到成功的反應(15 例完全反應，9 例部分反應)。對於具有 fluconazole 抗藥性的非念珠菌，3/3 *C. krusei* (完全反應)，6/8 *C. glabrata* (5 例完全反應，1 例部分反應) 感染得到成功的結果。這個臨床療效資料得到有限的感受性資料支持。

其他嚴重的罕見黴菌病原

Voriconazole 被證實對下列罕見的黴菌病原有效：

足分枝菌 (*Scedosporium spp.*)—28 名罹患 *S. apiospermum* 感染的病人中有 16 人 (55%)，7 名罹患 *S. prolificans* 感染的病人中有 2 人 (29%) 對 voriconazole 治療產生成功的反應。此外，3 名罹患混合菌種感染的病人中有 1 人得到成功的反應。

鐮刀菌 (*Fusarium spp.*)—17 名病人中有 7 人 (41%) 用 voriconazole 治療成功；這 7 名病人中，3 人是眼睛感染，1 人是竇感染，3 人是散佈性感染。另外 4 名鐮刀菌症病人是多菌種感染，其中 2 人得到成功的後果。

大部分接受 voriconazole 治療上述罕見感染的病人不能忍受先前的抗黴菌治療或對其沒有反應。

侵入性黴菌感染的初級預防 – 在接受異體造血幹細胞移植(HSCT)且先前未發生確定或可能之侵入性黴菌感染(IFI)的病人中的預防效果

一項針對接受異體 HSCT 且先前未發生確定或可能之 IFI 的成人或青少年病人所進行的開放性、比較性多中心研究曾比較使用 voriconazole 與 itraconazole 進行初級預防性治療的效果。成功的定義為接受 HSCT 後能夠持續使用研究藥物進行預防性治療達 100 天(中斷治療不大於

14 天)，以及接受 HSCT 後存活 180 天且未發生確定或可能的 IFI。修正意圖治療(MITT)族群包括 465 位於清髓性(58%)或降低強度(42%)之調理治療後接受異體 HSCT 的病人。病人在接受 HSCT 後隨即開始使用研究藥物進行預防性治療：有 224 位接受 voriconazole 治療，有 241 位接受 itraconazole 治療。在 MITT 族群中，使用研究藥物進行預防性治療的中位持續時間分別為 voriconazole 組 96 天，itraconazole 組 68 天。

成功率及其他次要評估指標如下表所示：

試驗評估指標	Voriconazole N=224	Itraconazole N=241	比例差異和 95%信賴區間(CI)	P 值
第 180 天成功率*	109 (48.7%)	80 (33.2%)	16.4% (7.7%, 25.1%)**	0.0002**
第 100 天成功率	121 (54.0%)	96 (39.8%)	15.4% (6.6%, 24.2%)**	0.0006**
完成至少 100 天試驗藥物預防治療	120 (53.6%)	94 (39.0%)	14.6% (5.6%, 23.5%)	0.0015
第 180 天時存活	184 (82.1%)	197 (81.7%)	0.4% (-6.6%, 7.4%)	0.9107
180 天內發生確定或可能 IFI	3 (1.3%)	5 (2.1%)	-0.7% (-3.1%, 1.6%)	0.5390
100 天內發生確定或可能 IFI	2 (0.9%)	4 (1.7%)	-0.8% (-2.8%, 1.3%)	0.4589
使用試驗藥物期間發生確定或可能 IFI	0	3 (1.2%)	-1.2% (-2.6%, 0.2%)	0.0813

* 試驗的主要評估指標

** 調整隨機分配後之比例差異，95% CI 和 p 值

IFI 的次級預防 – 在接受異體 HSCT 且先前曾發生確定或可能之 IFI 的病人中的預防效果

一項針對接受異體 HSCT 且先前曾發生確定或可能之 IFI 的成人病人所進行的開放性、非比較性多中心研究曾評估使用 voriconazole 進行次級預防性治療的效果。主要的終點評估指標為接受 HSCT 後第一年期間發生確定或可能之 IFI 的病人比率。MITT 族群包括 40 位先前曾發生 IFI 的病人，其中有 31 位為發生麴菌症的病人，5 位為發生念珠菌病的病人，有 4 位為發生其他 IFI 的病人。在 MITT 族群中，使用研究藥物進行預防性治療的中位持續時間為 95.5 天。

在接受 HSCT 後的第一年期間，病人中有 7.5% (3/40) 發生確定或可能的 IFI，包括一個念珠菌血症病例、一個賽多孢子菌病(scedosporiosis)病例(兩者皆為先前之 IFI 復發的病例)、以及一個接合菌病(zygomycosis)病例。第 180 天時的存活率為 80.0% (32/40)，1 年後則為 70.0% (28/40)。

治療持續時間

靜脈注射和口服 voriconazole，讓病人照護和延長治療的可能性皆具有彈性。臨床試驗中，714 名病人接受 voriconazole 治療超過 12 週，155 名受試者接受 voriconazole 治療超過 6 個月。

兒童之臨床研究

53 名 2 到 <18 歲的兒童病人，曾在兩項前瞻性、開放標示、非比較性、多中心臨床試驗中接受 voriconazole 的治療。其中一項研究納入 31 名可能、已證實或很可能罹患侵入性麴菌症(IA) 的病人；其中 14 位病人已證實或很可能罹患 IA，並已納入 MITT 療效分析中。另一項研究則納入 22 名罹患侵入性念珠菌症含念珠菌血症(invasive candidiasis including candidaemia, ICC)，以及需要初級或救援療法的食道念珠菌症(esophageal candidiasis, EC)之病人；其中 17 人已納入 MITT 療效分析中。在 MITT 分析總共納入的 31 名病人中，14 人為 2 到 <12 歲(5 位病人罹患 IA，而有 9 人罹患 ICC 或 EC)，而 17 人為 12 到 <18 歲(9 人罹患 IA，而有 8 人罹患 ICC 和 EC)。整體反應的整體發生率，對於 IA 病人而言 6 週時為 64.3% (9/14)，對於 ICC 病人而言 EOT 時為 85.7% (6/7)，而對於 EC 病人而言 EOT 時為 70% (7/10)。在罹患 IA 的受試者中，治療成功率在 2 到 <12 歲病人中為 40% (2/5)，在 12 到 <18 歲病人中則為 77.8% (7/9)。

檢查 QT 間期之臨床試驗

一項安慰劑對照、隨機單一劑量交叉研究評估 ketoconazole 和三種 voriconazole 口服劑量對健康志願者 QT 間期的影響。和基礎值相比，以安慰劑調整的 QTc 平均最大增加量於給予 voriconazole 800、1200 和 1600 毫克之後分別是 5.1、4.8 和 8.2 毫秒，給予 ketoconazole 800 毫克之後是 7.0 毫秒，且沒有任何一組的受試者有 QTc 大於或等於 60 秒的增加量。沒有人經歷到間期超過臨床相關閾值 500 毫秒。

5.2 藥動學性質

一般藥動學性質

已在健康受試者、特定族群和病人中探討過 voriconazole 的藥動學性質。對於有罹患麴菌症危險的病人(主要是淋巴或造血組織惡性腫瘤病人)，給予 14 天口服 voriconazole 200 或 300 毫克，每日二次，其快速且持續吸收、蓄積和非線性藥動學的特性均證實與健康者一致。Voriconazole 非線性的藥動學肇因於代謝飽和。劑量增加時可觀察到暴露量的增加大於劑量比例。據估計，平均而言，口服劑量自 200 毫克每日二次增加到 300 毫克每日二次時，會使暴露量(AUC_T)增加約 2.5 倍。200 毫克(體重低於 40 公斤的病人則為 100 毫克)之口服維持劑量所達到的 voriconazole 暴露量和靜脈注射 3 毫克/公斤大致相當。300 毫克(體重低於 40 公斤的病人則為 150 毫克)之口服維持劑量所達到的 voriconazole 暴露量和靜脈注射 4 毫克/公斤大致相同(參見下表)。

Voriconazole 在接受不同劑量療程之成人中的藥動學參數

幾何平均數 (CV%) ^a	靜脈注射 6 毫克/公斤 (起始劑量)	靜脈注射 3 毫克/公斤 Q12h	靜脈注射 4 毫克/公斤 Q12h	口服 400 毫克 (起始劑量)	口服 200 毫克 Q12h	口服 300 毫克 Q12h
人數	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 各項參數的估算係依據 5 項藥物動力學研究的非分室分析結果。

AUC₁₂ = 12 小時投藥間隔的曲線下面積，C_{max} = 最高血漿濃度，C_{min} = 最低血漿濃度。

使用建議之靜脈注射或口服起始劑量時，血漿濃度在給藥後 24 小時之內達到接近穩定狀態(例如，在第 1 天每 12 小時靜脈注射 6 毫克/公斤，然後每 12 小時靜脈注射 3 毫克/公斤；在第 1 天每 12 小時口服 400 毫克，然後每 12 小時口服 200 毫克)。若沒有起始劑量，在每日二次多劑量下會造成累積，大多數病人的血漿 voriconazole 濃度會在第六天達到穩定狀態。

吸收

口服後，voriconazole 會被快速而幾乎完全地吸收，而於給藥後 1-2 小時達到藥物在血漿中的最高濃度(C_{max})。口服 voriconazole 的生體可用率估計為 96%。當投予 400 毫克/每日兩次的初始劑量及之後投與 200 毫克/每日二次之維持劑量後，200 毫克錠劑與 40 毫克/毫升(相當於 200 毫克)口服懸液劑具有生體相等性。如果 voriconazole 多劑量與高脂肪飲食共服，若服用的是錠劑，C_{max} 和 AUC_τ 會分別降低 34% 和 24%，而服用口服懸液劑則是降低分別 58% 及 37%

Voriconazole 的吸收不會被胃的 pH 值所影響。

分佈

Voriconazole 於穩定狀態的分佈體積估計為 4.6 升/公斤，顯示其可廣泛散佈於組織。血漿蛋白質結合率估計為 58%。

有 8 名參與憐憫性使用計畫(Compassionate programme)的病人被抽取腦脊髓液(CSF)檢測，所有病人的 CSF 皆可偵測到 voriconazole。

代謝

體外研究顯示 voriconazole 會被肝臟細胞色素 P450 同功酵素—CYP2C19、CYP2C9 以及 CYP3A4 所代謝。

Voriconazole 藥動學在不同個體間具有高度變異性。

體內試驗顯示 CYP2C19 在 voriconazole 的代謝中扮演重要的角色。此酵素表現出基因的多形性。例如，15%-20%的亞洲人口預期代謝能力較差，3%-5%的白種人和黑人預期代謝能力較差。針對白種人和日本人健康受試者所做的研究顯示，平均而言，代謝能力較差者的 voriconazole 暴露量(AUC_τ)比同型合子的(homozygous)代謝能力較強者高 4 倍。異型合子代謝能力較強者的 voriconazole 暴露量(AUC_τ)平均高於其同型合子的代謝能力較強者約 2 倍。

Voriconazole 的主要代謝產物是 N-oxide，佔血漿中放射線同位素標示代謝物的 72%。此代謝物具極小的抗黴菌活性，因此與 voriconazole 的整體療效無關。

排泄

Voriconazole 經肝臟代謝排除，尿中所排出之原型藥小於劑量的 2%。

給予放射線同位素標示之 voriconazole 後，經多次靜脈注射後，於尿中約可發現 80%的放射

活性；而多次口服劑量後，於尿中約可發現 83% 的放射活性。大多數(>94%) 總放射線同位素活性會於口服和靜脈注射後的 96 小時內排出。

Voriconazole 的末期半衰期視劑量而定，200 毫克(口服)時，約為 6 小時。因為非線性藥動學，所以末期半衰期對於預測 voriconazole 的蓄積或排除沒有用處。

特殊病人族群的藥動學

性別

在一項口服多劑量研究中，健康年輕女性的 C_{max} 和 AUC_{τ} 分別比健康年輕男性(18-45 歲)高出 83% 和 113%。同一研究中，健康老年男性和健康老年女性(≥ 65 歲)之間的 C_{max} 和 AUC_{τ} 未觀察到顯著差異。在一相似研究中，以口服懸液劑給藥後，健康年輕女生的平均 AUC 高於健康年輕男性 45%，而性別間的平均 C_{max} 相當。對於接受錠劑和口服懸液劑之 voriconazole 穩定狀態波谷濃度 (C_{min})，女性分別高出男性 100% 和 91%。

臨床計畫中，未因性別而作劑量上的調整。男性與女性有相似的安全性和血漿濃度，因此沒有必要因性別而作劑量上的調整。

老年人

在一項口服多劑量研究中，健康老年男性(≥ 65 歲)比健康年輕男性(18-45 歲)的 C_{max} 和 AUC_{τ} 分別高出 61% 和 86%。健康老年女性(≥ 65 歲)和健康年輕女性(18-45 歲)的 C_{max} 和 AUC_{τ} 沒有顯著差異。

在治療研究中，未因年齡而作劑量上的調整。血漿濃度和年齡之間有相關性，年輕人與老年人有相似的安全性，因此沒有必要因年紀而作劑量上的調整。

小兒族群

兒童與青少年病人之建議劑量的依據為一項針對 112 位 2 至 <12 歲之免疫功能不全兒童病人及 26 位 12 至 <17 歲之免疫功能不全青少年病人的整合數據所進行之族群藥物動力學分析的結果。有 3 項小兒藥物動力學研究曾針對每日兩次 3、4、6、7 及 8 毫克/公斤的多重靜脈注射劑量與每日兩次 4 毫克/公斤、6 毫克/公斤及 200 毫克的多重口服劑量(使用口服懸液用粉劑)進行評估。有一項青少年藥物動力學研究曾評估過於第 1 天投予每日兩次靜脈注射 6 毫克/公斤之起始劑量後，再以每日兩次靜脈注射 4 毫克/公斤及每日兩次口服 300 毫克錠劑投予的結果。在兒童病人中所觀察到的受試者間變異要大於成人。

針對兒童與成人之族群藥物動力學數據進行比較的結果顯示，對兒童靜脈注射投予 9 毫克/公斤之起始劑量後的預估總暴露量(AUC_{tt})和對成人靜脈注射投予 6 毫克/公斤之起始劑量後的預估總暴露量相當。對兒童每日兩次靜脈注射投予 4 及 8 毫克/公斤之維持劑量後的預估總暴露量(AUC_{tt})分別和對成人每日兩次靜脈注射投予 3 及 4 毫克/公斤之維持劑量後的預估總暴露量相當。對兒童每日兩次口服投予 9 毫克/公斤(最高 350 毫克)之維持劑量後的預估總暴露量和對成人每日兩次口服投予 200 毫克後的預估總暴露量相當。8 毫克/公斤之靜脈注射劑量所達到的 voriconazole 暴露量要比 9 毫克/公斤的口服劑量高 2 倍左右。

相對於成人，兒童病人的靜脈注射維持劑量較高，這是因為兒童病人的肝臟質量對身體質量的比率較大，因此其排除效能也較高的緣故。

不過，在有吸收不良問題和體重極低(就其年齡而言)的兒童病人中，口服生體可用率可能會受到限制。在這種情況下，建議採用靜脈注射的方式投予 voriconazole。

在大多數的青少年病人中，voriconazole 的暴露量都和接受相同劑量療程的成人相當。不過，在某些年齡較小且體重較輕的青少年病人中，voriconazole 的暴露量有較成人低的現象。這可能是因為這些病人中的 voriconazole 代謝情形比較類似兒童而非成人的緣故。根據族群藥物動力學分析的結果，12 至 14 歲且體重低於 50 公斤的青少年應使用兒童劑量(參見 4.2 節)。

腎功能不全

一項口服單一劑量(200 毫克)研究中，受試者包括腎功能正常者、有輕度(肌酸酐清除率 [creatinine clearance] 41-60 毫升/分鐘)至重度(肌酸酐清除率 <20 毫升/分鐘)腎功能不全者，voriconazole 藥動學受到腎臟損傷的影響並不明顯。不同程度腎功能不全者的 voriconazole 血漿蛋白質結合率相似。參見 4.2 節和 4.4 節中對劑量和監測所作的建議。

注射劑的賦形劑(SBECD)在中度及重度腎功能不全者(血清的肌酸酐濃度 ≥ 220 mmol/L (2.5 mg/dL) 會產生蓄積現象，參見 4.2 節和 4.4 節對劑量和監測所作的建議。

肝功能不全

口服單一劑量 200 毫克之後，輕度至中度肝功能不全(Child-Pugh 分類 A 級和 B 級)病人與肝功能正常者相比，AUC_τ 高出 233%。Voriconazole 的蛋白質結合率不受肝功能不良的影響。在一口服多劑量研究中，給予中度肝功能不全(Child-Pugh 分類 B 級)病人 100 毫克每日二次的維持劑量，和給予肝功能正常者 200 毫克每日二次的劑量，其 AUC_τ 相似。沒有重度肝功能不全(Child-Pugh 分類 C 級)的藥動學資料。

劑量相關資料請參見 4.2 節。

5.3 臨床前的安全性資料

Voriconazole 的重複劑量毒性研究顯示，肝臟是目標器官。出現肝毒性的血漿暴露量與人類接受治療劑量所達到的血漿暴露量相似，和其他抗黴菌藥物一樣。大鼠、小鼠和狗使用 voriconazole 也會誘發極微的腎臟變化。傳統的安全性藥理、基因毒性或致癌可能性研究，均未顯示對人類具有毒性。

在生殖研究中，voriconazole 在全身暴露量等於人類接受治療劑量所達到的暴露量時，會導致大鼠畸形以及兔子畸胎。研究 voriconazole 對於大鼠出生前後發育的影響，發現 voriconazole 在暴露量低於人類接受治療劑量所達到的暴露量時，會使懷孕期和產程延長，進而造成難產、母體死亡，並降低幼鼠存活率。對於分娩的影響，可能是經由針對特定物種的機制所傳達，使雌二醇(estradiol)降低，而這些作用與其他azole類抗黴菌藥物一致。在給藥劑量 50 毫克/

公斤，或 1.6 倍的每日最大建議劑量下，Voriconazole 對大鼠的懷孕率造成減少影響。這結果只在初步試驗有統計學的意義，而不是一個大型生育力試驗中。

關於靜脈注射輔藥 SBECD 的臨床前資料顯示，其在重複劑量毒性研究中的主要作用為泌尿道上皮細胞出現空泡，以及肝臟和肺臟巨噬細胞的活化。

6. 藥劑學性質

6.1 賦形劑

膜衣錠：

核心藥錠

單水乳糖 (Lactose Monohydrate)

預膠化澱粉 (Pregelatinised Starch)

Croscarmellose Sodium

Povidone

硬脂酸鎂 (Magnesium Stearate)

膜衣

Hypromellose

二氧化鈦 (Titanium Dioxide, E171)

單水乳糖 (Lactose Monohydrate)

Glycerol Triacetate

輸注溶液用凍晶粉末：

Sulphobutylether Beta Cyclodextrin Sodium

注射用水

6.2 不相容性

膜衣錠：

無

輸注溶液用凍晶粉末：

血液製劑與濃縮電解質

Voriconazole 不可與任何血液製劑或任何短期濃縮電解質輸液同時輸注，即使是讓兩種輸液透過不同的靜脈導管(或插管)輸注也不建議。在開始使用 voriconazole 治療之前，應先矯正電解質障礙的問題，如低血鉀、低血鎂及低血鈣(參見 4.2 與 4.4 節)。

含(非濃縮)電解質的靜脈輸注溶液

Voriconazole 可與其它含(非濃縮)電解質的靜脈輸注溶液同時輸注，但必須透過不同的導管輸注。

全靜脈營養輸液(TPN)

Voriconazole 可與全靜脈營養輸液同時輸注，但必須透過不同的導管輸注。如果是透過多管腔導管輸注，則 TPN 與 voriconazole 必須使用不同的輸注入口。

不可使用4.2%的碳酸氫鈉輸液稀釋voriconazole。目前並不確知本品與其它濃縮液的相容性。

除了 6.6 節所提及的藥物之外，本品不可與其它藥物混合使用。

血液製劑不可與 voriconazole 同時輸注。

6.3 儲存時間

膜衣錠：

請參閱外盒標示。

輸注溶液用凍晶粉末：

請參閱外盒標示。

配製後的濃縮液：冷藏於 2°C-8°C(36°F-46°F)下為 24 小時。

6.4 儲存特別注意事項

膜衣錠：

儲存於 30°C 以下。

輸注溶液用凍晶粉末：

未調配的藥瓶應儲存在 25°C 以下。

配製後的濃縮液：可儲存於 2°C-8°C 下最多 24 小時(置於冰箱)。

6.5 包裝性質和包裝量

膜衣錠：

2-1000 錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

輸注溶液用凍晶粉末：

Voriconazole 是單一盒裝的無菌凍晶粉末，置於 30 毫升透明的第 I 型玻璃瓶內，附有橡膠瓶塞、鋁蓋和塑膠密封。

6.6 使用和處理指示

膜衣錠：

無。

輸注溶液用凍晶粉末：Voriconazole 包裝為單一劑量的小玻璃瓶裝。配製時加入 19 毫升注射用水，可配製成 20 毫升的透明溶液，濃度為 10 mg/mL。若真空未能將稀釋液汲入藥瓶內，即應丟棄藥瓶不可再用。給藥時，可將適量的配製溶液(詳見下表)加入適當的相容注射液中，最後可得濃度 0.5-5 mg/mL 的 voriconazole 溶液。

配製注射液時所需的 VFEND 10 mg/mL 濃縮液體積

體重 (公斤)	VFEND 濃縮液(10 mg/mL)所需用量：				
	3 mg/kg 劑量 (藥瓶數)	4 mg/kg 劑量 (藥瓶數)	6 mg/kg 劑量 (藥瓶數)	8 mg/kg 劑量 (藥瓶數)	9 mg/kg 劑量 (藥瓶數)
10	-	4.0 毫升(1)	-	8.0 毫升(1)	9.0 毫升(1)
15	-	6.0 毫升(1)	-	12.0 毫升(1)	13.5 毫升(1)
20	-	8.0 毫升(1)	-	16.0 毫升(1)	18.0 毫升(1)
25	-	10.0 毫升(1)	-	20.0 毫升(1)	22.5 毫升(2)
30	9.0 毫升(1)	12 毫升(1)	18 毫升(1)	24.0 毫升(2)	27.0 毫升(2)
35	10.5 毫升(1)	14 毫升(1)	21 毫升(2)	28.0 毫升(2)	31.5 毫升(2)
40	12.0 毫升(1)	16 毫升(1)	24 毫升(2)	32.0 毫升(2)	36.0 毫升(2)
45	13.5 毫升(1)	18 毫升(1)	27 毫升(2)	36.0 毫升(2)	40.5 毫升(3)
50	15.0 毫升(1)	20 毫升(1)	30 毫升(2)	40.0 毫升(2)	45.0 毫升(3)
55	16.5 毫升(1)	22 毫升(2)	33 毫升(2)	44.0 毫升(3)	49.5 毫升(3)
60	18.0 毫升(1)	24 毫升(2)	36 毫升(2)	48.0 毫升(3)	54.0 毫升(3)
65	19.5 毫升(1)	26 毫升(2)	39 毫升(2)	52.0 毫升(3)	58.5 毫升(3)
70	21.0 毫升(2)	28 毫升(2)	42 毫升(3)	-	-
75	22.5 毫升(2)	30 毫升(2)	45 毫升(3)	-	-
80	24.0 毫升(2)	32 毫升(2)	48 毫升(3)	-	-
85	25.5 毫升(2)	34 毫升(2)	51 毫升(3)	-	-
90	27.0 毫升(2)	36 毫升(2)	54 毫升(3)	-	-
95	28.5 毫升(2)	38 毫升(2)	57 毫升(3)	-	-
100	30.0 毫升(2)	40 毫升(2)	60 毫升(3)	-	-

Voriconazole 是單一劑量，未加保存劑的無菌凍晶粉末。因此以微生物學的觀點來看，必須立即使用。若不立即使用，使用前的保存時間和狀況是使用者的責任，除非配製步驟在確實無菌的情況下進行，否則 2°C-8°C 之下不應超過 24 小時。

泡製溶液可以用下列溶液稀釋：

0.9% Sodium Chloride 靜脈注射液

Compound Sodium Lactate 靜脈注射液

5% Glucose and Compound Sodium Lactate 靜脈注射液

5% Glucose and 0.45% Sodium Chloride 靜脈注射液

5% Glucose 靜脈注射液

5% Glucose in 20 mEq Potassium Chloride 靜脈注射液

0.45% Sodium Chloride 靜脈注射液

5% Glucose and 0.9% Sodium Chloride 靜脈注射液

Voriconazole 與其他未列於此或 6.2 節的稀釋液是否相容仍屬未知。

版本: CDS 20200316-3

徽飛膜衣錠 50/200 毫克

製造廠：Pfizer Italia S.r.l.

廠址：Località Marino del Tronto, 63100, Ascoli Piceno, Italy

徽飛凍晶注射液 200 毫克

製造廠：Pharmacia & Upjohn Company LLC

地址：7000 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001, USA

包裝廠：Fareva Amboise

地址：Zone Industrielle, 29 Route des Industries, 37530 Poce-Sur-Cisse, France

藥商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地址：台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓