https://trungtamthuoc.com/

M.S.D.N: 3400324879 - C.T.C.P
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VÀ VẬT TƯ Y TẾ BÌNH THUẬN
TRẦN HƯNG ĐẠO - P. THIẾT - T. BÌNH THUẬN

Rx "Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc"

WINPO 40

(Posaconazol 40 mg/ml)

"Lắc kỹ trước khi dùng"

"Để xa tầm tay trẻ em"

"Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng"

Thành phần công thức thuốc: Mỗi 1 ml hỗn dịch uống có chứa:

- *Thành phần dược chất:*

Posaconazol .....40 mg

- *Thành phần tá dược:* polysorbat 80, simeticon, natri benzoat, natri citrat dihydat, acid citric monohydrat, glycerol, gôm xanthan, liquid glucose, titan dioxid, hương dâu và nước tinh khiết.

Dạng bào chế: Hỗn dịch uống màu trắng đục.

Chỉ định

WINPO 40 được chỉ định để sử dụng trong điều trị các bệnh nhiễm nấm sau ở người lớn:

- Nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở những bệnh nhân kháng trị với amphotericin B hoặc itraconazol hoặc không dung nạp các thuốc này;
- Nhiễm nấm *Fusarium* ở những bệnh nhân kháng trị với amphotericin B không dung nạp amphotericin B;
- Bệnh *Chromoblastomycosis* và *Mycetoma* ở những bệnh nhân kháng trị với itraconazol hoặc không dung nạp itraconazol;
- Bệnh nấm *Coccidioidomycosis* ở những bệnh nhân kháng trị với amphotericin B, itraconazol hoặc fluconazol hoặc không dung nạp các thuốc này;
- Nhiễm nấm *Candida* hầu họng: điều trị đầu tay ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng hoặc bị suy giảm miễn dịch, dự kiến đáp ứng kém với thuốc điều trị tại chỗ.

Kháng trị được định nghĩa là khi tình trạng nhiễm nấm vẫn tiến triển hoặc không cải thiện sau tối thiểu 7 ngày điều trị với liệu pháp kháng nấm có hiệu quả.

Hỗn dịch uống WINPO 40 cũng được chỉ định để dự phòng nhiễm nấm xâm lấn ở những bệnh nhân sau:

- Bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu myeloid cấp tính (AML) hoặc hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS) đang điều trị thuyên giảm bằng hóa trị dự kiến sẽ dẫn đến giảm bạch cầu kéo dài và có nguy cơ cao bị nhiễm nấm xâm lấn;
- Bệnh nhân nhận ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT) đang trải qua liệu pháp ức chế miễn dịch liều cao để điều trị bệnh ghép chống chủ và có nguy cơ cao bị nhiễm nấm xâm lấn.

Cách dùng, liều dùng

Liều dùng:

Điều trị nên được bắt đầu bởi một bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị nhiễm nấm hoặc trong việc chăm sóc hỗ trợ ở những bệnh nhân có nguy cơ cao được chỉ định posaconazol để điều trị dự phòng.

Liều dùng

Liều khuyến cáo được thể hiện trong Bảng 1.

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 1. Liều khuyến cáo theo chỉ định

Chỉ định	**Liều dùng và thời gian điều trị**
Nhiễm nấm xâm lấn kháng trị (IFI)/ không dung nạp với các thuốc đầu tay	200 mg (5 mL) x 4 lần/ngày. Ngoài ra, bệnh nhân có thể dung nạp thức ăn hoặc chế phẩm bổ sung dinh dưỡng có thể dùng 400 mg (10 mL) hai lần một ngày trong hoặc ngay sau bữa ăn hoặc chế phẩm bổ sung dinh dưỡng. Thời gian điều trị nên dựa trên mức độ nghiêm trọng của bệnh, phục hồi sau ức chế miễn dịch và đáp ứng lâm sàng.
Nhiễm nấm *Candida* hầu họng	Liều nạp 200 mg (5 mL) x 1 lần/ngày vào ngày đầu tiên, sau đó 100 mg (2,5 mL) 1 lần/ngày trong 13 ngày. Ở những bệnh nhân không dung nạp thức ăn, nên dùng thuốc trong hoặc ngay sau bữa ăn, hoặc chế phẩm bổ sung dinh dưỡng để tăng hấp thu qua đường uống và đảm bảo phơi nhiễm đầy đủ.
Dự phòng nhiễm nấm xâm lấn	200 mg (5 mL) x 3 lần/ngày Ở những bệnh nhân không dung nạp thức ăn, nên dùng thuốc trong hoặc ngay sau bữa ăn, hoặc chế phẩm bổ sung dinh dưỡng để tăng hấp thu qua đường uống và đảm bảo phơi nhiễm đầy đủ. Thời gian điều trị dựa trên sự phục hồi từ giảm bạch cầu hoặc ức chế miễn dịch. Đối với những bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu myeloid cấp tính hoặc hội chứng rối loạn sinh tủy, điều trị dự phòng bằng WINPO 40 nên bắt đầu vài ngày trước khi bạch cầu trung tính bắt đầu giảm và tiếp tục trong 7 ngày sau khi số lượng bạch cầu trung tính tăng trên 500 tế bào/mm^3 .

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Suy thận được cho là không ảnh hưởng đến dược động học của posaconazol và không cần điều chỉnh liều.

Suy gan

Dữ liệu hạn chế về ảnh hưởng của suy gan (bao gồm bệnh gan mạn tính Child-Pugh C) đến dược động học của posaconazol cho thấy sự gia tăng nồng độ thuốc trong huyết tương so với các đối tượng có chức năng gan bình thường, nhưng không cho thấy điều chỉnh liều là cần thiết (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng thuốc và phần Dược động học). Thận trọng khi dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan do nguy cơ đạt nồng độ thuốc cao hơn trong máu.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của posaconazol ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Các dữ liệu hiện có được trình bày ở phần dược động học và dược lực học, tuy nhiên chưa có khuyến cáo nào về liều dùng được đưa ra.

Cách dùng: dùng đường uống, lắc kỹ trước khi sử dụng.

Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với bất cứ thành phần nào của thuốc.

Phối hợp với alkaloid nấm cựa gà (ergot alkaloid).

https://trungtamthuoc.com/

Phối hợp với các cơ chất của CYP3A4 như: terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin hoặc quinidin do nguy cơ tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này, dẫn đến kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh.
Phối hợp với các thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase như: simvastatin, lovastatin và atorvastatin.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Quá mẫn

Không có thông tin về mẫn cảm chéo giữa posaconazol và các thuốc chống nấm azol khác. Cần thận trọng khi kê đơn WINPO 40 cho bệnh nhân quá mẫn với các azol khác.

Độc tính trên gan

Phản ứng gan (ví dụ tăng nhẹ đến trung bình ALT, AST, phosphatase kiềm, bilirubin toàn phần và/hoặc viêm gan lâm sàng) đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng posaconazol. Các xét nghiệm chức năng gan nói chung có thể phục hồi khi ngừng điều trị và trong một số trường hợp, các xét nghiệm này được bình thường hóa mà không cần gián đoạn điều trị. Hiếm khi, các phản ứng gan nghiêm trọng hơn gây tử vong đã được báo cáo.

Nên thận trọng khi sử dụng posaconazol ở bệnh nhân suy gan do kinh nghiệm lâm sàng hạn chế và nguy cơ nồng độ posaconazol trong huyết tương cao hơn.

Theo dõi chức năng gan

Các xét nghiệm chức năng gan nên được đánh giá khi bắt đầu và trong quá trình điều trị posaconazol.

Bệnh nhân có các xét nghiệm chức năng gan bất thường trong quá trình điều trị bằng posaconazol phải được theo dõi thường xuyên các dấu hiệu tổn thương gan nặng hơn. Quản lý bệnh nhân nên bao gồm các xét nghiệm cận lâm sàng để đánh giá chức năng gan (đặc biệt là xét nghiệm chức năng gan và bilirubin). Cân nhắc ngừng sử dụng posaconazol nếu các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng phù hợp với sự phát triển của bệnh gan.

Kéo dài khoảng QT

Một số azol có liên quan đến việc kéo dài khoảng QT. Posaconazol không được dùng cùng các thuốc là cơ chất của CYP3A4 và được biết là gây kéo dài khoảng QT. Thận trọng khi dùng posaconazol cho bệnh nhân có tình trạng rối loạn nhịp tim như:

- Kéo dài khoảng QT bẩm sinh hoặc mắc phải
- Bệnh cơ tim, đặc biệt là khi có suy tim
- Nhịp tim chậm xoang
- Rối loạn nhịp tim có biểu hiện triệu chứng
- Sử dụng đồng thời với các thuốc được biết là gây kéo dài khoảng QTc (trừ các thuốc được đề cập trong phần Chống chỉ định).

Rối loạn điện giải, đặc biệt là những rối loạn liên quan đến nồng độ kali, magnesi hoặc calci, cần được theo dõi và điều chỉnh khi cần thiết trước và trong khi điều trị bằng posaconazol.

Tương tác thuốc

https://trungtamthuoc.com/

Posaconazol là một chất ức chế CYP3A4 và chỉ nên được sử dụng trong một số trường hợp cụ thể trong quá trình điều trị với các thuốc khác được chuyển hóa qua CYP3A4.

Midazolam và các thuốc nhóm benzodiazepin khác

Do nguy cơ an thần kéo dài và có thể ức chế hô hấp, việc phối hợp đồng thời posaconazol với bất kỳ thuốc benzodiazepin nào được chuyển hóa qua CYP3A4 (ví dụ midazolam, triazolam, alprazolam) chỉ nên được cân nhắc khi thực sự cần thiết. Xem xét điều chỉnh liều của các thuốc benzodiazepin được chuyển hóa qua CYP3A4.

Độc tính của Vincristin

Sử dụng đồng thời các thuốc chống nấm azol, bao gồm posaconazol, với vincristin có liên quan đến độc tính thần kinh và các phản ứng bất lợi nghiêm trọng khác, bao gồm co giật, bệnh thần kinh ngoại biên, hội chứng tiết hormon kháng bài niệu không phù hợp và tắc ruột do liệt ruột. Chỉ sử dụng các thuốc chống nấm azol, bao gồm posaconazol, cho bệnh nhân đang dùng vinca alkaloid, kể cả vincristin, khi không có lựa chọn điều trị kháng nấm thay thế.

Kháng sinh rifamycin (rifampicin, rifabutin), một số thuốc chống co giật (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, primidon), efavirenz và cimetidin

Nồng độ posaconazol có thể giảm đáng kể khi phối hợp với các thuốc này; do đó, nên tránh sử dụng đồng thời với posaconazol trừ khi lợi ích cho bệnh nhân cao hơn nguy cơ.

Rối loạn chức năng đường tiêu hóa

Có dữ liệu dược động học nhưng còn hạn chế ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng tiêu hóa nghiêm trọng (như tiêu chảy nặng). Bệnh nhân bị tiêu chảy nặng hoặc nôn cần được theo dõi chặt chẽ dấu hiệu nhiễm nấm bộc phát.

Tá dược

Thuốc có chứa tá dược glucose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp làm kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Không đủ dữ liệu về việc sử dụng posaconazol cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính với sinh sản. Nguy cơ tiềm tàng ở người hiện chưa rõ.

Phụ nữ trong độ tuổi có thai cần dùng thuốc tránh thai trong thời gian điều trị bằng posaconazol.

Không dùng posaconazol ở phụ nữ có thai trừ khi lợi ích cho mẹ vượt trội nguy cơ đối với thai nhi.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Posaconazol được bài tiết vào sữa mẹ ở chuột. Chưa có nghiên cứu về việc bài tiết posaconazol vào sữa mẹ ở người. Cần ngừng cho con bú khi bắt đầu điều trị bằng posaconazol.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Do các phản ứng bất lợi như hoa mắt, chóng mặt, buồn ngủ đã được báo cáo khi sử dụng posaconazol, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến posaconazol

https://trungtamthuoc.com/

Posaconazol được chuyển hóa thông qua UDP glucuronid hóa (enzym chuyển hóa giai đoạn 2) và là một cơ chất của P-glycoprotein (P-gp) *in vitro*. Do đó, các chất ức chế (ví dụ verapamil, ciclosporin, quinidin, clarithromycin, erythromycin,...) hoặc các chất cảm ứng (ví dụ rifampicin, rifabutin, một số thuốc chống co giật,...) các con đường thải trừ này có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ posaconazol trong huyết tương.

Rifabutin

Rifabutin (300 mg x 1 lần/ngày) làm giảm C_{max} (nồng độ tối đa trong huyết tương) và AUC (diện tích dưới đường cong) của posaconazol xuống còn 57% và 51%, tương ứng. Nên tránh sử dụng đồng thời posaconazol và rifabutin và các thuốc gây cảm ứng tương tự (ví dụ rifampicin) trừ khi lợi ích cho bệnh nhân cao hơn nguy cơ. Xem thêm bên dưới về ảnh hưởng của posaconazol đến nồng độ rifabutin trong huyết tương.

Efavirenz

Efavirenz (400 mg x 1 lần/ngày) làm giảm C_{max} và AUC của posaconazol lần lượt 45% và 50%. Nên tránh sử dụng đồng thời posaconazol và efavirenz trừ khi lợi ích cho bệnh nhân cao hơn nguy cơ.

Fosamprenavir

Kết hợp fosamprenavir với posaconazol có thể là giảm nồng độ posaconazol trong huyết tương. Nếu cần sử dụng đồng thời, cần theo dõi chặt chẽ các trường hợp nhiễm nấm bộc phát. Dùng fosamprenavir liều lặp lại (700 mg x 2 lần/ngày x 10 ngày) làm giảm C_{max} và AUC của hỗn dịch uống posaconazol (200 mg x 1 lần/ngày vào ngày đầu, 200 mg x 2 lần/ngày vào ngày thứ 2, sau đó 400 mg x 2 lần/ngày x 8 ngày) lần lượt là 21% và 23%. Ảnh hưởng của posaconazol đến nồng độ fosamprenavir khi fosamprenavir được dùng với ritonavir vẫn chưa được biết.

Phenytoin

Phenytoin (200 mg x 1 lần/ngày) làm giảm C_{max} và AUC của posaconazol lần lượt là 41% và 50%. Nên tránh sử dụng đồng thời posaconazol với phenytoin và các thuốc gây cảm ứng tương tự (ví dụ carbamazepin, phenobarbital, primidon) trừ khi lợi ích cho bệnh nhân cao hơn nguy cơ.

Thuốc đối kháng thụ thể H_2 và thuốc ức chế bơm proton

Nồng độ Posaconazol trong huyết tương (C_{max} và AUC) đã giảm 39% khi sử dụng posaconazol với cimetidin (400 mg x 2 lần/ngày) do giảm hấp thu có thể là kết quả thứ phát của việc giảm tiết acid dạ dày. Nên tránh dùng đồng thời posaconazol với thuốc đối kháng thụ thể H_2 nếu có thể.

Tương tự, sử dụng 400 mg posaconazol với esomeprazol (40 mg mỗi ngày) làm giảm C_{max} và AUC trung bình lần lượt là 46% và 32% so với dùng 400 mg posaconazol đơn độc. Nên tránh dùng đồng thời posaconazol với thuốc ức chế bơm proton nếu có thể.

Thức ăn

Hấp thu posaconazol tăng đáng kể bởi thức ăn.

<u>Ảnh hưởng của posaconazol đến các thuốc khác</u>

https://trungtamthuoc.com/

Posaconazol là chất ức chế mạnh CYP3A4. Việc sử dụng đồng thời posaconazol với các thuốc là cơ chất của CYP3A4 có thể làm tăng đáng kể phơi nhiễm với thuốc dùng đồng thời như được thể hiện qua các tác động trên tacrolimus, sirolimus, atazanavir và midazolam dưới đây. Cần thận trọng khi phối hợp posaconazol với các thuốc là cơ chất của CYP3A4 dùng đường tiêm truyền tĩnh mạch và có thể cần giảm liều các thuốc dùng đồng thời. Nếu sử dụng đồng thời posaconazol với các thuốc là cơ chất của CYP3A4 dùng đường uống và khi tăng nồng độ trong huyết tương có thể liên quan đến các phản ứng bất lợi không thể chấp nhận, cần theo dõi chặt chẽ nồng độ trong huyết tương của thuốc dùng đồng thời và/hoặc phản ứng bất lợi và có thể điều chỉnh liều khi cần thiết. Một số nghiên cứu tương tác đã được thực hiện trên tình nguyện viên khỏe mạnh trong đó có phơi nhiễm với posaconazol cao hơn so với bệnh nhân dùng cùng một liều. Ảnh hưởng của posaconazol đến các thuốc là cơ chất của CYP3A4 ở bệnh nhân có thể thấp hơn một chút so với ở người tình nguyện khỏe mạnh, và sẽ khác nhau giữa các bệnh nhân do phơi nhiễm posaconazol ở mỗi người là khác nhau. Ảnh hưởng của posaconazol đến nồng độ trong huyết tương của các thuốc là cơ chất của CYP3A4 cũng có thể thay đổi trong cùng một bệnh nhân, trừ khi posaconazol được dùng theo chế độ chuẩn hóa nghiêm ngặt với thức ăn, do thức ăn ảnh hưởng lớn đến phơi nhiễm posaconazol.

Terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin và quinidin (cơ chất của CYP3A4)

Chống chỉ định phối hợp posaconazol với terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid, halofantrin hoặc quinidin. Phối hợp có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này, dẫn đến kéo dài khoảng QT và xoắn đỉnh.

Các ergot alcaloid

Posaconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các ergot alkaloid (ergotamin và dihydroergotamin), có thể dẫn đến nhiễm độc ergot. Chống chỉ định phối hợp đồng thời posaconazol và ergot alkaloids.

Các chất ức chế enzym HMG-CoA reductase được chuyển hóa qua CYP3A4 (ví dụ simvastatin, lovastatin và atorvastatin)

Posaconazol có thể làm tăng đáng kể nồng độ các chất ức chế enzym HMG-CoA reductase trong huyết tương được chuyển hóa bởi CYP3A4. Nên ngừng điều trị bằng các thuốc ức chế enzym HMG-CoA reductase trong khi điều trị bằng posaconazol vì tăng nồng độ các chất này có liên quan đến tiêu cơ vân.

Các vinca ancaloid

Hầu hết các vinca alcaloid (ví dụ, vincristin và vinblastin) là cơ chất của CYP3A4. Sử dụng đồng thời các thuốc chống nấm azol, bao gồm posaconazol, với vincristin có liên quan đến các phản ứng bất lợi nghiêm trọng. Posaconazol có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các vinca alkaloid, từ đó có thể dẫn đến nhiễm độc thần kinh và các phản ứng phụ nghiêm trọng khác. Do đó, chỉ nên chỉ định dùng thuốc kháng nấm azol, bao gồm posaconazol, cho bệnh nhân đang dùng vinca alkaloid, kể cả vincristin, khi không có lựa chọn điều trị kháng nấm thay thế.

Rifabutin

Posaconazol làm tăng C_{max} và AUC của rifabutin lần lượt là 31% và 72%. Nên tránh sử dụng đồng thời posaconazol và rifabutin trừ khi lợi ích cho bệnh nhân cao hơn nguy cơ. Nếu dùng

https://trungtamthuoc.com/

đồng thời, nên theo dõi cẩn thận công thức máu toàn phần và các phản ứng bất lợi liên quan đến tăng nồng độ rifabutin (ví dụ viêm màng bồ đào).

Sirolimus

Dùng liều lặp lại hỗn dịch uống posaconazol (400 mg x 2 lần/ngày trong 16 ngày) làm tăng C_{max} và AUC của sirolimus (liều duy nhất 2 mg) trung bình lần lượt là 6,7 lần và 8,9 lần (trong khoảng 3,1 đến 17,5 lần) ở người khỏe mạnh. Ảnh hưởng của posaconazol đến sirolimus ở bệnh nhân chưa được biết, nhưng dự kiến sẽ thay đổi do phơi nhiễm posaconazol biến đổi giữa các bệnh nhân. Không nên dùng đồng thời posaconazol với sirolimus và nên tránh bất cứ khi nào có thể. Nếu việc điều trị đồng thời là không thể tránh khỏi, nên giảm liều sirolimus tại thời điểm bắt đầu điều trị bằng posaconazol và cần theo dõi thường xuyên nồng độ đáy của sirolimus trong máu. Nồng độ Sirolimus nên được đo khi bắt đầu, trong khi dùng đồng thời, và khi ngừng điều trị bằng posaconazol, và điều chỉnh liều sirolimus cho phù hợp. Cần lưu ý rằng mối quan hệ giữa nồng độ đáy của sirolimus và AUC thay đổi trong quá trình phối hợp với posaconazol. Do đó, nồng độ đáy của sirolimus giảm trong giới hạn điều trị thông thường có thể dẫn đến mức độ phơi nhiễm thuốc không đủ trị liệu. Do đó, mục tiêu là giữ nồng độ đáy nằm ở phần trên của giới hạn điều trị thông thường và cần chú ý cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng, kết quả xét nghiệm cận lâm sàng và sinh thiết mô.

Ciclosporin

Ở những bệnh nhân ghép tim với liều ciclosporin ổn định, hỗn dịch uống posaconazol 200 mg x 1 lần/ngày làm tăng nồng độ ciclosporin, do đó cần giảm liều ciclosporin. Các trường hợp tăng nồng độ ciclosporin dẫn đến các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, bao gồm nhiễm độc thận và một trường hợp tử vong trong bệnh não chất trắng, đã được báo cáo trong các nghiên cứu về hiệu quả của thuốc trên lâm sàng. Khi bắt đầu điều trị bằng posaconazol ở những bệnh nhân đã sử dụng ciclosporin, nên giảm liều ciclosporin (ví dụ như khoảng 3/4 liều hiện tại). Sau đó, cần theo dõi cẩn thận nồng độ ciclosporin trong máu trong khi dùng chung và sau khi ngừng điều trị bằng posaconazol, và điều chỉnh liều ciclosporin khi cần thiết.

Tacrolimus

Posaconazol tăng C_{max} và AUC của tacrolimus (liều duy nhất 0,05 mg/kg trọng lượng cơ thể) lần lượt là 121% và 358%. Các tương tác có ý nghĩa lâm sàng dẫn đến nhập viện và/hoặc ngừng điều trị bằng posaconazol đã được báo cáo trong các nghiên cứu hiệu quả trên lâm sàng. Khi bắt đầu điều trị bằng posaconazol ở những bệnh nhân đã dùng tacrolimus, nên giảm liều tacrolimus (ví dụ như khoảng 1/3 liều hiện tại). Sau đó, nồng độ tacrolimus trong máu nên được theo dõi cẩn thận trong khi dùng chung, và khi ngừng sử dụng posaconazol, và điều chỉnh liều tacrolimus khi cần thiết.

Thuốc ức chế HIV Protease

Vì các chất ức chế HIV protease là cơ chất của CYP3A4, dự kiến posaconazol sẽ làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc kháng retrovirus này. Sau khi dùng chung hỗn dịch uống posaconazol (400 mg x 1 lần/ngày) với atazanavir (300 mg x 1 lần/ngày) trong 7 ngày ở những người khỏe mạnh, C_{max} và AUC của atazanavir tăng trung bình lần lượt 2,6 lần và 3,7 lần (khoảng 1,2 đến 26 lần). Sau khi dùng chung hỗn dịch uống posaconazol (400 mg x 2 lần/ngày) với atazanavir và ritonavir (300/100 mg x 1 lần/ngày) trong 7 ngày ở người khỏe mạnh, C_{max} và AUC của atazanavir tăng trung bình lần lượt 1,5 lần và 2,5 lần (trong khoảng 0,9 đến 4,1 lần). Việc bổ sung posaconazol vào chế độ điều trị bằng atazanavir hoặc atazanavir +

https://trungtamthuoc.com/

ritonavir có liên quan đến sự gia tăng nồng độ bilirubin trong huyết tương. Việc theo dõi thường xuyên các phản ứng bất lợi và độc tính liên quan đến các thuốc kháng retrovirus là cơ chất của CYP3A4 được khuyến cáo trong quá trình phối hợp với posaconazol.

Midazolam và các thuốc benzodiazepin khác được chuyển hóa bởi CYP3A4

Trong một nghiên cứu trên người tình nguyện khỏe mạnh, hỗn dịch uống posaconazol (200 mg x 1 lần/ngày x 10 ngày) đã làm tăng mức phơi nhiễm (AUC) của midazolam tiêm tĩnh mạch (0,05 mg/kg) thêm 83%. Trong một nghiên cứu khác trên người tình nguyện khỏe mạnh, dùng liều lặp lại hỗn dịch uống posaconazol (200 mg x 2 lần/ngày x 7 ngày) làm tăng C_{max} và AUC của midazolam tiêm tĩnh mạch (liều duy nhất 0,4 mg) trung bình 1,3 lần và 4,6 lần (khoảng 1,7 đến 6,4 lần), tương ứng; hỗn dịch uống posaconazol 400 mg x 2 lần/ngày x 7 ngày làm tăng C_{max} và AUC của midazolam tiêm tĩnh mạch lần lượt là 1,6 và 6,2 (khoảng 1,6 đến 7,6 lần). Cả hai liều posaconazol đều làm tăng C_{max} và AUC của midazolam đường uống (liều duy nhất 2 mg) lần lượt là 2,2 và 4,5 lần. Ngoài ra, hỗn dịch uống posaconazol (200 mg hoặc 400 mg) kéo dài thời gian bán thải trung bình của midazolam từ khoảng 3-4 giờ đến 8-10 giờ trong thời gian dùng chung.

Do nguy cơ an thần kéo dài, nên cân nhắc điều chỉnh liều khi sử dụng posaconazol đồng thời với bất kỳ thuốc benzodiazepin nào được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ midazolam, triazolam, alprazolam).

Thuốc chẹn kênh calci được chuyển hóa qua CYP3A4 (ví dụ diltiazem, verapamil, nifedipin, nisoldipin)

Cần theo dõi thường xuyên các phản ứng bất lợi và độc tính liên quan đến thuốc chẹn kênh calci trong khi dùng chung với posaconazol. Điều chỉnh liều của thuốc chẹn kênh calci có thể được yêu cầu.

Digoxin

Sử dụng các azol khác có liên quan đến sự gia tăng nồng độ digoxin. Do đó, posaconazol có thể làm tăng nồng độ digoxin trong huyết tương và nồng độ digoxin cần được theo dõi khi bắt đầu hoặc ngừng điều trị bằng posaconazol.

Sulfonylure

Nồng độ glucose giảm ở một số tình nguyện viên khỏe mạnh khi glipizid được dùng chung với posaconazol. Theo dõi nồng độ glucose được khuyến cáo ở bệnh nhân tiểu đường.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Tính an toàn của hỗn dịch uống posaconazol đã được đánh giá ở > 2400 bệnh nhân và tình nguyện viên khỏe mạnh tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng và từ kinh nghiệm hậu mại. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng liên quan được báo cáo thường xuyên nhất bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, sốt và tăng bilirubin.

https://trungtamthuoc.com/

Tính an toàn của viên nén posaconazol đã được đánh giá ở 336 bệnh nhân và tình nguyện viên khỏe mạnh tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng. Hồ sơ an toàn của viên nén tương tự như hỗn dịch uống.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Trong các hệ cơ quan, các phản ứng bất lợi được liệt kê theo tần số gặp tương ứng các loại sau: rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (1/100 đến <1/10); ít gặp (1/1000 đến <1/100); hiếm gặp (≥ 1/10000 đến <1/1000); rất hiếm gặp (<1/10000); không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 2. Phản ứng bất lợi theo hệ cơ quan và tần suất được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng và/hoặc sử dụng hậu mại *

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Thường gặp	Giảm bạch cầu
Ít gặp	Giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, thiếu máu, tăng bạch cầu ái toan, bệnh hạch bạch huyết, nhồi máu lách
Hiếm gặp	Hội chứng tan huyết ure huyết, ban xuất huyết giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, rối loạn đông máu, xuất huyết
Rối loạn hệ miễn dịch	
Ít gặp	Phản ứng dị ứng
Hiếm gặp	Phản ứng quá mẫn
Rối loạn nội tiết	
Hiếm gặp	Suy thượng thận, giảm gonadotropin trong máu
Không biết	Hội chứng Liddles (giả cường aldosterol)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Mất cân bằng điện giải, chán ăn, giảm cảm giác thèm ăn, hạ kali máu, hạ magnesi máu
Ít gặp	Tăng đường huyết, hạ đường huyết
Rối loạn tâm thần	
Ít gặp	Giấc mơ bất thường, trạng thái lú lẫn, rối loạn giấc ngủ
Hiếm gặp	Rối loạn tâm thần, trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Dị cảm, chóng mặt, buồn ngủ, nhức đầu, khó tiêu
Ít gặp	Co giật, bệnh lý thần kinh, giảm cảm giác, run, chứng mất ngôn ngữ, mất ngủ
Hiếm gặp	Tai biến mạch máu não, bệnh não, bệnh thần kinh ngoại biên, ngất
Rối loạn thị giác	
Ít gặp	Nhìn mờ, chứng sợ ánh sáng, giảm thị lực
Hiếm gặp	Nhìn đôi, nhìn có điểm mờ đen (ám điểm)

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn thính giác và đường rối tai trong	
Hiếm gặp	Mất thính lực
Rối loạn tim	
Ít gặp	Hội chứng QT dài §, điện tâm đồ bất thường §, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, ngoại tâm thu thất, nhịp tim nhanh
Hiếm gặp	Xoắn đỉnh, đột tử, nhịp nhanh thất, ngừng tim-hô hấp, suy tim, nhồi máu cơ tim
Rối loạn mạch máu	
Thường gặp	Tăng huyết áp
Ít gặp	Hạ huyết áp, viêm mạch
Hiếm gặp	Thuyên tắc phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Ít gặp	Ho, chảy máu cam, nấc, nghẹt mũi, đau màng phổi, thở nhanh
Hiếm gặp	Tăng áp lực phổi, viêm phổi kẽ, viêm phổi
Rối loạn tiêu hóa	
Rất thường gặp	Buồn nôn
Thường gặp	Nôn, đau bụng, tiêu chảy, khó tiêu, khô miệng, đầy hơi, táo bón, khó chịu ở hậu môn trực tràng
Ít gặp	Viêm tụy, chướng bụng, viêm ruột, khó chịu vùng thượng vị, ợ hơi, trào ngược dạ dày thực quản, phù miệng
Hiếm gặp	Xuất huyết tiêu hóa, tắc ruột
Rối loạn gan mật	
Thường gặp	Xét nghiệm chức năng gan tăng (tăng ALT , AST, bilirubin, phosphatase kiềm, GGT)
Ít gặp	Tổn thương tế bào gan, viêm gan, vàng da, gan to, ứ mật, nhiễm độc gan, chức năng gan bất thường
Hiếm gặp	Suy gan, viêm gan ứ mật, gan lách to, đau gan, chứng suy tư thế vận động
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban, ngứa
Ít gặp	Loét miệng, rụng tóc, viêm da, ban đỏ, chấm xuất huyết
Hiếm gặp	Hội chứng Stevens Johnson, phát ban mụn nước
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp	Đau lưng, đau cổ, đau cơ xương khớp, đau ở tứ chi
Rối loạn thận và tiết niệu	

https://trungtamthuoc.com/

Ít gặp	Suy thận cấp, suy thận, tăng creatinin máu
Hiếm gặp	Nhiễm acid ống thận, viêm thận kẽ
Hệ sinh sản và rối loạn tuyến vú	
Ít gặp	Rối loạn kinh nguyệt
Hiếm gặp	Đau ngực
Rối loạn chung và bệnh lý tại vị trí dùng thuốc	
Thường gặp	Sốt, suy nhược, mệt mỏi
Ít gặp	Phù, đau, ớn lạnh, khó chịu, khó chịu ở ngực, không dung nạp thuốc, cảm giác bồn chồn, viêm niêm mạc
Hiếm gặp	Phù lưỡi, phù mặt
Xét nghiệm cận lâm sàng	
Ít gặp	Nồng độ thuốc thay đổi, giảm phospho máu, chụp X quang ngực bất thường

* Dựa trên các phản ứng bất lợi quan sát được với hỗn dịch uống, viên nén kháng dịch dạ dày và dung dịch đặc để pha dung dịch tiêm truyền.

§ Xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Rối loạn gan mật

Trong quá trình giám sát hậu mại của hỗn dịch uống posaconazol, tổn thương gan nghiêm trọng gây tử vong đã được báo cáo (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Quá liều và cách xử trí

Trong các thử nghiệm lâm sàng, những bệnh nhân dùng liều hỗn dịch uống posaconazol lên tới 1600 mg/ngày không có phản ứng bất lợi nào khác so với bệnh nhân dùng thuốc ở liều thấp hơn. Vô ý quá liều đã được ghi nhận ở một bệnh nhân dùng hỗn dịch uống posaconazol 1200 mg x 2 lần/ngày trong 3 ngày. Không có phản ứng bất lợi đã được ghi nhận bởi điều tra viên. Posaconazol không được loại bỏ bằng thẩm tách máu. Không có điều trị đặc hiệu có sẵn trong trường hợp quá liều với posaconazol. Chăm sóc hỗ trợ có thể được xem xét.

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống nấm sử dụng toàn thân, dẫn xuất triazol

Mã ATC: J02AC04

Cơ chế tác dụng

Posaconazol ức chế enzym lanosterol 14α-demethylase (CYP51), xúc tác một bước thiết yếu trong sinh tổng hợp ergosterol.

Vi sinh học

Posaconazol đã được chứng minh *in vitro* có khả năng chống lại các vi sinh vật sau: các loài *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus, A. flavus, A. terreus, A. nidulans, A. niger, A. ustus*), các loài *Candida* (*Candida albicans, C. glabrata, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dubliniensis, C. famata, C. inconspicua, C. lipolytica, C. norvegensis, C. pseudotropicalis*),

https://trungtamthuoc.com/

Coccidioides immitis, Fonsecaea pedrosoi, và các loài *Fusarium, Rhizomucor, Mucor*, và *Rhizopus*. Các dữ liệu vi sinh cho thấy posaconazol có hoạt tính chống *Rhizomucor, Mucor* và *Rhizopus*; tuy nhiên dữ liệu lâm sàng hiện có quá hạn chế để đánh giá hiệu quả của posaconazol đối với các tác nhân gây bệnh này.

Kháng thuốc

Các chủng phân lập trên lâm sàng có giảm nhạy cảm với posaconazol đã được xác định. Cơ chế kháng thuốc là thay thế protein đích, CYP51.

Giá trị cut-off dịch tễ học (ECOFF) đối với *Aspergillus* spp.

Các giá trị ECOFF cho posaconazol, phân biệt quần thể hoang dã với các chủng phân lập có kháng thuốc mắc phải, đã được xác định bằng phương pháp EUCAST.

Giá trị EUCAST ECOFF:

- *Aspergillus flavus* : 0,5 mg/L
- *Aspergillus fumigatus* : 0,25 mg/L
- *Aspergillus nidulans* : 0,5 mg/L
- *Aspergillus niger* : 0,5 mg/L
- *Aspergillus terreus* : 0,25 mg/L

Hiện tại không đủ dữ liệu để đặt các điểm giới hạn lâm sàng cho *Aspergillus* spp. Giá trị ECOFF không tương đương với các điểm giới hạn lâm sàng.

Điểm giới hạn

Điểm giới hạn EUCAST MIC cho posaconazol [nhạy cảm (S); kháng thuốc (R)]:

- *Candida albicans*: S ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida tropicalis*: S ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L
- *Candida parapsilosis*: S ≤ 0,06 mg/L, R > 0,06 mg/L

Hiện tại không đủ dữ liệu để đặt các điểm giới hạn lâm sàng cho các loài *Candida* khác.

Kết hợp với các thuốc chống nấm khác

Việc sử dụng các liệu pháp chống nấm kết hợp sẽ không làm giảm hiệu quả của posaconazol hoặc các liệu pháp khác; tuy nhiên, hiện tại không có bằng chứng lâm sàng nào cho thấy liệu pháp kết hợp sẽ mang lại lợi ích gia tăng.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Một mối tương quan giữa tổng phơi nhiễm thuốc chia cho MIC (AUC/MIC) và kết quả lâm sàng đã được quan sát. Giá trị tới hạn đối với các đối tượng bị nhiễm *Aspergillus* là ~200.
Đặc biệt, cần cố gắng đảm bảo nồng độ trong huyết tương đạt ngưỡng tối đa ở những bệnh nhân bị nhiễm *Aspergillus*.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

https://trungtamthuoc.com/

Posaconazol được hấp thu và thời gian đạt nồng độ tối đa trung bình là 3 giờ (bệnh nhân uống thuốc lúc no). Dược động học của posaconazol là tuyến tính sau khi dùng đơn liều và đa liều tới 800 mg khi dùng cùng với bữa ăn nhiều chất béo. Không tăng phơi nhiễm đã được quan sát khi liều trên 800 mg mỗi ngày được dùng cho bệnh nhân và tình nguyện viên khỏe mạnh. Khi uống thuốc lúc đói, AUC tăng ít hơn tỉ lệ với liều trên 200 mg. Ở những người tình nguyện khỏe mạnh uống thuốc lúc đói, chia tổng liều hàng ngày (800 mg) thành 200 mg x 4 lần/ngày so với 400 mg x 2 lần/ngày, được chứng minh là làm tăng phơi nhiễm posaconazol gấp 2,6 lần.

Ảnh hưởng của thức ăn đối với sự hấp thu ở người tình nguyện khỏe mạnh

Hấp thu posaconazol tăng đáng kể khi dùng posaconazol 400 mg (1 lần/ngày) trong và ngay sau khi ăn một bữa ăn nhiều chất béo (~ 50 gram chất béo) so với dùng trước bữa ăn, với C_{max} và AUC tăng khoảng 330% và 360%, tương ứng. AUC của posaconazol là: gấp 4 lần khi dùng với bữa ăn nhiều chất béo (~ 50 gram chất béo) và lớn hơn khoảng 2,6 lần khi dùng trong bữa ăn không béo hoặc bổ sung dinh dưỡng (14 gram chất béo) so với uống thuốc lúc đói.

Phân bố

Posaconazol được hấp thu chậm và thải trừ từ từ với thể tích phân bố lớn (1,774 lít) và liên kết với protein cao (> 98%), chủ yếu là albumin huyết thanh.

Chuyển hóa

Posaconazol không có chất chuyển hóa chính trong tuần hoàn và nồng độ của nó ít bị thay đổi bởi các chất ức chế enzym CYP450. Trong số các chất chuyển hóa, phần lớn là các chất liên hợp glucuronid của posaconazol và một lượng nhỏ chất chuyển hóa oxy hóa (qua trung gian CYP450) được quan sát thấy. Các chất chuyển hóa bài tiết qua nước tiểu và phân chiếm khoảng 17% liều dùng được đánh dấu phóng xạ.

Thải trừ

Posaconazol được thải trừ từ từ với thời gian bán thải trung bình ($t_{½}$) là 35 giờ (trong khoảng từ 20 đến 66 giờ). Sau khi dùng ^{14}C-posaconazol, đồng vị phóng xạ đã được tìm thấy chủ yếu trong phân (77% liều đánh dấu phóng xạ) với thành phần chính là hợp chất gốc (66% liều đánh dấu phóng xạ). Thải trừ qua thận là một con đường thải trừ phụ, với 14% liều đánh dấu phóng xạ bài tiết qua nước tiểu (< 0,2% liều đánh dấu phóng xạ là hợp chất gốc). Trạng thái ổn định đạt được sau 7 đến 10 ngày dùng đa liều.

Dược động học trong nhóm đối tượng đặc biệt

Trẻ em (<18 tuổi)

Sau khi dùng 800 mg posaconazol/ngày có chia liều để điều trị nhiễm nấm xâm lấn, nồng độ đáy trung bình trong huyết tương ở 12 bệnh nhân 8 - 17 tuổi (776 ng/mL) tương tự như nồng độ ở 194 bệnh nhân 18 - 64 tuổi (817 ng/mL). Tương tự, trong các nghiên cứu dự phòng, nồng độ trung bình posaconazol ở trạng thái ổn định (Cav) là tương đương giữa 10 thanh thiếu niên (13-17 tuổi) và người trưởng thành (18 tuổi). Trong một nghiên cứu trên 136 bệnh nhi giảm bạch cầu trung tính 11 tháng - 17 năm tuổi được điều trị bằng hỗn dịch uống posaconazol với liều lên tới 18 mg/kg/ngày chia 3 lần/ngày, khoảng 50% đã đạt được mục tiêu định trước (Ngày 7, Cav trong khoảng 500 ng/mL- 2500 ng/mL). Nhìn chung, phơi nhiễm có xu hướng cao hơn ở thanh thiếu niên (7 đến <18 tuổi) so với trẻ em (2 đến <7 tuổi).

Giới tính

https://trungtamthuoc.com/

Dược động học của posaconazol là tương đương giữa nam và nữ.

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Sự gia tăng C_{max} (26%) và AUC (29%) đã được quan sát thấy ở người cao tuổi (24 đối tượng ≥ 65 tuổi) so với đối tượng trẻ hơn (24 đối tượng 18 - 45 tuổi). Tuy nhiên, trong các thử nghiệm về hiệu quả lâm sàng, hồ sơ an toàn của posaconazol giữa bệnh nhân trẻ và người già là tương tự nhau.

Chủng tộc

Có sự giảm nhẹ (16%) trong AUC và C_{max} của hỗn dịch uống posaconazol ở người da đen so với các người da trắng. Tuy nhiên, hồ sơ an toàn của posaconazol giữa người da đen và da trắng là tương tự nhau.

Cân nặng

Mô hình dược động học với công thức dạng viên nén cho thấy bệnh nhân nặng hơn 120 kg có thể phơi nhiễm posaconazol thấp hơn. Do đó, đề nghị theo dõi chặt chẽ các trường hợp nhiễm nấm bộc phát ở những bệnh nhân nặng hơn 120 kg. Bệnh nhân có trọng lượng cơ thể thấp (<60 kg) có nhiều khả năng đạt nồng độ posaconazol trong huyết tương cao hơn và cần được theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ.

Suy thận

Sau khi dùng posaconazol liều duy nhất, suy thận nhẹ và trung bình (n = 18, $Cl_{cr} \geq 20$ mL/phút/1,73 m^2) không ảnh hưởng đến dược động học của posaconazol; do đó, không cần điều chỉnh liều. Ở những đối tượng bị suy thận nặng (n = 6, Cl_{cr} <20 mL/phút/1,73 m^2), AUC của posaconazol rất khác nhau [> 96% CV (hệ số phương sai)] so với các nhóm bệnh thận khác [<40 % CV]. Tuy nhiên, vì posaconazol không được thải trừ đáng kể qua thận, nên ảnh hưởng của suy thận nặng đối với dược động học của posaconazol là không đáng kể và không nên điều chỉnh liều. Posaconazol không được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

Suy gan

Sau khi uống một liều duy nhất 400 mg posaconazol ở bệnh nhân bị suy gan nhẹ (Child-Pugh A), trung bình (Child-Pugh B) hoặc suy gan nặng (Child-Pugh C) (6 trẻ/nhóm), trung bình AUC cao hơn 1,3 đến 1,6 lần so với nhóm đối chứng có chức năng gan bình thường. Nồng độ thuốc không liên kết không được xác định và không thể loại trừ rằng có sự gia tăng lớn hơn về phơi nhiễm posaconazol không liên kết so với mức tăng 60% trong tổng AUC quan sát được. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) được kéo dài hơn từ khoảng 27 giờ lên đến ~ 43 giờ trong các nhóm tương ứng. Không nên điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan từ nhẹ đến nặng nhưng nên thận trọng do khả năng phơi nhiễm trong huyết tương cao hơn.

Quy cách đóng gói: hộp 01 chai 105 ml

Điều kiện bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. 4 tuần sau khi mở nắp lần đầu.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC VÀ VẬT TƯ Y TẾ BÌNH THUẬN

Số 192, đường Nguyễn Hội, phường Phú Trinh, thành phố Phan Thiết, tỉnh Bình Thuận