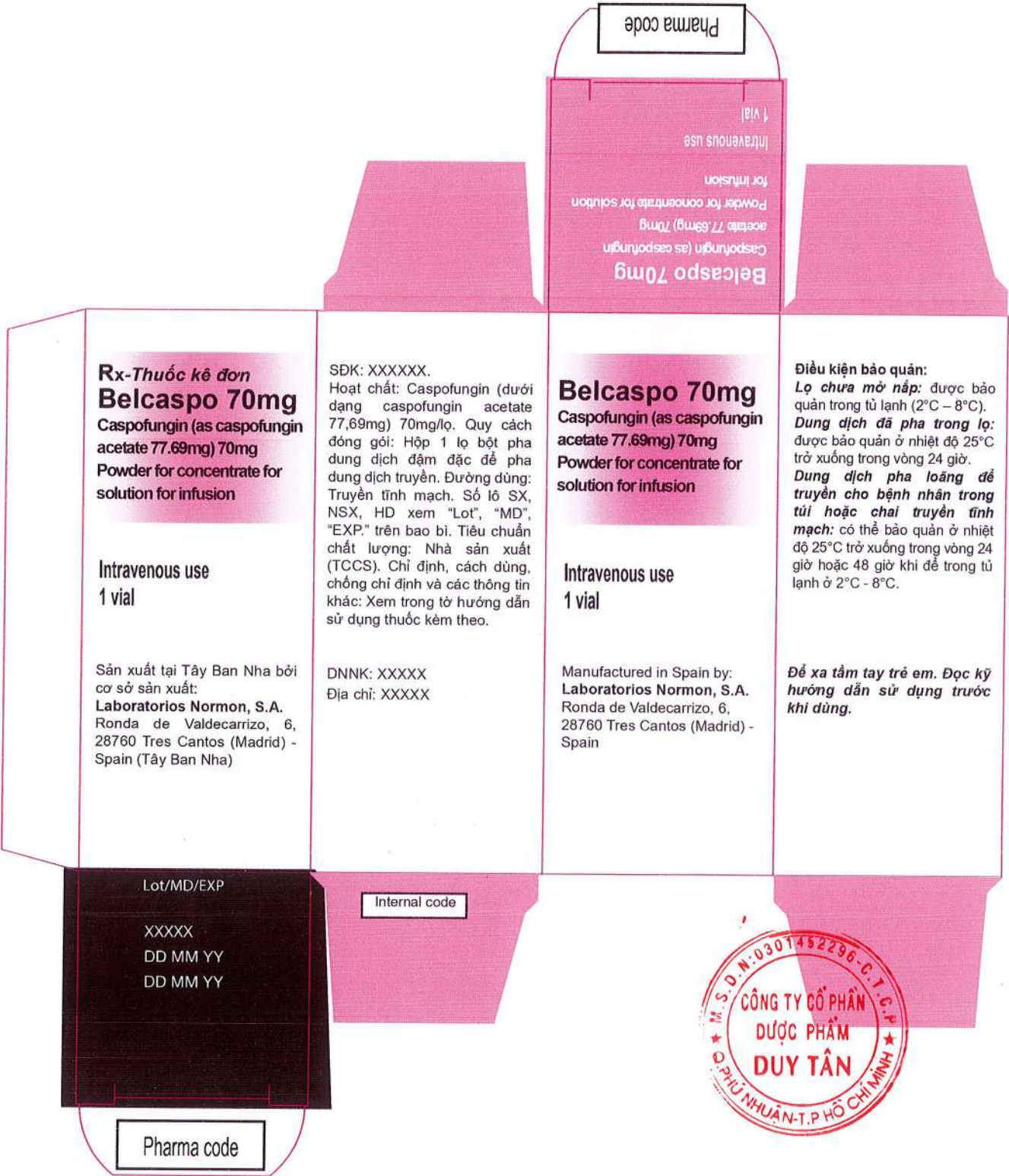


Belcaspo 70mg - Box



Belcaspo 70mg - Vial

Internal code

Belcaspo 70mg
Caspofungin (as caspofungin acetate 77.69mg) 70mg
Powder for concentrate
for solution for infusion
Intravenous use

Mfg. by:
Laboratorios Normon, S.A.
Spain

XXXXX

ddmmyy

ddmmyy

Lot

MD

EXP



Rx- Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Belcaspo 50mg và Belcaspo 70mg

Để xa tầm tay trẻ em. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần công thức thuốc:

Mỗi lọ có chứa:

- Thành phần hoạt chất:

+ **Belcaspo 50mg:** Caspofungin (dưới dạng caspofungin acetate 55,49mg) 50mg.

+ **Belcaspo 70mg:** Caspofungin (dưới dạng caspofungin acetate 77,69mg) 70mg.

- Thành phần tá dược: Sodium hydroxide, sucrose, acetic acid, mannitol.

Dạng bào chế:

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dung dịch truyền.

Mô tả dạng bào chế: Bột đông khô màu trắng hoặc trắng ngà.

Chỉ định:

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở bệnh nhân người lớn hoặc bệnh nhi.

- Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở bệnh nhân người lớn hoặc bệnh nhi kháng trị hoặc không dung nạp với amphotericin B, phức hợp lipid của amphotericin B và/hoặc itraconazole. Kháng trị được định nghĩa là sự tiến triển của tình trạng nhiễm khuẩn hoặc không cải thiện sau ít nhất 7 ngày của các liều điều trị liệu pháp kháng nấm có hiệu quả trước đó.

- Điều trị theo kinh nghiệm các trường hợp được cho là nhiễm nấm (như *Candida* hoặc *Aspergillus*) ở những bệnh nhân người lớn hoặc bệnh nhi bị giảm bạch cầu trung tính, sốt.

Liều dùng, cách dùng:

Caspofungin nên được bắt đầu điều trị bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn.

Liều dùng

Bệnh nhân người lớn

Một liều nạp duy nhất 70 mg được dùng vào Ngày 1, sau đó, mỗi ngày 50 mg. Ở những bệnh nhân nặng hơn 80 kg, sau liều nạp 70 mg ban đầu, nên dùng caspofungin 70 mg mỗi ngày (xem mục “Đặc tính dược động học”). Không cần điều chỉnh liều theo giới tính hoặc chủng tộc (xem mục “Đặc tính dược động học”).

Bệnh nhi (12 tháng đến 17 tuổi)

Ở bệnh nhi (12 tháng đến 17 tuổi), liều dùng cần dựa vào diện tích bề mặt cơ thể của bệnh nhân (xem Hướng dẫn dùng cho bệnh nhi, Công thức Mosteller). Đối với tất cả các chỉ định, một liều nạp duy nhất 70 mg/m² (không vượt quá liều thực dùng 70 mg) được dùng vào Ngày 1, sau đó dùng liều hàng ngày 50 mg/m² (không vượt quá liều thực dùng hàng ngày 70 mg). Nếu liều hàng ngày 50 mg/m² dung nạp tốt nhưng đáp ứng lâm sàng không đầy đủ, liều hàng ngày có thể tăng lên 70 mg/m² (không vượt quá liều thực dùng hàng ngày 70 mg).

Tính an toàn và hiệu quả của caspofungin chưa được nghiên cứu đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng trên trẻ sơ sinh và nữ nhi dưới 12 tháng tuổi. Cần thận trọng khi điều trị cho nhóm tuổi này. Dữ liệu hạn chế cho thấy có thể cân nhắc dùng caspofungin liều hàng ngày 25 mg/m² ở trẻ sơ sinh và nữ nhi (dưới 3 tháng tuổi) và liều hàng ngày 50 mg/m² ở trẻ nhỏ (3 đến 11 tháng tuổi) (xem mục “Đặc tính dược động học”).

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị theo kinh nghiệm nên dựa vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Việc điều trị nên tiếp tục cho đến 72 giờ sau khi tình trạng giảm bạch cầu trung tính đã được giải quyết (ANC ≥ 500). Bệnh nhân bị nhiễm nấm nên điều trị ít nhất 14 ngày và việc điều trị nên tiếp tục ít nhất 7 ngày sau khi cả tình trạng giảm bạch cầu trung tính và các triệu chứng lâm sàng đã được giải quyết.



Thời gian điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn dựa vào đáp ứng lâm sàng và vi sinh của bệnh nhân. Sau khi các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm nấm *Candida* xâm lấn đã được cải thiện và các lần cấy âm tính, có thể xem xét chuyển sang dùng liệu pháp kháng nấm đường uống. Thông thường, điều trị kháng nấm nên tiếp tục ít nhất 14 ngày sau lần cấy dương tính cuối cùng. Thời gian điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn được xác định tùy từng trường hợp và nên dựa vào mức độ nghiêm trọng của bệnh lý nền của bệnh nhân, sự hồi phục khỏi ức chế miễn dịch và đáp ứng lâm sàng. Nói chung, việc điều trị nên tiếp tục ít nhất 7 ngày sau khi triệu chứng đã được giải quyết.

Thông tin an toàn cho khoảng thời gian điều trị dài hơn 4 tuần còn hạn chế. Tuy nhiên, dữ liệu hiện có cho thấy caspofungin tiếp tục được dung nạp tốt với các đợt điều trị dài hơn (lên đến 162 ngày ở bệnh nhân người lớn và 87 ngày ở bệnh nhi).

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi

Ở các bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi), diện tích dưới đường cong (AUC) tăng lên khoảng 30%.

Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi.

Còn ít kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi (xem mục “Đặc tính dược động học”).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều khi suy thận (xem mục “Đặc tính dược động học”).

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân người lớn bị suy gan nhẹ (Chỉ số Child-Pugh 5 đến 6). Đối với bệnh nhân người lớn bị suy gan mức độ vừa (Chỉ số Child-Pugh 7 đến 9), liều dùng hàng ngày caspofungin là 35 mg dựa vào các dữ liệu nghiên cứu dược động học. Một liều nạp 70 mg khởi đầu vẫn được khuyến cáo vào Ngày 1. Chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân người lớn bị suy gan nặng (Chỉ số Child-Pugh lớn hơn 9) và bệnh nhi bị suy gan các mức độ (Xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Dùng đồng thời với các chất gây cảm ứng các enzym chuyển hóa

Các dữ liệu hạn chế gợi ý sự gia tăng liều hàng ngày của caspofungin tới 70 mg theo sau liều nạp 70 mg nên được xem xét khi dùng đồng thời caspofungin ở người lớn với các thuốc gây cảm ứng các enzyme chuyển hóa (Xem mục “Tương tác của thuốc”). Khi caspofungin dùng đồng thời ở bệnh nhi (12 tháng đến 17 tuổi) cùng các thuốc gây cảm ứng các enzyme chuyển hóa (Xem mục “Tương tác của thuốc”), một liều caspofungin tới 70 mg/m² hàng ngày (không vượt quá liều hàng ngày thực tế 70 mg) nên được xem xét.

Cách dùng

Sau khi hoà tan và pha loãng, dung dịch nên được truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng 1 giờ. Để biết hướng dẫn hoà tan xem phần *Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc*.

Cả hai lọ 70 mg và 50 mg đều có sẵn.

Nên truyền caspofungin một lần mỗi ngày.

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc

*** Pha chế caspofungin**

KHÔNG ĐƯỢC DÙNG BẤT KỲ DUNG MÔI NÀO CÓ CHỨA GLUCOSE, vì caspofungin không ổn định trong các dung môi chứa glucose. KHÔNG TRỘN HOẶC TRUYỀN CASPOFUNGIN CHUNG VỚI BẤT KỲ THUỐC NÀO KHÁC, vì hiện chưa có tài liệu nào về sự tương hợp của caspofungin với các hợp chất, các phụ gia hoặc các thuốc tiêm tĩnh mạch khác. Phải kiểm tra bằng mắt thường dung dịch truyền xem có vật lạ hoặc có bị biến màu. Bất kỳ sản phẩm thuốc hoặc phần thuốc còn thừa không sử dụng nên được vứt bỏ theo yêu cầu của địa phương.

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dung dịch truyền caspofungin 50 mg

HƯỚNG DẪN DÙNG CHO NGƯỜI LỚN

Bước 1: Pha lọ thuốc

Để pha thuốc bột, lấy lọ thuốc ra nhiệt độ phòng và thêm trong điều kiện vô trùng 10,5 ml nước pha tiêm. Nồng độ của lọ thuốc pha ra sẽ là 5,2 mg/ml.

Khối bột đông khô màu trắng đến trắng ngà sẽ hòa tan hoàn toàn. Lắc nhẹ cho đến khi dung dịch trong suốt. Kiểm tra dung dịch đã pha bằng mắt thường xem có vật lạ hoặc biến màu. Dung dịch đã pha có thể được bảo quản trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ 25°C trở xuống.

Bước 2: Thêm caspofungin đã pha vào dung dịch truyền cho bệnh nhân

Dung môi để pha dịch truyền cuối cùng là: dung dịch sodium chloride để tiêm, hoặc dung dịch Ringer-lactate. Dịch truyền được chuẩn bị bằng cách thêm trong điều kiện vô trùng một lượng thích hợp của thuốc đã được pha (được ghi trong bảng dưới đây) vào một túi hoặc chai dịch truyền 250 ml. Thể tích dịch truyền giảm còn 100 ml có thể được dùng khi cần thiết dùng các liều hàng ngày 50 mg hoặc 35 mg. Không dùng khi dung dịch bị đục hoặc kết tủa.

PHA CHẾ CÁC DUNG DỊCH TRUYỀN CHO NGƯỜI LỚN

LIỀU DÙNG*	Thể tích caspofungin đã được pha dùng để chuyển vào túi hoặc chai truyền tĩnh mạch	Chế phẩm tiêu chuẩn (Caspofungin pha ra được hòa vào 250 ml) nồng độ cuối cùng	Thể tích dịch truyền giảm (Caspofungin pha ra được hòa vào 100 ml) nồng độ cuối cùng
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg ở thể tích giảm	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg cho suy gan mức độ vừa (từ một lọ 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-
35 mg cho suy gan mức độ vừa (từ một lọ 50 mg) ở thể tích giảm	7 ml	-	0,34 mg/ml

* 10,5 ml được dùng để pha cho tất cả các loại lọ thuốc.

HƯỚNG DẪN DÙNG CHO BỆNH NHI

Tính diện tích bề mặt cơ thể (BSA) để tính liều cho trẻ em

Trước khi pha dịch truyền, cần tính diện tích bề mặt cơ thể (BSA: Body Surface Area) của bệnh nhi, dùng công thức sau: (Công thức Mosteller)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$$

Trong đó:

Height là chiều cao

Weight là trọng lượng

Pha chế dịch truyền 70 mg/m² cho bệnh nhi > 3 tháng tuổi (dùng lọ 50 mg)

1. Xác định liều nạp thực tế cần dùng cho bệnh nhi bằng cách dùng diện tích bề mặt cơ thể (BSA) của bệnh nhân (được tính như trên) và phương trình sau:

$$BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Liều nạp}$$

Liều nạp tối đa vào Ngày 1 không được vượt quá 70 mg, bất kể liều của bệnh nhân tính được là bao nhiêu.

2. Lấy lọ caspofungin từ tủ lạnh ra nhiệt độ phòng.

3. Thêm một cách vô trùng 10,5 ml nước pha tiêm. ^aDung dịch đã pha này có thể bảo quản 24 giờ ở nhiệt độ 25°C trở xuống. ^bNồng độ caspofungin cuối cùng trong lọ thuốc đã pha là 5,2 mg/ml.

4. Rút lấy thể tích thuốc bằng liều nạp tính được (Bước 1) từ lọ thuốc. Chuyển một cách vô trùng thể tích (ml)^c caspofungin vừa pha vào một túi (hoặc chai) tiêm truyền tĩnh mạch chứa 250 ml dung dịch tiêm sodium chloride 0,9% hoặc 0,225% hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactate. Một cách pha khác, có thể thêm thể tích (ml)^c caspofungin đã pha vào một thể tích giảm của dung dịch tiêm sodium chloride 0,9% hoặc 0,225% hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactate, nồng độ cuối

cùng không vượt quá 0,5 mg/ml. Dung dịch truyền này phải được dùng trong vòng 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ 25°C trở xuống, hoặc trong vòng 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh ở 2°C đến 8°C.

Pha chế dịch truyền 50 mg/m² cho bệnh nhi > 3 tháng tuổi (dùng lọ 50 mg).

1. Xác định liều duy trì hàng ngày thực dùng cho bệnh nhi bằng cách dùng diện tích bề mặt cơ thể (BSA) của bệnh nhân (đã tính được ở trên) và phương trình sau:

$$BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Liều duy trì hàng ngày}$$

Liều duy trì hàng ngày không được vượt quá 70 mg, bất kể liều của bệnh nhân tính được là bao nhiêu.

2. Lấy lọ caspofungin từ tủ lạnh ra nhiệt độ phòng.

3. Thêm một cách vô trùng 10,5 ml nước pha tiêm.^aDung dịch đã pha này có thể bảo quản 24 giờ ở nhiệt độ 25°C trở xuống.^bNồng độ caspofungin cuối cùng trong lọ thuốc đã pha là 5,2 mg/ml.

4. Rút lấy thể tích thuốc bằng liều duy trì hàng ngày tính được (Bước 1) từ lọ thuốc. Chuyển một cách vô trùng thể tích (ml)^c caspofungin vừa pha vào một túi (hoặc chai) tiêm truyền tĩnh mạch chứa 250 ml dung dịch tiêm sodium chloride 0,9% hoặc 0,225%; hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactate. Một cách pha khác, có thể thêm thể tích (ml)^c caspofungin đã pha vào một thể tích giảm của dung dịch tiêm sodium chloride 0,9% hoặc 0,225%; hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactate, nồng độ cuối cùng không vượt quá 0,5 mg/ml. Dung dịch truyền này phải được dùng trong vòng 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ 25°C trở xuống, hoặc trong vòng 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh ở 2°C đến 8°C.

Chú ý khi pha chế:

a. Khối thuốc màu trắng hoặc trắng ngà sẽ tan hoàn toàn. Lắc nhẹ cho đến khi thu được dung dịch trong suốt.

b. Kiểm tra bằng mắt dung dịch đã pha xem có vật lạ hoặc bị biến màu trong khi pha thuốc và trước khi truyền. Không được dùng nếu dung dịch bị đục hoặc kết tủa.

c. Caspofungin được bào chế để cung cấp đủ liều ghi trên nhãn (50 mg) khi rút 10 ml khỏi lọ thuốc.

Bột pha dung dịch đậm đặc để pha dung dịch truyền caspofungin 70 mg

HƯỚNG DẪN DÙNG CHO BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN

Bước 1: Pha lọ thuốc

Đề pha thuốc bột, lấy lọ thuốc ra nhiệt độ phòng và thêm trong điều kiện vô trùng 10,5 ml nước pha tiêm. Nồng độ của lọ thuốc pha ra sẽ là 7,2 mg/ml.

Khối bột đồng khô màu trắng đến trắng ngà sẽ hòa tan hoàn toàn. Lắc nhẹ cho đến khi dung dịch trong suốt. Kiểm tra dung dịch đã pha bằng mắt thường xem có vật lạ hoặc biến màu. Dung dịch đã pha có thể được bảo quản trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ 25°C trở xuống.

Bước 2 Thêm caspofungin đã pha vào dung dịch truyền cho bệnh nhân

Dung môi để pha dịch truyền cuối cùng là: dung dịch sodium chloride để tiêm, hoặc dung dịch Ringer-Lactate. Dịch truyền được chuẩn bị bằng cách thêm trong điều kiện vô trùng một lượng thích hợp của thuốc đã được pha (được ghi trong bảng dưới đây) vào một túi hoặc chai dịch truyền 250 ml. Thể tích dịch truyền giảm còn 100 ml có thể được dùng khi cần thiết dùng các liều hàng ngày 50 mg hoặc 35 mg. Không dùng khi dung dịch bị đục hoặc kết tủa.

PHA CHẾ CÁC DUNG DỊCH TRUYỀN CHO NGƯỜI LỚN

LIỀU DÙNG*	Thể tích caspofungin đã được pha dùng để chuyển vào túi hoặc chai truyền tĩnh mạch	Chế phẩm tiêu chuẩn (Caspofungin pha ra được hòa vào 250 ml) nồng độ cuối cùng	Thể tích dịch truyền giảm (Caspofungin pha ra được hòa vào 100 ml) nồng độ cuối cùng
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Không khuyến cáo

6-C
AN
CHI

70 mg (từ 2 lọ 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Không khuyến cáo
35 mg cho suy gan mức độ vừa (từ 1 lọ 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

* 10,5 ml được dùng để pha cho tất cả các loại lọ thuốc.

** Nếu không có loại lọ 70 mg, liều 70 mg có thể pha từ 2 lọ 50 mg.

HƯỚNG DẪN DÙNG CHO BỆNH NHI

Tính diện tích bề mặt cơ thể (BSA) để tính liều cho trẻ em

Trước khi pha dịch truyền, cần tính diện tích bề mặt cơ thể (BSA: Body Surface Area) của bệnh nhi, dùng công thức sau: (Công thức Mosteller)

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Height (cm)} \times \text{Weight (kg)}}{3600}}$$

Trong đó: Height là chiều cao
Weight là trọng lượng

Pha chế dịch truyền 70 mg/m² cho bệnh nhi > 3 tháng tuổi (dùng lọ 70 mg)

1. Xác định liều nạp thực tế cần dùng cho bệnh nhi bằng cách dùng diện tích bề mặt cơ thể (BSA) của bệnh nhân (được tính như trên) và phương trình sau:

$$BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Liều nạp}$$

Liều nạp tối đa vào Ngày 1 không được vượt quá 70 mg, bất kể liều của bệnh nhân tính được là bao nhiêu.

2. Lấy lọ caspofungin từ tủ lạnh ra nhiệt độ phòng.

3. Thêm một cách vô trùng 10,5 ml nước pha tiêm.^aDung dịch đã pha này có thể bảo quản 24 giờ ở nhiệt độ 25°C trở xuống.^bNồng độ caspofungin cuối cùng trong lọ thuốc đã pha là 7,2 mg/ml.

4. Rút lấy thể tích thuốc bằng liều nạp tính được (Bước 1) từ lọ thuốc. Chuyển một cách vô trùng thể tích (ml)^c caspofungin vừa pha vào một túi (hoặc chai) tiêm truyền tĩnh mạch chứa 250 ml dung dịch tiêm sodium chloride 0,9% hoặc 0,225% hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactate. Một cách pha khác, có thể thêm thể tích (ml)^c caspofungin đã pha vào một thể tích giảm của dung dịch tiêm sodium chloride 0,9% hoặc 0,225% hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactate, nồng độ cuối cùng không vượt quá 0,5 mg/ml. ~~Dung dịch truyền này phải được dùng trong vòng 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ 25°C trở xuống, hoặc trong vòng 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh ở 2°C đến 8°C.~~

Pha chế dịch truyền 50 mg/m² cho bệnh nhi > 3 tháng tuổi (dùng lọ 70 mg)

1. Xác định liều duy trì hàng ngày thực dùng cho bệnh nhi bằng cách dùng diện tích bề mặt cơ thể (BSA) của bệnh nhân (đã tính được ở trên) và phương trình sau:

$$BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Liều duy trì hàng ngày}$$

Liều duy trì hàng ngày không được vượt quá 70 mg, bất kể liều của bệnh nhân tính được là bao nhiêu.

2. Lấy lọ caspofungin từ tủ lạnh ra nhiệt độ phòng.

3. Thêm một cách vô trùng 10,5 ml nước pha tiêm.^aDung dịch đã pha này có thể bảo quản 24 giờ ở nhiệt độ 25°C trở xuống.^bNồng độ caspofungin cuối cùng trong lọ thuốc đã pha là 7,2 mg/ml.

4. Rút lấy thể tích thuốc bằng liều duy trì hàng ngày tính được (Bước 1) từ lọ thuốc. Chuyển một cách vô trùng thể tích (ml)^c caspofungin vừa pha vào một túi (hoặc chai) tiêm truyền tĩnh mạch chứa 250 ml dung dịch tiêm sodium chloride 0,9% hoặc 0,225%; hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactate. Một cách pha khác, có thể thêm thể tích (ml)^c caspofungin đã pha vào một thể tích giảm của dung dịch tiêm sodium chloride 0,9% hoặc 0,225%; hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactate,

nồng độ cuối cùng không vượt quá 0,5 mg/ml. Dung dịch truyền này phải được dùng trong vòng 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ 25°C trở xuống, hoặc trong vòng 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh ở 2°C đến 8°C.

Chú ý khi pha chế:

- a. Khối thuốc màu trắng hoặc trắng ngà sẽ tan hoàn toàn. Lắc nhẹ cho đến khi thu được dung dịch trong suốt.
- b. Kiểm tra bằng mắt dung dịch đã pha xem có vật lạ hoặc bị biến màu trong khi pha thuốc và trước khi truyền. Không được dùng nếu dung dịch bị đục hoặc kết tủa.
- c. Caspofungin được bào chế để cung cấp đủ liều ghi trên nhãn (70 mg) khi rút 10 ml khỏi lọ thuốc.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Sốc phản vệ đã được báo cáo trong khi điều trị bằng caspofungin. Nếu điều này xảy ra, nên ngưng điều trị bằng caspofungin và áp dụng liệu trình điều trị thích hợp. Các phản ứng bất lợi qua trung gian histamine, bao gồm phát ban, phù mắt, phù mạch, ngứa, cảm giác nóng bừng, hoặc co thắt phế quản cũng được ghi nhận và có thể cần ngưng điều trị và/hoặc áp dụng một điều trị thích hợp.

Có ít dữ liệu cho thấy vai trò của caspofungin trên các chủng nấm men không thuộc họ *Candida* (*non-Candida*) và nấm mốc không thuộc họ *Aspergillus* (*non-Aspergillus*). Hiệu quả của caspofungin trên các tác nhân này chưa được đánh giá đầy đủ.

Dùng đồng thời caspofungin với cyclosporin đã được đánh giá ở người lớn tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân người lớn. Một số người lớn khỏe mạnh dùng 2 liều 3 mg/kg cyclosporin với caspofungin thấy alanine transaminase (ALT) và aspartate transaminase (AST) tăng thoáng qua ít hơn hoặc bằng 3 lần giới hạn trên của bình thường (ULN: upper limit of normal) sẽ trở về bình thường khi ngừng thuốc điều trị. Trong một nghiên cứu hồi cứu, 40 bệnh nhân dùng caspofungin phối hợp với cyclosporin từ 1 đến 290 ngày (trung bình 17,5 ngày), không thấy có tác dụng ngoại ý nặng trên gan. Những kết quả này cho thấy caspofungin có thể được dùng cho bệnh nhân đang dùng cyclosporin khi thấy lợi ích lớn hơn nguy cơ. Cần theo dõi chặt chẽ men gan nếu sử dụng đồng thời caspofungin và cyclosporin trong điều trị.

Ở những bệnh nhân người lớn bị suy gan nhẹ và trung bình, AUC tăng khoảng 20% và 75% tương ứng. Giảm liều caspofungin hàng ngày xuống 35 mg được khuyến cáo cho người lớn bị suy gan trung bình. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở người lớn suy gan nặng hoặc bệnh nhi suy gan ở bất kỳ mức độ nào. Với các bệnh nhân suy gan ở mức độ trung bình, mức độ phơi nhiễm cao hơn có thể xảy ra và caspofungin nên được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân này (xem mục “Liều dùng, cách dùng” và “Đặc tính dược động học”).

Các bất thường về xét nghiệm chức năng gan đã được thấy ở những người tình nguyện khỏe mạnh và ở bệnh nhân người lớn và trẻ em được điều trị với caspofungin. Ở một vài bệnh nhân người lớn và trẻ em có bệnh lý nền nghiêm trọng được điều trị đồng thời nhiều thuốc khác với caspofungin, đã có các trường hợp bị rối loạn chức năng gan, viêm gan và suy gan được báo cáo, nhưng không chứng minh được mối liên hệ nhân quả với caspofungin. Các bệnh nhân có các xét nghiệm chức năng gan bất thường trong thời gian điều trị với caspofungin nên được theo dõi các bằng chứng của việc chức năng gan tiến triển xấu đi và nên đánh giá lại nguy cơ/lợi ích của việc tiếp tục điều trị với caspofungin.

Những trường hợp bị hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo sau khi caspofungin được lưu hành ra thị trường. Nên thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử phản ứng da dị ứng (xem mục “Tác dụng không mong muốn của thuốc”).

Thuốc này có chứa dưới 1 mmol (23 mg) sodium trong mỗi lọ, về cơ bản được xem như “không chứa sodium”.

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

Phụ nữ có thai

Không có hoặc có ít dữ liệu về sử dụng caspofungin trên phụ nữ có thai. Caspofungin không nên dùng trong thời kỳ có thai trừ khi thật cần thiết. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trong giai đoạn phát triển. Caspofungin được chứng minh là qua hàng rào nhau thai khi nghiên cứu trên động vật.

Phụ nữ cho con bú

Chưa biết caspofungin có được tiết vào sữa mẹ hay không. Các dữ liệu về dược lực học/độc tính trong các nghiên cứu trên động vật cho thấy có sự bài tiết caspofungin qua sữa. Không nên cho con bú khi sử dụng caspofungin ở thời kỳ này.

Ảnh hưởng đến khả năng sinh sản

Caspofungin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên chuột đực và chuột cái. Không có dữ liệu lâm sàng báo cáo về ảnh hưởng của caspofungin lên khả năng sinh sản ở người.

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

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

Tương tác của thuốc:

Những nghiên cứu in vitro cho thấy caspofungin không ức chế enzyme nào trong hệ cytochrome P450 (CYP). Trong những nghiên cứu lâm sàng, caspofungin không cảm ứng chuyển hóa CYP3A4 của các thuốc khác. Caspofungin không phải là chất nền của P-glycoprotein và là một chất nền kém cho các enzyme cytochrome P450. Tuy nhiên, caspofungin đã được chứng minh có tương tác với các thuốc khác trong các nghiên cứu về dược lý và lâm sàng.

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở người lớn khỏe mạnh, cyclosporin A (liều đơn 4 mg/kg hoặc hai liều 3 mg/kg mỗi 12 giờ) làm tăng AUC của caspofungin khoảng 35%. Sự tăng AUC này có thể là do sự hấp thu caspofungin vào gan giảm. Caspofungin không làm tăng nồng độ cyclosporin trong huyết tương. Có sự tăng thoáng qua ALT và AST gan dưới hoặc bằng 3 lần mức giới hạn trên của bình thường (ULN) khi dùng đồng thời caspofungin và cyclosporin, và trở về bình thường khi ngưng các thuốc này. Trong một nghiên cứu hồi cứu, 40 bệnh nhân điều trị bằng caspofungin và cyclosporin từ 1 đến 290 ngày (trung bình 17,5 ngày), không thấy có tác dụng ngoại ý nặng trên gan (Xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”). Cần theo dõi chặt chẽ men gan nếu sử dụng đồng thời hai loại thuốc này.

Ở người lớn tình nguyện khỏe mạnh, caspofungin làm giảm khoảng 26% nồng độ đáy của tacrolimus trong máu. Đối với bệnh nhân dùng cả 2 thuốc, việc theo dõi nồng độ trong máu của tacrolimus và điều chỉnh liều tacrolimus thích hợp là bắt buộc.

Nghiên cứu lâm sàng ở người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh cho thấy dược động học của caspofungin không thay đổi đến mức ảnh hưởng trên lâm sàng bởi itraconazole, amphotericin B, mycophenolate, nelfinavir hoặc tacrolimus. Caspofungin không ảnh hưởng đến dược động học của amphotericin B, itraconazole, rifampicin hoặc mycophenolate mofetil. Mặc dù dữ liệu an toàn còn hạn chế, tuy nhiên không cần các thận trọng đặc biệt khi amphotericin B, itraconazole, nelfinavir hoặc mycophenolate mofetil được dùng chung với caspofungin.

Rifampicin làm tăng 60% diện tích dưới đường cong (AUC) và 170% nồng độ đáy của caspofungin ở ngày đầu tiên dùng đồng thời khi cả 2 thuốc được bắt đầu dùng cùng với nhau trên người lớn tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ đáy của caspofungin giảm dần trong những ngày điều trị tiếp theo. Sau khi dùng rifampicin hai tuần đã có ảnh hưởng hạn chế trên AUC, nhưng các nồng độ đáy thấp hơn 30% so với các đối tượng người lớn sử dụng caspofungin đơn trị liệu. Cơ chế của sự tương tác có thể là do sự ức chế ban đầu và cảm ứng tiếp theo của protein vận chuyển. Một hiệu ứng tương tự có thể xảy ra đối với các thuốc khác gây cảm ứng trên enzym chuyển hóa. Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu dược động học quần thể cho thấy rằng sử dụng đồng thời caspofungin với các thuốc gây cảm ứng efavirenz, nevirapine, rifampicin, dexamethasone, phenytoin hoặc carbamazepine có thể dẫn đến giảm AUC của caspofungin. Khi sử dụng đồng thời caspofungin với các thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hóa, nên tăng liều

452
Y CỐ
PHI
TÁ
T.P.V

hàng ngày của caspofungin lên 70 mg ở người lớn theo sau liều nạp ban đầu là 70 mg (xem mục “Liều dùng, cách dùng”).

Tất cả các nghiên cứu trên người lớn về tương tác thuốc-thuốc mô tả ở trên được thực hiện tại liều caspofungin hàng ngày 50 mg hoặc 70 mg. Sự tương tác thuốc ở liều caspofungin cao hơn với các thuốc khác chưa được nghiên cứu chính thức.

Ở các bệnh nhi, kết quả từ những phân tích hồi quy các số liệu được động học cho thấy dùng phối hợp dexamethasone với caspofungin có thể gây giảm có ý nghĩa lâm sàng nồng độ đáy caspofungin. Những kết quả này chỉ ra rằng, các bệnh nhi cũng có sự giảm tương tự như người lớn khi có các chất gây cảm ứng. Khi caspofungin dùng phối hợp với các chất gây cảm ứng sự thanh thải thuốc như rifampicin, efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone hoặc carbamazepine cho các bệnh nhi (12 tháng đến 17 tuổi), dùng liều hàng ngày caspofungin là 70 mg/m² (không vượt quá liều thực dùng hàng ngày 70 mg) nên được xem xét.

Tương kỵ của thuốc:

Không hòa lẫn thuốc với các dung môi có chứa glucose, vì caspofungin không ổn định trong các dung môi chứa glucose. Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Các phản ứng quá mẫn (sốc phản vệ và phản ứng qua trung gian histamine) đã được báo cáo (Xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Phù phổi, hội chứng suy hô hấp ở người lớn (ARDS) và thâm nhiễm thấy trên X quang cũng đã được báo cáo ở bệnh nhân nhiễm *Aspergillus* xâm lấn.

Bệnh nhân người lớn

Trong các nghiên cứu lâm sàng, 1865 người lớn dùng đơn liều hoặc nhiều liều caspofungin: 564 bệnh nhân sốt, giảm bạch cầu trung tính (nghiên cứu điều trị theo kinh nghiệm), 382 bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* xâm lấn, 228 bệnh nhân nhiễm *Aspergillus* xâm lấn, 297 bệnh nhân nhiễm *Candida* tại chỗ và 394 người tham gia nghiên cứu giai đoạn I. Trong nghiên cứu điều trị theo kinh nghiệm, bệnh nhân dùng hóa trị liệu cho các trường hợp u ác tính hoặc ghép tế bào gốc tạo máu (bao gồm 39 trường hợp dị ghép). Trong các nghiên cứu có liên quan đến bệnh nhân bị nhiễm nấm *Candida*, đa số bệnh nhân nhiễm *Candida* xâm lấn có các bệnh nền nặng (như bệnh ác tính về huyết học hoặc bệnh ác tính khác, vừa trải qua phẫu thuật lớn, HIV), cần dùng nhiều trị liệu đồng thời. Bệnh nhân nhiễm nấm *Aspergillus* trong nghiên cứu không so sánh thường ở tình trạng bệnh nặng (như ghép tế bào gốc tủy xương hoặc ngoại vi, bệnh tế bào máu ác tính, u đặc hoặc ghép cơ quan) đòi hỏi nhiều liệu pháp đồng thời.

Viêm tĩnh mạch là một phản ứng ngoại ý tại nơi tiêm thường được báo cáo ở tất cả các nhóm bệnh nhân. Các phản ứng tại chỗ khác bao gồm ban đỏ, đau/nhảy đau, ngứa, tiết dịch, và cảm giác bỏng.

Những bất thường về lâm sàng và xét nghiệm được báo cáo ở tất cả người lớn điều trị với caspofungin (tổng cộng 1780) thường nhẹ và hiếm khi phải ngừng thuốc.

Bảng các phản ứng không mong muốn

Các phản ứng không mong muốn sau đây đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và/hoặc trong sử dụng thuốc sau khi lưu hành:

Phân loại hệ cơ quan	Thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$)	Ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$)	Chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm số lượng bạch cầu	thiếu máu, giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu, suy giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, giảm/tăng tiểu cầu, giảm số lượng bạch cầu lympho, tăng số lượng bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính	

HÀN
M
N
Chí

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	hạ kali máu	quá tải dịch, hạ magie máu, chán ăn, mất cân bằng điện giải, tăng đường huyết, hạ canxi máu, nhiễm toan chuyển hóa	
Rối loạn tâm thần		lo âu, mất phương hướng, mất ngủ	
Rối loạn hệ thần kinh	nhức đầu	chóng mặt, loạn vị giác, dị cảm, ngủ gà, run, giảm cảm giác	
Rối loạn về mắt		vàng mắt, nhìn mờ, phù mi, chảy nước mắt	
Rối loạn tim		đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp, rung nhĩ, suy tim sung huyết	
Rối loạn mạch	viêm tĩnh mạch	viêm tĩnh mạch huyết khối, con nóng bừng mặt, đỏ mặt, tăng huyết áp, hạ huyết áp	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	khó thở	sung huyết mũi, đau họng-thanh quản, thở nhanh, co thắt phế quản, ho, khó thở kịch phát về đêm, hạ oxy máu, ran phổi, khô khè	
Rối loạn tiêu hóa	buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa	đau bụng, đau bụng trên, khô miệng, khó tiêu, khó chịu ở dạ dày, chướng bụng, ứ dịch trong ổ bụng, táo bón, khó nuốt, đầy hơi	
Rối loạn gan mật	tăng các chỉ số về gan (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, phosphatase kiềm trong máu, bilirubin kết hợp, bilirubin máu)	ứ mật, gan to, tăng bilirubin máu, vàng da, bất thường chức năng gan, nhiễm độc gan, rối loạn chức năng gan, tăng gamma-glutamyltransferase	
Rối loạn da và mô dưới da	phát ban, ngứa, ban đỏ, tăng tiết mồ hôi	hồng ban đa dạng, ban dát, ban dát – sẩn, mẩn ngứa, mày đay, viêm da dị ứng, ngứa toàn thân, ban đỏ, ban đỏ toàn thân, ban dạng sởi, sang thương da	Hoại tử biểu bì nhiễm độc và hội chứng Stevens-Johnson (Xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	đau khớp	đau lưng, đau đầu chi, đau xương, yếu cơ, đau cơ	
Rối loạn thận và tiết niệu		suy thận, suy thận cấp	
Rối loạn chung và tại	sốt, ớn lạnh, ngứa nơi tiêm truyền	đau, đau tại vị trí đặt catheter, mệt mỏi, cảm giác lạnh/nóng, ban đỏ	



nơi tiêm truyền		vùng tiêm truyền, chai vùng tiêm truyền, đau-sưng nề vùng tiêm truyền, viêm tĩnh mạch tại vị trí tiêm, phù ngoại biên, nhạy đau, khó chịu vùng ngực, đau ngực, phù mắt, cảm giác thay đổi thân nhiệt, chai cứng, thoát mạch vị trí tiêm truyền, kích ứng-viêm tĩnh mạch-phát ban-mày đay vùng tiêm truyền, ban đỏ-phù nề-đau-sưng tấy tại vị trí tiêm, khó chịu, phù nề	
Giá trị xét nghiệm	Hạ kali máu, giảm albumin máu	tăng creatinine máu, có hồng cầu trong nước tiểu, giảm protein toàn phần, protein niệu, kéo dài/giảm thời gian prothrombin, tăng/hạ natri máu, tăng/hạ canxi máu, hạ clo máu, tăng đường huyết, hạ magie máu, tăng/hạ phospho máu, tăng urê máu, kéo dài thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa, hạ bicarbonate máu, tăng clo máu, tăng kali máu, tăng huyết áp, giảm acid uric máu, xuất hiện máu trong nước tiểu, âm thở bất thường, giảm carbon dioxide, tăng nồng độ thuốc ức chế miễn dịch, tăng INR, trụ niệu, có bạch cầu trong nước tiểu, và tăng pH nước tiểu.	

Caspofungin cũng đã được đánh giá ở liều 150 mg mỗi ngày (đến 51 ngày) trên 100 bệnh nhân người lớn. Nghiên cứu so sánh caspofungin 50 mg mỗi ngày (theo sau liều nạp 70 mg vào Ngày 1) với 150 mg mỗi ngày trong điều trị nhiễm *Candida* xâm lấn. Trong nhóm bệnh nhân này, tính an toàn của caspofungin ở liều cao hơn tương tự nhóm bệnh nhân dùng liều 50 mg mỗi ngày. Tỷ lệ bệnh nhân gặp phản ứng có hại nghiêm trọng liên quan đến thuốc, hoặc phản ứng có hại liên quan đến thuốc cần phải ngưng caspofungin là tương đương giữa 2 nhóm điều trị.

Bệnh nhi

Dữ liệu từ 5 nghiên cứu lâm sàng thực hiện trên 171 bệnh nhi đã chứng tỏ tỷ lệ gặp tác dụng ngoại ý (26,3%; KTC 95% -19,9, 33,6) là không xấu hơn so với báo cáo ở người lớn điều trị bằng caspofungin (43,1%; KTC 95% -40,0, 46,2). Tuy nhiên, đặc điểm về các tác dụng ngoại ý gặp ở trẻ em có khác so với người lớn. Các tác dụng ngoại ý thường gặp nhất trên lâm sàng ở bệnh nhi điều trị với caspofungin là sốt (11,7%), nổi ban (4,7%) và đau đầu (2,9%).

Bảng các phản ứng không mong muốn

Các phản ứng không mong muốn như sau đã được báo cáo:

Phân loại hệ cơ quan	Rất thường gặp (≥ 1/10)	Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		tăng bạch cầu ái toan
Rối loạn hệ thần kinh		nhức đầu
Rối loạn tim		nhịp nhanh
Rối loạn mạch		đỏ mặt, hạ huyết áp

SỐ T
GTY
ƯỚC
UY
AN

Rối loạn gan mật		tăng men gan (AST, ALT)
Rối loạn da và mô dưới da		nổi ban, ngứa
Rối loạn chung và tại nơi tiêm truyền	sốt	ớn lạnh, đau vùng đặt catheter
Giá trị xét nghiệm		hạ kali máu, hạ magie máu, tăng đường huyết, hạ/tăng phospho máu

Báo cáo các phản ứng có hại có thể gặp phải:

Việc báo cáo phản ứng có hại có thể gặp phải sau khi thuốc được lưu hành là rất quan trọng. Việc này cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại có thể gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

Quá liều và cách xử trí:

Việc dùng vô ý đến 400 mg caspofungin trong 1 ngày đã được ghi nhận. Các sự cố này đã không dẫn đến các phản ứng phụ quan trọng về mặt lâm sàng. Caspofungin không bị thẩm tách.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Kháng nấm dùng đường toàn thân, mã ATC: J02AX04

Cơ chế hoạt động

Caspofungin acetate là một hợp chất lipopeptide bán tổng hợp (echinocandin) được tổng hợp từ một sản phẩm lên men của *Glarea lozoyensis*. Caspofungin acetate ức chế sự tổng hợp beta (1,3)-D-glucan, là thành phần cốt yếu của vách tế bào của nhiều loại nấm men và nấm sợi. Beta (1,3)-D-glucan không hiện hữu ở tế bào của động vật có vú.

Hoạt tính diệt nấm của caspofungin đã được chứng minh đối với nấm men *Candida*. Các nghiên cứu in vitro và in vivo cho thấy nấm *Aspergillus* khi tiếp xúc với caspofungin dẫn đến việc ly giải và chết các ngọn nấm và những điểm phân nhánh, nơi xảy ra sự phát triển và phân chia tế bào.

Tác dụng dược lực học

Caspofungin có hoạt tính in vitro đối với các chủng *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52], và *Aspergillus candidus* [N = 3]). Caspofungin cũng có hoạt tính in vitro chống lại các chủng *Candida* (*Candida albicans* [N = 1.032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] và *Candida tropicalis* [N = 258]), bao gồm cả các chủng đa kháng mang gen đột biến và các chủng vi nấm đề kháng tự nhiên hoặc mắc phải với fluconazole, amphotericin B và 5-flucytosine. Thử nghiệm khả năng nhạy cảm được thực hiện theo hướng dẫn của Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Xét nghiệm (CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute), mà trước đây là Ủy ban Quốc gia các Tiêu chuẩn Xét nghiệm Lâm sàng (NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards) là phương pháp M38-A2 (cho các loài *Aspergillus*) và phương pháp M27-A3 (cho các loài *Candida*).

Chuẩn hóa kỹ thuật cho thử nghiệm khả năng nhạy cảm đã được thiết lập cho nấm men bởi EUCAST. Ngưỡng nhạy cảm EUCAST vẫn chưa được thiết lập cho caspofungin, do sự khác biệt đáng kể giữa các phòng thí nghiệm về khoảng MIC cho caspofungin. Thay vì dùng ngưỡng nhạy cảm, các chủng *Candida* nhạy cảm với anidulafungin cũng như micafungin được xem là nhạy cảm với caspofungin. Tương tự, các chủng *C. parapsilosis* đề kháng trung gian với anidulafungin và micafungin có thể được xem là đề kháng trung gian với caspofungin.

Cơ chế đề kháng

Các chủng phân lập *Candida* giảm nhạy cảm với caspofungin đã được xác nhận trên một số ít bệnh nhân trong quá trình điều trị (MIC đối với caspofungin > 2 mg/L (tăng MIC 4 - 30 lần) đã được báo cáo bằng cách sử dụng kỹ thuật chuẩn hóa MIC được chấp thuận bởi CLSI. Cơ chế đề kháng được xác định là do đột biến gen FKS1 và/hoặc FKS2 (đối với *C. glabrata*). Những ca này có kết cục lâm sàng xấu.

Phát sinh đề kháng *in vitro* với caspofungin của *Aspergillus* cũng được xác nhận. Với kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế, sự đề kháng với caspofungin trên bệnh nhân nhiễm *Aspergillus* xâm lấn đã được ghi nhận. Cơ chế của đề kháng chưa được thiết lập. Tỷ lệ đề kháng với caspofungin của các chủng *Aspergillus* được phân lập trên lâm sàng tương đối hiếm. Đã quan sát thấy tình trạng đề kháng caspofungin ở *Candida* nhưng tỷ lệ đề kháng có thể khác nhau tùy theo loài hoặc vùng.

Đặc tính dược động học:

Phân bố

Caspofungin được gắn kết cao với albumin. Phần caspofungin tự do trong huyết tương thay đổi từ 3,5% ở người tình nguyện khỏe mạnh tới 7,6% ở bệnh nhân bị nhiễm *Candida* xâm lấn. Sự phân bố đóng vai trò nổi bật trong dược động học của caspofungin trong huyết tương và là bước kiểm soát tốc độ ở cả 2 thì phân bố alpha và beta. Sự phân bố vào các mô đạt đỉnh ở 1,5 đến 2 ngày sau khi dùng thuốc khi 92% liều dùng được phân bố vào các mô. Điều này cho thấy chỉ một phần rất nhỏ caspofungin quay trở lại huyết tương dưới dạng không đổi khi đã phân bố vào mô cơ thể. Do đó, sự thải trừ xảy ra khi có sự mất cân bằng về phân bố và thể tích phân bố ước tính thật của caspofungin trong cơ thể hiện nay chưa thực hiện được.

Chuyển hóa

Caspofungin trải qua tình trạng thoái giáng tự nhiên tạo thành một hợp chất vòng mở. Thêm vào đó là sự thủy phân chuỗi peptide và quá trình N-acetyl. Hai dạng chuyển hóa trung gian, được hình thành trong quá trình thoái biến thành hợp chất vòng mở, dẫn đến một dạng liên kết với protein huyết tương ở mức độ thấp, không đảo ngược của caspofungin.

Nghiên cứu *in vitro* cho thấy caspofungin không phải là một chất ức chế men cytochrome P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 hoặc 3A4. Trong các nghiên cứu lâm sàng, caspofungin không gây ra hoặc ức chế sự chuyển hóa qua CYP3A4 của các thuốc khác. Caspofungin không phải là một cơ chất cho P-glycoprotein và là một cơ chất kém cho các men cytochrome P450.

Thải trừ

Sự thải trừ caspofungin khỏi huyết tương thường chậm với độ thanh lọc từ 10-12 ml/phút. Nồng độ của caspofungin trong huyết tương giảm theo hình thức nhiều giai đoạn theo sau các lần truyền tĩnh mạch 1 giờ với liều duy nhất. Một giai đoạn alpha ngắn xảy ra ngay sau khi truyền, tiếp theo đó là giai đoạn beta với thời gian bán thải từ 9 -11 giờ. Giai đoạn gamma cũng xảy ra với thời gian bán thải là 45 giờ. Sự phân bố, chứ không phải sự thải trừ hoặc chuyển hóa, là cơ chế chi phối ảnh hưởng đến sự thanh thải trong huyết tương.

Khoảng 75% liều đánh dấu phóng xạ được phát hiện trong 27 ngày: 41% trong nước tiểu và 34% trong phân. Có rất ít sự bài tiết hoặc biến đổi sinh học của caspofungin trong 30 giờ đầu tiên sau khi dùng. Bài xuất chậm và thời gian bán hủy ghi nhận bằng phương pháp phóng xạ là từ 12-15 ngày. Một lượng nhỏ caspofungin được bài tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi (khoảng 1,4% liều dùng).

Caspofungin thể hiện đặc tính dược động học phi tuyến tính mức độ vừa phải với sự tích lũy gia tăng khi liều được tăng lên, và phụ thuộc liều theo thời gian để đạt được trạng thái ổn định khi dùng nhiều liều.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Sự phơi nhiễm caspofungin tăng lên đã được ghi nhận ở bệnh nhân người lớn có suy thận và suy gan ở mức độ nhẹ, ở phụ nữ và người cao tuổi. Nhìn chung sự gia tăng là vừa phải và không lớn đến mức cần thiết phải chỉnh liều. Đối với các bệnh nhân người lớn có mức suy gan vừa hoặc các bệnh nhân thừa cân, một sự điều chỉnh liều là cần thiết (xem bên dưới).

Cân nặng: Cân nặng đã được xác định là có ảnh hưởng đến dược động học của caspofungin khi phân tích dược động học quần thể ở những bệnh nhân người lớn nhiễm nấm *Candida*. Nồng độ

trong huyết tương giảm khi cân nặng tăng. Phơi nhiễm trung bình ở bệnh nhân người lớn có cân nặng 80 kg được dự đoán sẽ thấp hơn 23% so với bệnh nhân người lớn có cân nặng là 60 kg (xem mục “Liều dùng, cách dùng”).

Suy gan: Ở những bệnh nhân người lớn bị suy gan nhẹ và trung bình, AUC tăng khoảng 20% và 75% tương ứng. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân người lớn suy gan nặng và bệnh nhi suy gan ở bất kỳ mức độ nào. Trong một nghiên cứu đa liều, giảm liều dùng hàng ngày còn 35 mg ở những bệnh nhân người lớn có suy gan trung bình đã cho thấy đạt được nồng độ AUC tương đương với nồng độ đạt được ở các đối tượng người lớn có chức năng gan bình thường với liều điều trị tiêu chuẩn (xem mục “Liều dùng, cách dùng”).

Suy thận: Trong một nghiên cứu lâm sàng liều đơn 70 mg, dược động học của caspofungin là tương tự nhau ở nhóm tình nguyện người lớn suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50-80 ml/phút) và nhóm chứng. Trường hợp suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 31-49 ml/phút), suy thận tiến triển (độ thanh thải creatinin 5-30 ml/phút) và suy thận giai đoạn cuối (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút và phụ thuộc lọc máu), có sự gia tăng vừa phải nồng độ của caspofungin trong huyết tương sau khi dùng một liều duy nhất (khoảng: 30 đến 49% đối với AUC). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân người lớn nhiễm *Candida* xâm lấn, *Candida* thực quản, hoặc nhiễm *Aspergillus* xâm lấn được điều trị đa liều hàng ngày với caspofungin 50 mg, suy thận từ nhẹ đến mức tiến triển không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ caspofungin. Không cần thiết phải chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận. Caspofungin không bị thẩm phân, do đó không cần thiết phải thêm liều sau khi chạy thận nhân tạo.

Giới tính: Nồng độ caspofungin huyết tương trung bình ở phụ nữ cao hơn ở nam giới 17-38%.

Người cao tuổi: Có sự gia tăng vừa phải AUC (28%) và $C_{24\text{giờ}}$ (32%) đã được quan sát thấy ở đối tượng bệnh nhân nam lớn tuổi so với bệnh nhân nam trẻ tuổi. Ở những bệnh nhân được điều trị theo kinh nghiệm hoặc những người đã xác định nhiễm *Candida* xâm lấn, các ảnh hưởng nhỏ tương tự liên quan đến tuổi đã được ghi nhận ở những bệnh nhân lớn tuổi so với bệnh nhân trẻ tuổi.

Chủng tộc: Dữ liệu dược động học của bệnh nhân cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về mặt lâm sàng trong dược động học của caspofungin được ghi nhận giữa các chủng tộc người da trắng, da đen, gốc Tây Ban Nha, và gốc Bồ Đào Nha.

Bệnh nhi:

Ở trẻ vị thành niên (12-17 tuổi) dùng caspofungin liều 50 mg/m² mỗi ngày (tối đa mỗi ngày 70 mg), AUC_{0-24 giờ} của caspofungin trong huyết tương nói chung tương đương như ở người lớn dùng liều hàng ngày caspofungin 50 mg. Tất cả các trẻ vị thành niên đều được dùng liều hàng ngày >50 mg, trong đó có 6 trong 8 người dùng liều tối đa 70 mg/ngày. Nồng độ caspofungin trong huyết tương ở những người vị thành niên này đều thấp hơn so với người lớn dùng liều hàng ngày 70 mg, là liều dùng nhiều nhất cho trẻ vị thành niên.

Ở trẻ em (từ 2 đến 11 tuổi) dùng caspofungin liều hàng ngày 50 mg/m² (tối đa 70 mg mỗi ngày), AUC_{0-24giờ} của caspofungin trong huyết tương sau khi dùng nhiều liều tương tự như người lớn dùng caspofungin 50 mg/ngày.

Ở trẻ nhỏ và trẻ mới tập đi (12-23 tháng tuổi) dùng caspofungin liều hàng ngày 50 mg/m² (tối đa 70 mg mỗi ngày), AUC_{0-24giờ} của caspofungin trong huyết tương sau khi dùng nhiều liều tương đương với ở người lớn dùng caspofungin 50 mg mỗi ngày và trẻ lớn (từ 2 đến 11 tuổi) nhận được liều hàng ngày 50 mg/m².

Nói chung, các dữ liệu hiện có về dược động học, hiệu quả và tính an toàn ở trẻ em từ 3-10 tháng tuổi còn hạn chế. Dữ liệu dược động học từ một trường hợp trẻ 10 tháng tuổi nhận được liều hàng ngày 50 mg/m² có AUC_{0-24giờ} trong phạm vi tương tự như quan sát thấy ở trẻ lớn và người lớn ở liều 50 mg/m² và 50 mg tương ứng, trong khi ở một trường hợp trẻ 6 tháng tuổi dùng liều 50 mg/m², AUC_{0-24giờ} cao hơn một chút.

Ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 3 tháng tuổi dùng caspofungin liều hàng ngày 25 mg/m² (tương ứng liều trung bình hàng ngày là 2,1 mg/kg), nồng độ đỉnh của caspofungin ($C_{1\text{giờ}}$) và nồng độ caspofungin đáy ($C_{24\text{giờ}}$) sau khi dùng nhiều liều cũng tương đương ở người lớn dùng liều hàng ngày caspofungin 50 mg. Vào Ngày 1, $C_{1\text{giờ}}$ thì tương đương và $C_{24\text{giờ}}$ hơi cao hơn (36%) ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 3 tháng tuổi so với ở người lớn. Tuy nhiên, biến đổi đã được thấy trong cả

hai chỉ số $C_{1\text{giờ}}$ (trung bình hình học Ngày 4 là 11,73 $\mu\text{g/ml}$, khoảng 2,63 - 22,05 $\mu\text{g/ml}$) và $C_{24\text{giờ}}$ (trung bình hình học Ngày 4 là 3,55 $\mu\text{g/ml}$, khoảng 0,13 - 7,17 $\mu\text{g/ml}$). Việc xác định $AUC_{0-24\text{giờ}}$ không được thực hiện trong nghiên cứu này là do lấy mẫu huyết tương được ít lần. Cũng cần ghi nhận là, hiệu lực và tính an toàn của caspofungin đã không được nghiên cứu thích đáng trong các thử nghiệm lâm sàng có liên quan đến trẻ sơ sinh và trẻ dưới 3 tháng tuổi.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại ở chuột và khỉ được cho dùng liều đến 7-8 mg/kg truyền tĩnh mạch cho thấy phản ứng tại chỗ tiêm ở chuột và khỉ, dấu hiệu giải phóng histamine ở chuột, và bằng chứng về tác dụng phụ nhắm vào gan ở khỉ. Các nghiên cứu về độc tính trên sự phát triển ở chuột cho thấy caspofungin làm giảm trọng lượng cơ thể của thai nhi và tăng tỷ lệ cốt hóa không hoàn toàn của cột sống, xương ức và xương sọ ở liều 5 mg/kg đi kèm với các tác dụng phụ có hại cho chuột mẹ như các dấu hiệu phóng thích histamine ở chuột mẹ đang mang thai. Sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh xương sườn cổ cũng được ghi nhận. Caspofungin âm tính trong các thử nghiệm in vitro về khả năng gây độc trên gen cũng như trong xét nghiệm in vivo nhiễm sắc thể trên tủy xương ở chuột nhắt. Chưa có nghiên cứu dài hạn được thực hiện trên động vật để đánh giá khả năng gây ung thư. Đối với caspofungin, không thấy ảnh hưởng trên khả năng sinh sản trong các nghiên cứu được tiến hành ở chuột đực và chuột cái với liều đến 5 mg/kg/ngày.

Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ.

Điều kiện bảo quản:

Lọ chưa mở nắp được bảo quản trong tủ lạnh ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).



Dung dịch đã pha trong lọ được bảo quản ở nhiệt độ 25°C trở xuống.

Dung dịch pha loãng để truyền cho bệnh nhân trong túi hoặc chai truyền tĩnh mạch có thể bảo quản ở nhiệt độ 25°C trở xuống trong vòng 24 giờ hoặc 48 giờ khi để trong tủ lạnh ở $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Hạn dùng:

Lọ chưa mở nắp: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Dung dịch đã pha trong lọ: 24 giờ.

Dung dịch pha loãng để truyền cho bệnh nhân trong túi hoặc chai truyền tĩnh mạch: 24 giờ hoặc 48 giờ.

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Nhà sản xuất (TCCS).

Sản xuất tại Tây Ban Nha bởi cơ sở sản xuất:

Laboratorios Normon, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6, 28760 Tres Cantos (Madrid), Spain (Tây Ban Nha)