

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



MITIWIND 500

“Thuốc này chỉ dùng theo đơn”

“Để xa tầm tay trẻ em”

“Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng”

1. Thành phần công thức của thuốc:

Mỗi lọ thuốc tiêm đông khô có chứa:

Thành phần được chất: Daptomycin 500 mg

Thành phần tá dược: Natri hydroxid vừa đủ 1 lọ

Mỗi ống dung môi pha tiêm NaCl 0,9% 10 ml có chứa:

Natri clorid 90 mg

Nước để pha thuốc tiêm vừa đủ 10 ml

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Thuốc tiêm đông khô.

Hình thức:

+ Lọ thuốc tiêm đông khô: Bột đông khô màu vàng nhạt đến nâu nhạt, đóng trong lọ thủy tinh đầy kín bằng nút cao su và có nắp nhôm bên ngoài.

+ Ống dung môi pha tiêm NaCl 0,9% 10 ml: Dung dịch trong, không màu, đóng trong ống thủy tinh, hàn kín.

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ thuốc tiêm đông khô và 1 ống dung môi pha tiêm NaCl 0,9% 10 ml.

4. Chỉ định:

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng

Người lớn và trẻ em (1 – 17 tuổi) nhiễm khuẩn da và cấu trúc có biến chứng (cSSSI) do các vi khuẩn Gram dương nhạy cảm với thuốc: *Staphylococcus aureus* (kể cả các *Staphylococcus aureus* đề kháng với methicillin), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* dưới loài *equisimilis*, và *Enterococcus faecalis* (chỉ các nhóm nhạy cảm với vancomycin).

Nhiễm *Staphylococcus aureus* huyết (vi khuẩn huyết)

- Người lớn nhiễm *Staphylococcus aureus* huyết (vi khuẩn huyết), kể cả viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn tim phải gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm và đề kháng với methicillin.

- Trẻ em (1 – 17 tuổi) nhiễm *Staphylococcus aureus* huyết (vi khuẩn huyết).

Hạn chế sử dụng

- Không chỉ định sử dụng MITIWIND 500 trong điều trị viêm phổi.

- Không chỉ định MITIWIND 500 trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn tim trái do *S.aureus*. Dữ liệu về bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn tim trái trong thử nghiệm lâm sàng sử dụng daptomycin trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* còn giới hạn; kết quả thử nghiệm lâm sàng ở những bệnh nhân này rất hiếm. Chưa có nghiên cứu sử dụng daptomycin cho bệnh nhân viêm nội tâm mạc có van tim nhân đạo.

- Tính an toàn và hiệu quả của daptomycin đường tiêm cho bệnh nhi dưới một tuổi chưa được thiết lập. Tránh tiêm daptomycin cho bệnh nhân nhi dưới một tuổi do nguy cơ tiềm ẩn ảnh hưởng đến cơ, thần kinh cơ và/hoặc hệ thần kinh (ngoại biên và/hoặc trung tâm) được quan sát thấy ở chỗ sơ sinh.

Sử dụng

- Nên tiến hành lấy các mẫu phẩm thích hợp gửi xét nghiệm vi sinh học nhằm phân lập và xác định vi khuẩn gây bệnh cũng như xác định tính nhạy cảm của chúng với daptomycin.
- Để giảm thiểu sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc và duy trì hiệu quả của MITIWIND 500 cũng như các thuốc kháng sinh khác, chỉ sử dụng MITIWIND 500 để điều trị các nhiễm khuẩn đã xác định hoặc nhiều khả năng gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm với thuốc.
- Sau khi xác định vi khuẩn gây bệnh và sự nhạy cảm của vi khuẩn nên cân nhắc chọn lựa hoặc điều chỉnh liệu pháp kháng sinh. Trong trường hợp không có được thông tin này, các thông tin về dịch tễ học và sự nhạy cảm của vi khuẩn tại địa phương có thể hữu ích cho việc lựa chọn liệu pháp điều trị theo kinh nghiệm. Có thể khởi đầu điều trị theo kinh nghiệm trong khi chờ kết quả xét nghiệm.

5. Liều dùng – cách dùng:

Cách dùng:

Chuẩn bị pha thuốc MITIWIND 500: MITIWIND 500 được cung cấp trong lọ sử dụng một lần, mỗi lọ chứa 500 mg daptomycin dưới dạng bột đông khô vô khuẩn. Lọ thuốc MITIWIND 500 được pha thành dung dịch tiêm có nồng độ 50 mg/ml, bằng kỹ thuật vô khuẩn như sau:

Lưu ý: Để làm giảm hiện tượng sủi bọt, **TRÁNH** lắc mạnh lọ thuốc trong và sau khi pha.

1. Mở nắp nhôm để hở phần trung tâm của nắp cao su.
 2. Bơm chậm 10 ml dung dịch pha tiêm natri clorid 0,9% qua phần trung tâm của nắp cao su vào lọ thuốc MITIWIND 500, hướng kim bơm vào thành của lọ thuốc.
 3. Đảm bảo toàn bộ bột thuốc MITIWIND 500 đều thấm nước bằng cách xoay nhẹ lọ thuốc.
 4. Giữ yên lọ thuốc đã thấm nước trong 10 phút.
 5. Xoay nhẹ hoặc lắc vòng lọ thuốc trong vài phút, khi cần, để có dung dịch thuốc tan hoàn toàn.
- Để tiêm tĩnh mạch trong khoảng 2 phút, sử dụng lượng thể tích thích hợp của dung dịch pha tiêm MITIWIND 500 (nồng độ 50 mg/ml).
 - Để truyền tĩnh mạch trong khoảng 30 phút, lượng thể tích thích hợp của dung dịch pha tiêm MITIWIND 500 (nồng độ 50 mg/ml) nên được pha loãng thêm bằng kỹ thuật vô khuẩn, vào túi đựng 50 ml dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch Natri clorid 0,9%.
 - Thuốc dùng đường tĩnh mạch nên được kiểm tra bằng mắt xem có các phần tử lạ trước khi sử dụng.
 - Thuốc MITIWIND 500 không chứa chất bảo quản hoặc chất kìm khuẩn, cần phải tuân thủ kỹ thuật vô khuẩn khi pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch. Các nghiên cứu về độ ổn định đã chứng tỏ dung dịch thuốc sau khi pha ổn định trong lọ trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng (không quá 30 °C) và ổn định đến 48 giờ nếu bảo quản trong điều kiện lạnh ở 2 – 8 °C.
 - Dung dịch thuốc sau khi pha loãng ổn định trong túi dịch truyền trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng (không quá 30 °C) và 48 giờ khi bảo quản trong điều kiện lạnh. Tổng thời gian bảo quản (dung dịch thuốc pha tiêm trong lọ và dung dịch thuốc pha loãng trong túi dịch truyền)

không nên vượt quá 12 giờ ở nhiệt độ phòng (không quá 30 °C) và không nên vượt quá 48 giờ ở điều kiện lạnh.

- Lọ thuốc MITIWIND 500 chỉ sử dụng một lần.
- Người lớn: Tiêm tĩnh mạch dung dịch MITIWIND 500 đã hoàn nguyên (nồng độ 50 mg/ml) trong 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong 30 phút.
- Trẻ em 7 – 17 tuổi: Pha loãng dung dịch MITIWIND 500 đã hoàn nguyên (nồng độ 50 mg/ml) trong túi dung dịch truyền 50 ml và truyền tĩnh mạch trong 30 phút, tốc độ truyền nên được duy trì ở 1,67 ml/phút.
- Trẻ em 1 – 6 tuổi: Pha loãng dung dịch MITIWIND 500 đã hoàn nguyên (nồng độ 50 mg/ml) trong túi dung dịch Natri clorid 0,9% 25 ml và truyền tĩnh mạch trong 60 phút, tốc độ truyền nên được duy trì ở 0,42 ml/phút.

Các dung dịch tương thích dùng đường tĩnh mạch:

MITIWIND 500 tương thích với dung dịch tiêm Natri clorid 0,9% và Nước để pha thuốc tiêm.

Tương kỵ

- MITIWIND 500 không tương thích với các dung dịch pha loãng có chứa dextrose.
- Không nên tiêm truyền MITIWIND 500 bằng bơm bóng truyền tĩnh mạch ReadyMED®.
- Vì các dữ liệu về tính tương hợp của MITIWIND 500 với các thuốc sử dụng đường tĩnh mạch khác còn hạn chế, không nên thêm các thuốc khác vào lọ thuốc MITIWIND 500 sử dụng một lần hoặc truyền chung đường truyền với MITIWIND 500. Khi sử dụng cùng bộ dây truyền liên tiếp cho các thuốc khác nhau, nên rửa bộ dây truyền bằng dung dịch truyền tĩnh mạch tương thích trước và sau khi truyền MITIWIND 500.

Liều dùng:

Thời gian tiêm, truyền tĩnh mạch

- Người lớn: Tiêm tĩnh mạch dung dịch MITIWIND 500 đã hoàn nguyên (nồng độ 50 mg/ml) trong 2 phút hoặc truyền tĩnh mạch trong 30 phút.
- Trẻ em 7 – 17 tuổi: Truyền tĩnh mạch dung dịch MITIWIND 500 đã hoàn nguyên (nồng độ 50 mg/ml) trong 30 phút.
- Trẻ em 1 – 6 tuổi: Truyền tĩnh mạch dung dịch MITIWIND 500 đã hoàn nguyên (nồng độ 50 mg/ml) trong 60 phút.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng (cSSSI)

- Người lớn: Daptomycin 4 mg/kg, sử dụng đường tĩnh mạch 1 lần mỗi 24 giờ trong 7 – 14 ngày.
- Trẻ em (1 – 17 tuổi):

Bảng 1: Liều dùng MITIWIND 500 khuyến cáo cho trẻ em mắc cSSSI

Nhóm tuổi	Liều dùng*	Thời gian điều trị
12 – 17 tuổi	5 mg/kg x 1 lần/24 giờ, truyền trong 30 phút	Đến 14 ngày
7 – 11 tuổi	7 mg/kg x 1 lần/24 giờ, truyền trong 30 phút	
2 – 6 tuổi	9 mg/kg x 1 lần/24 giờ, truyền trong 60 phút	
1 - <2 tuổi	10 mg/kg x 1 lần/24 giờ, truyền trong 60 phút	

*Liều dùng khuyến cáo dành cho trẻ em (1 – 17 tuổi) có chức năng thận bình thường. Điều chỉnh liều dùng cho trẻ em bị suy thận chưa được thiết lập.

Người lớn nhiễm *Staphylococcus aureus* huyết (vi khuẩn huyết), kể cả viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn tim phải gây ra bởi các vi khuẩn nhạy cảm và đề kháng với methicillin

Daptomycin 6 mg/kg trong dung dịch tiêm Natri clorid 0,9%, sử dụng đường tĩnh mạch, 1 lần mỗi 24 giờ trong 2-6 tuần. Dữ liệu an toàn về việc sử dụng daptomycin trong hơn 28 ngày còn hạn chế.

Trẻ em nhiễm *Staphylococcus aureus* huyết (vi khuẩn huyết)

Bảng 2: Liều dùng MITIWIND 500 khuyến cáo cho trẻ em nhiễm *Staphylococcus aureus* huyết (vi khuẩn huyết)

Nhóm tuổi	Liều dùng*	Thời gian điều trị
12 – 17 tuổi	7 mg/kg x 1 lần/24 giờ, truyền trong 30 phút	Đến 42 ngày
7 – 11 tuổi	9 mg/kg x 1 lần/24 giờ, truyền trong 30 phút	
1 – 6 tuổi	12 mg/kg x 1 lần/24 giờ, truyền trong 60 phút	

*Liều dùng khuyến cáo dành cho trẻ em (1 – 17 tuổi) có chức năng thận bình thường. Điều chỉnh liều dùng cho trẻ em bị suy thận chưa được thiết lập.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Không cần điều chỉnh liều ở người lớn có độ thanh thải (Cl_{cr}) lớn hơn hoặc bằng 30 ml/phút. Liều khuyến cáo cho bệnh nhân có độ thanh thải creatin (Cl_{cr}) dưới 30 ml/phút, bao gồm bệnh nhân chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc liên tục ngoại trú (CAPD), là 4 mg/kg (cSSSI) hoặc 6 mg/kg (nhiễm *S.aureus* huyết) x 1 lần/48 giờ (bảng 3). Khi có thể, nên sử dụng MITIWIND 500 sau khi đã hoàn tất chạy thận nhân tạo trong ngày chạy thận nhân tạo (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*, “*Sử dụng thuốc ở các đối tượng đặc biệt*”)

Bảng 3: Liều dùng MITIWIND 500 khuyến cáo cho người lớn

Độ thanh thải creatinin (Cl_{cr})	Liều dùng	
	cSSSI	Nhiễm <i>S.aureus</i> huyết
≥ 30 ml/min	4 mg/kg x 1 lần/24 giờ	6 mg/kg x 1 lần/24 giờ
< 30 ml/min, bao gồm CAPD	4 mg/kg x 1 lần/48 giờ*	6 mg/kg x 1 lần/48 giờ*

*Khi có thể, nên sử dụng MITIWIND 500 sau khi đã hoàn tất việc chạy thận nhân tạo trong ngày chạy thận nhân tạo.

6. Chống chỉ định:

- Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

7. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Phản ứng quá mẫn/Sốc phản vệ

Đã ghi nhận phản ứng quá mẫn/sốc phản vệ và có thể đe dọa tính mạng khi sử dụng các kháng sinh bao gồm daptomycin. Nếu xảy ra phản ứng dị ứng với daptomycin, ngưng sử dụng thuốc và áp dụng các liệu pháp điều trị thích hợp.

Bệnh cơ và tiêu cơ vân

- Bệnh cơ, được định nghĩa là đau cơ hoặc yếu cơ kết hợp với việc tăng creatin phosphokinase (CPK) lên hơn 10 lần mức giới hạn trên của mức bình thường (ULN), đã được báo cáo khi tiêm daptomycin. Tiêu cơ vân, có hoặc không có suy thận cấp cũng đã được báo cáo khi tiêm daptomycin (xem *Tác dụng không mong muốn (ADR)*).

- Bệnh nhân dùng daptomycin đường tiêm nên được theo dõi sự phát triển của đau hoặc yếu cơ, đặc biệt là ở các chi ngoại biên. Ở những bệnh nhân tiêm daptomycin, nồng độ CPK nên được theo dõi hàng tuần và thường xuyên hơn ở những bệnh nhân đã được điều trị gần đây hoặc đồng thời với một chất ức chế HMG-CoA reductase hoặc ở những bệnh nhân tăng CPK trong khi điều trị bằng daptomycin đường tiêm.
- Ở những bệnh nhân trưởng thành bị suy thận, nên theo dõi cả chức năng thận và CPK thường xuyên hơn 1 lần/tuần (xem *Sử dụng thuốc ở các đối tượng đặc biệt*).
- Không nên dùng daptomycin dạng tiêm thường xuyên hơn 1 lần/ngày. Nên ngừng sử dụng daptomycin đường tiêm khi bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng bệnh lý cơ không giải thích được đi kèm với tăng CPK > 1000 U/L ($\sim 5 \times$ ULN) và ở bệnh nhân có mức tăng đáng kể > 2000 U/L ($\geq 10 \times$ ULN) mà không có triệu chứng. Ngoài ra, nên cân nhắc tạm thời ngưng các thuốc liên quan đến tiêu cơ vân, như thuốc ức chế HMG-CoA reductase, ở bệnh nhân đang dùng daptomycin đường tiêm.

Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan

Đã ghi nhận viêm phổi tăng bạch cầu ái toan ở những bệnh nhân tiêm daptomycin. Trong các trường hợp báo cáo liên quan đến daptomycin đường tiêm, bệnh nhân phát sốt, khó thở kèm suy hô hấp giảm oxy và thâm nhiễm phổi lan tỏa hoặc viêm phổi tổ chức. Nói chung, bệnh nhân phát bệnh viêm phổi tăng bạch cầu ái toan từ 2 – 4 tuần sau khi bắt đầu sử dụng daptomycin đường tiêm và cải thiện triệu chứng khi ngừng dùng daptomycin đường tiêm và áp dụng liệu pháp điều trị steroid. Đã ghi nhận tái phát viêm phổi tăng bạch cầu ái toan do tái tiếp xúc. Bệnh nhân phát hiện các dấu hiệu và triệu chứng như vậy trong quá trình sử dụng daptomycin đường tiêm nên được đánh giá sớm và ngừng dùng daptomycin đường tiêm ngay lập tức. Khuyến cáo điều trị bằng steroid toàn thân.

Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)

DRESS đã được báo cáo với daptomycin dạng tiêm sau khi thuốc được lưu hành (xem *Tác dụng không mong muốn (ADR)*). Những bệnh nhân bị phát ban da, sốt, tăng bạch cầu ái toan ngoại biên và suy giảm chức năng cơ quan toàn thân (ví dụ: gan, thận, phổi) trong khi dùng daptomycin đường tiêm nên được đánh giá y tế. Nếu nghi ngờ DRESS, hãy ngừng ngay daptomycin đường tiêm và tiến hành điều trị thích hợp.

Viêm thân kẽ - ồng thân (TIN)

TIN đã được báo cáo với daptomycin dạng tiêm sau khi thuốc được lưu hành (xem *Tác dụng không mong muốn (ADR)*). Những bệnh nhân mới bị suy thận hoặc tình trạng xấu đi trong khi dùng daptomycin đường tiêm nên được đánh giá y tế. Nếu nghi ngờ TIN, hãy ngừng ngay daptomycin đường tiêm và tiến hành điều trị thích hợp.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Các trường hợp bệnh lý thần kinh ngoại biên đã được báo cáo với daptomycin dạng tiêm sau khi thuốc được lưu hành (xem *Tác dụng không mong muốn (ADR)*). Do đó, các bác sĩ nên cảnh giác với các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh lý thần kinh ngoại biên ở những bệnh nhân dùng daptomycin đường tiêm. Theo dõi bệnh lý thần kinh và cân nhắc ngừng thuốc.

Ảnh hưởng đến hệ thần kinh và/hoặc hệ cơ tiêu hóa ở bệnh nhân nhi dưới 12 tháng tuổi

Tránh sử dụng daptomycin đường tiêm cho bệnh nhân nhi dưới 12 tháng tuổi do nguy cơ tác dụng tiêu hóa đối với hệ cơ, thần kinh cơ và/hoặc hệ thần kinh (cả ngoại biên và/hoặc trung ương) được quan sát thấy ở chó sơ sinh khi tiêm daptomycin vào tĩnh mạch.

Tiêu chảy liên quan đến Clostridioides difficile

- Tiêu chảy liên quan đến *Clostridioides difficile* (CDAD) đã được báo cáo khi sử dụng hầu hết các kháng sinh toàn thân, bao gồm cả daptomycin đường tiêm, và có thể ở mức độ nghiêm trọng từ tiêu chảy nhẹ đến viêm đại tràng gây tử vong (xem *Tác dụng không mong muốn (ADR)*). Điều trị bằng các chất kháng khuẩn làm thay đổi hệ vi khuẩn bình thường của ruột kết, dẫn đến sự phát triển quá mức của *C. difficile*.
- *C. difficile* tạo ra độc tố A và B, góp phần vào sự phát triển của CDAD. Các chủng *C. difficile* sản xuất độc tố cao làm tăng tỷ lệ mắc bệnh và tử vong, vì những bệnh nhiễm trùng này có thể khó điều trị bằng liệu pháp kháng sinh và có thể phải cắt bỏ đại tràng. CDAD phải được xem xét ở tất cả các bệnh nhân bị tiêu chảy sau khi sử dụng kháng sinh. Cần khai thác cẩn thận tiền sử bệnh vì CDAD đã được báo cáo xảy ra hơn 2 tháng sau khi sử dụng các kháng sinh.
- Nếu nghi ngờ hoặc đã xác nhận CDAD, có thể cần phải ngừng sử dụng kháng sinh mà không nhằm mục đích chống lại *C. difficile*. Quản lý chất lỏng và chất điện giải phù hợp, bổ sung protein, điều trị kháng khuẩn *C. difficile* và đánh giá phẫu thuật nên được tiến hành theo chỉ định lâm sàng.

Viêm nội tâm mạc/nhiễm khuẩn *S. aureus* huyết kéo dài hoặc tái phát

- Bệnh nhân nhiễm *S. aureus* huyết kéo dài hoặc tái phát hoặc kém đáp ứng lâm sàng nên được cấy máu lại nhiều lần. Nếu cấy máu dương tính với *S. aureus*, nên thực hiện kiểm tra độ nhạy cảm bằng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vi khuẩn phân lập sử dụng quy trình chuẩn, cũng như đánh giá lại chẩn đoán để loại trừ các ổ nhiễm khuẩn khác chưa xác định. Có thể tiến hành các can thiệp ngoại khoa thích hợp (ví dụ: cắt lọc, tháo các bộ phận giả, phẫu thuật thay van) và/hoặc xem xét thay đổi chế độ điều trị với kháng sinh.
- Thất bại trong điều trị viêm nội tâm mạc/nhiễm khuẩn *S. aureus* huyết kéo dài hoặc tái phát có thể là do giảm tính nhạy cảm với daptomycin (bằng chứng là tăng MIC của chủng *S. aureus*).

Giảm hiệu quả ở bệnh nhân suy thận mức độ trung bình

Dữ liệu hạn chế có sẵn từ hai thử nghiệm nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng (cSSSI) phase 3 về hiệu quả lâm sàng của daptomycin đường tiêm ở bệnh nhân trưởng thành có độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) < 50 ml/phút; chỉ 31/534 (6%) bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin đường tiêm trong quần thể điều trị có chủ đích (ITT) có Cl_{cr} ban đầu < 50 ml/phút. Bảng 4 cho thấy số lượng bệnh nhân trưởng thành theo chức năng thận và nhóm điều trị đã thành công về mặt lâm sàng trong các thử nghiệm cSSSI phase 3.

Bảng 4: Tỷ lệ thành công trên lâm sàng theo nhóm điều trị và chức năng thận trong các thử nghiệm cSSSI phase 3 ở bệnh nhân người lớn (quần thể ITT)



	Tỷ lệ thành công n/N (%)	
	Tiêm daptomycin 4 mg/kg x 1 lần/24 giờ	Thuốc so sánh
50 – 70 ml/phút	25/38 (66%)	30/48 (63%)
30 – <50 ml/phút	7/15 (47%)	20/35 (57%)

Trong một phân tích phân nhóm về quần thể ITT trong thử nghiệm phase 3 nhiễm khuẩn huyết/viêm nội tâm mạc do *S. aureus*, tỷ lệ thành công trên lâm sàng của ở người lớn được điều trị bằng daptomycin đường tiêm thấp hơn ở những bệnh nhân có Cl_{cr} ban đầu <50 ml/phút (xem Bảng 5). Sự giảm cường độ thể hiện trong Bảng 3 không được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh.

Bảng 5: Tỷ lệ thành công trên lâm sàng khi thử nghiệm điều trị theo phân nhóm điều trị và độ thanh thải creatinin ban đầu trong thử nghiệm nhiễm khuẩn huyết/viêm nội tâm mạc do *S. aureus* ở bệnh nhân người lớn (quần thể ITT)

Cl_{cr} ban đầu	Tỷ lệ thành công n/N (%)			
	Tiêm daptomycin 6 mg/kg x 1 lần/24 giờ		Thuốc so sánh	
	Nhiễm khuẩn huyết	Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn tim phải	Nhiễm khuẩn huyết	Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn tim phải
> 80 ml/phút	30/50 (60%)	7/14 (50%)	19/42 (45%)	5/11 (46%)
50 – 80 ml/phút	12/26 (46%)	1/4 (25%)	13/31 (42%)	1/2 (50%)
30 – <50 ml/phút	2/14 (14%)	0/1 (0%)	7/17 (41%)	1/1 (100%)

Hãy xem xét những dữ liệu này khi lựa chọn liệu pháp kháng khuẩn để sử dụng cho bệnh nhân người lớn suy thận từ trung bình đến nặng.

Tăng chỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR)/ thời gian prothrombin kéo dài

Đã có ghi nhận nồng độ daptomycin trong huyết tương có liên quan về mặt lâm sàng gây kéo dài đáng kể thời gian prothrombin (PT) và tăng chỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR) giả khi một số thuốc thử thromboplastin tái tổ hợp để định lượng (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc

Kê đơn daptomycin đường tiêm trong trường hợp đã được chứng minh hoặc nghi ngờ rõ ràng không có nhiễm khuẩn hoặc chỉ định dự phòng không có khả năng mang lại lợi ích cho bệnh nhân và làm tăng nguy cơ phát triển vi khuẩn kháng thuốc.

Sử dụng thuốc ở các đối tượng đặc biệt

Trẻ em

- Tính an toàn và hiệu quả của daptomycin đường tiêm trong điều trị cSSSI và nhiễm *S. aureus* huyết (vi khuẩn huyết) đã được thiết lập ở trẻ em từ 1 đến 17 tuổi.

- Tính an toàn và hiệu quả của daptomycin khi tiêm ở trẻ em dưới 1 tuổi chưa được thiết lập. Tránh tiêm daptomycin cho bệnh nhân nhi dưới một tuổi do nguy cơ tiềm ẩn ảnh hưởng đến cơ thần kinh cơ và/hoặc hệ thần kinh (ngoại biên và/hoặc trung tâm) được quan sát thấy ở chó sơ sinh.
- Daptomycin đường tiêm không được chỉ định ở trẻ em bị suy thận.
- Daptomycin đường tiêm chưa được nghiên cứu ở trẻ em bị các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn khác.

Người cao tuổi

- Trong các thử nghiệm lâm sàng phase 3 ở người lớn điều trị cSSSI và nhiễm khuẩn huyết/viêm nội tâm mạc do *S. aureus*, tỷ lệ thành công lâm sàng ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi thấp hơn so với bệnh nhân < 65 tuổi. Ngoài ra, các tác dụng không mong muốn xuất hiện trong điều trị phổ biến hơn ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi so với bệnh nhân < 65 tuổi.
- Sự tiếp xúc của daptomycin ở người cao tuổi khỏe mạnh cao hơn ở những người trẻ tuổi khỏe mạnh.
- Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều tiêm daptomycin cho bệnh nhân cao tuổi có độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) ≥ 30 ml/phút (xem *Liều dùng - Cách dùng*).

Bệnh nhân suy thận

- Daptomycin được thải trừ chủ yếu qua thận; do đó, khuyến cáo điều chỉnh khoảng cách liều daptomycin cho bệnh nhân trưởng thành có $Cl_{cr} < 30$ mL/phút, bao gồm cả bệnh nhân chạy thận nhân tạo hoặc thẩm phân phúc mạc lưu động liên tục (CAPD). Ở những bệnh nhân trưởng thành bị suy thận, nên theo dõi cả chức năng thận và creatine phosphokinase (CPK) thường xuyên hơn 1 lần/tuần (xem *Liều dùng - Cách dùng*).
- Chế độ liều dùng cho daptomycin dạng tiêm ở bệnh nhân bị suy thận chưa được thiết lập.

Cảnh báo tá dược: Thuốc này có chứa 39,4 mg natri trong mỗi lọ dung dịch sau khi hoàn nguyên, tương đương 2,0% trong khẩu phần natri tối đa mỗi ngày được khuyến cáo cho người lớn là 2 g.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

- Dữ liệu được công bố hạn chế về việc sử dụng daptomycin ở phụ nữ mang thai là không đủ để thông báo nguy cơ liên quan đến thuốc đối với dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai. Trong các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động vật được thực hiện ở chuột cống và thỏ, daptomycin được tiêm tĩnh mạch trong quá trình hình thành các cơ quan với liều tương ứng gấp 2 và 4 lần liều khuyến cáo cho người là 6 mg/kg (dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) cho thấy không có bằng chứng về kết quả phát triển bất lợi.
- Nguy cơ cơ bản về dị tật bẩm sinh nghiêm trọng và sảy thai đối với những bệnh nhân được chỉ định là không rõ. Tất cả các trường hợp mang thai đều có nguy cơ dị tật bẩm sinh, sảy thai hoặc các kết quả bất lợi khác.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

Dữ liệu được công bố hạn chế báo cáo rằng daptomycin có trong sữa mẹ ở liều trên trẻ sơ sinh bằng 0,1% liều của mẹ. Không có thông tin về tác dụng của daptomycin đối với trẻ bú mẹ hoặc tác dụng của daptomycin đối với việc tiết sữa. Các lợi ích về sức khỏe và sự phát triển của việc cho con bú nên được xem xét cùng với nhu cầu lâm sàng của người mẹ đối với daptomycin dạng tiêm và bất kỳ tác dụng phụ tiềm ẩn nào đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ do daptomycin dạng tiêm hoặc do tình trạng bệnh nền của người mẹ.

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

- Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.
- Dựa trên các báo cáo về các tác dụng không mong muốn của thuốc, daptomycin được xem như là không gây ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc:

Chất ức chế HMG-CoA reductase

- Ở người trưởng thành khỏe mạnh, sử dụng đồng thời daptomycin và simvastatin không ảnh hưởng đến nồng độ đáy của simvastatin trong huyết tương và không có báo cáo về bệnh cơ xương.
- Tuy nhiên, các chất ức chế HMG-CoA reductase có thể gây ra bệnh cơ, biểu hiện là đau hoặc yếu cơ liên quan đến nồng độ creatin phosphokinase (CPK) tăng cao. Kinh nghiệm về việc sử dụng đồng thời các chất ức chế HMG-CoA reductase và daptomycin ở bệnh nhân còn hạn chế; do đó, nên cân nhắc tạm thời ngừng sử dụng các chất ức chế HMG-CoA reductase ở những bệnh nhân dùng daptomycin dạng tiêm.

Tương tác thuốc và các xét nghiệm

- Đã ghi nhận nồng độ daptomycin trong huyết tương mức lâm sàng gây ra sự kéo dài giả thời gian prothrombin (PT) phụ thuộc theo nồng độ và sự gia tăng tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) khi sử dụng thuốc thử thromboplastin tái tổ hợp để định lượng. Có thể giảm thiểu khả năng dẫn đến kết quả sai lệch bằng cách lấy máu để thử PT hoặc INR gần thời điểm nồng độ daptomycin huyết tương ở mức đáy (trough). Tuy nhiên, nồng độ daptomycin ở mức đáy cũng có thể đủ gây ra tương tác.
- Nếu trị số PT/INR cao bất thường ở các bệnh nhân điều trị với daptomycin đường tiêm, khuyến cáo các bác sỹ lâm sàng:
 1. Lập lại đánh giá chỉ số PT/INR, lấy mẫu trước khi tiêm liều daptomycin kế tiếp (nghĩa là vào thời điểm nồng độ đáy của thuốc). Nếu chỉ số PT/INR thu được ở thời điểm đáy tiếp tục tăng dần đều vượt trên dự kiến, xem xét phương pháp thay thế để đánh giá chỉ số PT/INR.
 2. Đánh giá các nguyên nhân khác có thể gây ra tăng giá trị PT/INR bất thường.

Tương kỵ thuốc:

- MITIWIND 500 không tương thích với các dung dịch pha loãng có chứa dextrose.
- Không nên tiêm truyền MITIWIND 500 bằng bơm bóng truyền tĩnh mạch ReadyMED®.
- Vì các dữ liệu về tính tương hợp của MITIWIND 500 với các thuốc sử dụng đường tĩnh mạch khác còn hạn chế, không nên thêm các thuốc khác vào lọ thuốc MITIWIND 500 sử dụng một lần hoặc truyền chung đường truyền với MITIWIND 500. Khi sử dụng cùng bộ

dây truyền liên tiếp cho các thuốc khác nhau, nên rửa bộ dây truyền bằng dung dịch truyền tĩnh mạch tương thích trước và sau khi truyền MITIWIND 500.

11. Tác dụng không mong muốn (ADR):

Các tác dụng không mong muốn sau đây được mô tả hoặc mô tả chi tiết hơn trong mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*

- Phản ứng quá mẫn/Sốc phản vệ
- Bệnh cơ và tiêu cơ vân
- Viêm phổi tăng bạch cầu ái toan
- Phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân
- Viêm thận kẽ - ống thận
- Bệnh thần kinh ngoại vi
- Tăng chỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR)/thời gian prothrombin kéo dài (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc*)

Các tác dụng không mong muốn ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong các điều kiện rất khác nhau nên tỷ lệ tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ trong các thử nghiệm lâm sàng của một loại thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ quan sát được trong thực tế.

Các tác dụng không mong muốn ghi nhận trong thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân người lớn

Các thử nghiệm lâm sàng thu nhận 1.864 bệnh nhân trưởng thành được điều trị bằng daptomycin và 1.416 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh.

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng ở người lớn

Trong các thử nghiệm nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng (cSSSI) phase 3 ở người lớn, daptomycin dạng tiêm đã bị ngừng sử dụng ở 15/534 (2,8%) bệnh nhân do tác dụng không mong muốn, trong khi thuốc so sánh bị ngừng sử dụng ở 17/558 (3,0%) bệnh nhân.

Tỷ lệ các phản ứng bất lợi phổ biến nhất, được sắp xếp theo nhóm cơ quan, được quan sát thấy ở bệnh nhân trưởng thành mắc cSSSI (dùng daptomycin 4 mg/kg) được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6: Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn xảy ra ở $\geq 2\%$ bệnh nhân người lớn trong nhóm điều trị bằng daptomycin dạng tiêm và $\geq$ nhóm điều trị bằng thuốc so sánh trong các thử nghiệm cSSSI phase 3

Tác dụng không mong muốn	Số bệnh nhân người lớn – n (%)	
	Daptomycin dạng tiêm 4 mg/kg (N=534)	Thuốc so sánh (N=558)*
Rối loạn hệ tiêu hóa		
Tiêu chảy	5,2	4,3
Rối loạn hệ thần kinh		
Nhức đầu	5,4	5,4
Chóng mặt	2,2	2,0
Rối loạn da/dưới da		
Phát ban	4,3	3,8

Xét nghiệm		
Xét nghiệm chức năng gan bất thường	3,0	1,6
Tăng CPK	2,8	1,8
Nhiễm trùng		
Nhiễm trùng đường tiết niệu	2,4	0,5
Rối loạn mạch máu		
Hạ huyết áp	2,4	1,4
Rối loạn hệ hô hấp		
Khó thở	2,1	1,6

* Thuốc so sánh: vancomycin (1 g mỗi 12 giờ IV) hoặc penicillin bán tổng hợp chống tụ cầu (ví dụ: nafcillin, oxacillin, cloxacillin hoặc flucloxacillin; 4 đến 12 g/ngày IV chia làm nhiều lần).

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc (có thể liên quan đến thuốc) xảy ra ở <1% bệnh nhân người lớn dùng daptomycin trong các thử nghiệm cSSSI như sau:

Toàn thân: mệt mỏi, suy nhược, rét run, đỏ bừng, mẩn cảm

Máu/hệ bạch huyết: tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu, tăng bạch cầu ái toan, tăng chỉ số chuẩn hóa quốc tế (INR)

Hệ tim mạch: loạn nhịp trên thất

Da: chàm

Hệ tiêu hóa: đầy bụng, viêm miệng, vàng da, tăng lactat dehydrogenase huyết thanh

Chuyển hóa/dinh dưỡng: hạ magie máu, tăng bicarbonat huyết thanh, rối loạn điện giải

Hệ cơ xương: đau cơ, chuột rút cơ, yếu cơ, đau khớp

Hệ thần kinh: chóng mặt, thay đổi trạng thái tinh thần, dị cảm

Giác quan: rối loạn vị giác, kích ứng mắt

Nhiễm *S. aureus* huyết/viêm nội tâm mạc ở người lớn

- Trong thử nghiệm nhiễm khuẩn huyết/viêm nội tâm mạc do *S. aureus* ở bệnh nhân người lớn, daptomycin dạng tiêm đã bị ngừng sử dụng ở 20/120 (16,7%) bệnh nhân do tác dụng không mong muốn, trong khi thuốc so sánh bị ngừng sử dụng ở 21/116 (18,1%) bệnh nhân.
- Nhiễm khuẩn gram âm nghiêm trọng (bao gồm cả nhiễm khuẩn huyết) đã được báo cáo ở 10/120 (8,3%) bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin đường tiêm và 0/115 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh. Thuốc so sánh là liệu pháp kép bao gồm gentamicin ban đầu trong 4 ngày. Nhiễm khuẩn đã được báo cáo trong quá trình điều trị và trong thời gian theo dõi sớm và muộn. Nhiễm khuẩn gram âm bao gồm viêm đường mật, viêm tụy do rượu, viêm tủy xương ức/viêm trung thất, nhồi máu ruột, bệnh Crohn tái phát, nhiễm khuẩn huyết tái phát và nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát do một số vi khuẩn gram âm khác nhau gây ra.
- Tỷ lệ các phản ứng bất lợi phổ biến nhất, được sắp xếp theo phân loại hệ cơ quan (SOC), được quan sát thấy ở những bệnh nhân trưởng thành bị nhiễm khuẩn huyết/viêm nội tâm mạc do *S. aureus* (liều daptomycin 6 mg/kg) được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 7: Tỷ lệ các phản ứng bất lợi xảy ra ở $\geq 5\%$ bệnh nhân người lớn trong nhóm điều trị bằng daptomycin dạng tiêm và $\geq$ nhóm điều trị bằng thuốc so sánh trong thử nghiệm nhiễm khuẩn huyết/viêm nội tâm mạc do *S. aureus*

Tác dụng không mong muốn*	Số bệnh nhân người lớn – n (%)	
	Daptomycin dạng tiêm 6 mg/kg (N=120)	Thuốc so sánh (N=116)**
Nhiễm trùng và nhiễm độc		
Nhiễm trùng huyết NOS	6 (5%)	3 (3%)
Nhiễm khuẩn huyết	6 (5%)	0 (0%)
Rối loạn tiêu hóa		
Đau bụng NOS	7 (6%)	4 (3%)
Rối loạn chung và tại nơi tiêm truyền		
Đau ngực	8 (7%)	7 (6%)
Phù NOS	8 (7%)	5 (4%)
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		
Đau họng – thanh quản	10 (8%)	2 (2%)
Rối loạn da và mô dưới da		
Ngứa	7 (6%)	6 (5%)
Tăng tiết mồ hôi	6 (5%)	0 (0%)
Rối loạn tâm thần		
Mất ngủ	11 (9%)	8 (7%)
Xét nghiệm		
Tăng creatinin phosphokinase huyết	8 (7%)	1 (1%)
Rối loạn mạch máu		
Tăng huyết áp	7 (6%)	3 (3%)

*NOS: Không xác định khác

**Thuốc so sánh: vancomycin (1 g mỗi 12 giờ IV) hoặc một loại penicillin bán tổng hợp chống tụ cầu (ví dụ: nafcillin, oxacillin, cloxacillin, hoặc flucloxacillin; 2 g mỗi 4 giờ IV), và gentamicin liều thấp ban đầu.

Các phản ứng sau đây, không bao gồm các tác dụng không mong muốn ở trên, đã được báo cáo là có thể liên quan đến daptomycin đường tiêm:

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: tăng bạch cầu ái toan, bệnh hạch bạch huyết, tăng tiểu cầu, giảm tiểu cầu

Rối loạn tim: rung nhĩ, cuồng nhĩ, ngừng tim

Rối loạn tai và mê đạo: ù tai

Rối loạn mắt: nhìn mờ

Rối loạn tiêu hóa: khô miệng, khó chịu vùng thượng vị, đau nước, giảm cảm giác miệng

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng: nhiễm nấm candida NOS, nhiễm nấm âm đạo, nấm huyết, nấm miệng, nấm đường tiết niệu

Xét nghiệm: tăng phospho máu, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng INR, xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng alanin aminotransferase, tăng aspartat aminotransferase, kéo dài thời gian prothrombin.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: giảm thèm ăn NOS

Rối loạn cơ xương và mô liên kết: đau cơ

Rối loạn hệ thần kinh: rối loạn vận động, dị cảm

Rối loạn tâm thần: ảo giác NOS

Rối loạn thận và tiết niệu: protein niệu, suy thận NOS

Rối loạn da và mô dưới da: ngứa toàn thân, phát ban dạng mụn nước

Các thử nghiệm khác ở người lớn

Trong các thử nghiệm giai đoạn 3 về viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (CAP) ở bệnh nhân người lớn, tỷ lệ tử vong và tỷ lệ các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên tim, hô hấp ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc tiêm daptomycin cao hơn ở bệnh nhân dùng thuốc so sánh. Những khác biệt này là do thiếu hiệu quả điều trị của daptomycin tiêm trong điều trị CAP ở những bệnh nhân gặp phải các tác dụng không mong muốn này.

Những thay đổi trong xét nghiệm ở người lớn

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng ở người lớn

Trong các thử nghiệm cSSSI phase 3 trên bệnh nhân trưởng thành được tiêm daptomycin với liều 4 mg/kg, sự gia tăng CPK được báo cáo là tác dụng không mong muốn lâm sàng ở 15/534 (2,8%) bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin đường tiêm, so với 10/558 (1,8%) bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh. Trong số 534 bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin, 1 bệnh nhân (0,2%) có triệu chứng đau hoặc yếu cơ liên quan đến tăng CPK hơn 4 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN). Các triệu chứng được giải quyết trong vòng 3 ngày và CPK trở lại bình thường trong vòng 7 đến 10 ngày sau khi ngừng điều trị (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Bảng 8 tóm tắt sự thay đổi CPK từ lúc ban đầu đến khi kết thúc điều trị trong các thử nghiệm cSSSI ở người lớn.

Bảng 8: Tỷ lệ tăng CPK so với ban đầu trong quá trình điều trị ở nhóm điều trị bằng thuốc tiêm daptomycin hoặc nhóm điều trị bằng thuốc so sánh trong các thử nghiệm cSSSI phase 3 ở người lớn

Sự thay đổi CPK	Tất cả bệnh nhân người lớn				Tất cả bệnh nhân có CPK ban đầu bình thường			
	Daptomycin dạng tiêm 4 mg/kg (N=430)		Thuốc so sánh (N=459)*		Daptomycin dạng tiêm 4 mg/kg (N=374)		Thuốc so sánh (N=392)*	
	%	n	%	n	%	n	%	n
Không tăng	90,7	390	91,1	418	91,2	341	91,1	357
Giá trị lớn nhất								
> 1 x ULN**	9,3	40	8,9	41	8,8	33	8,9	35
> 2 x ULN	4,9	21	4,8	22	3,7	14	3,1	12
> 4 x ULN	1,4	6	1,5	7	1,1	4	1,0	4
> 5 x ULN	1,4	6	0,4	2	1,1	4	0,0	0

> 10 x ULN	0,5	2	0,2	1	0,2	1	0,0	0
------------	-----	---	-----	---	-----	---	-----	---

Lưu ý: CPK tăng được quan sát thấy ở những bệnh nhân người lớn được điều trị bằng daptomycin dạng tiêm hoặc thuốc so sánh không khác biệt có ý nghĩa thống kê hoặc lâm sàng.

*Thuốc so sánh: Vancomycin (1 g mỗi 12 giờ IV) hoặc một loại penicillin bán tổng hợp chống tụ cầu (ví dụ: nafcillin, oxacillin, cloxacillin, hoặc flucloxacillin; 4 đến 12 g/ngày tiêm tĩnh mạch chia làm nhiều lần).

**ULN (Giới hạn trên của mức bình thường) được định nghĩa là 200 U/L.

Nhiễm khuẩn huyết/viêm nội tâm mạc ở người lớn do S. aureus

Trong thử nghiệm nhiễm khuẩn huyết/viêm nội tâm mạc do *S. aureus* ở bệnh nhân người lớn, với liều 6 mg/kg, 11/120 (9,2%) bệnh nhân dùng daptomycin đường tiêm, bao gồm cả 2 bệnh nhân có nồng độ CPK ban đầu >500 U/L, CPK đã tăng lên mức >500 U/L, so với 1/116 (0,9%) bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh. Trong số 11 bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin đường tiêm, 4 người đã được điều trị trước đó hoặc đồng thời với chất ức chế HMG-CoA reductase. 3 trong số 11 bệnh nhân dùng daptomycin đã ngừng điều trị do tăng CPK, trong khi 1 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh không ngừng điều trị (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Các tác dụng không mong muốn ghi nhận trong thử nghiệm lâm sàng ở trẻ em

Nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng ở trẻ em

Tính an toàn của daptomycin đường tiêm đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng (cSSSI), bao gồm 256 trẻ em (1 đến 17 tuổi) được điều trị bằng daptomycin đường tiêm và 133 bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc so sánh. Bệnh nhân được dùng liều tùy thuộc vào tuổi 1 lần/ngày trong thời gian điều trị lên đến 14 ngày (thời gian điều trị trung bình là 3 ngày). Liều dùng theo nhóm tuổi như sau: 10 mg/kg cho trẻ từ 1 đến < 2 tuổi, 9 mg/kg cho trẻ từ 2 đến 6 tuổi, 7 mg/kg cho trẻ từ 7 đến 11 tuổi và 5 mg/kg cho trẻ từ 12 đến 17 tuổi. Bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin đường tiêm bao gồm nam (51%), nữ (49%); người da trắng (46%), người châu Á (32%).

Tác dụng không mong muốn dẫn đến ngừng thuốc

Trong nghiên cứu cSSSI, daptomycin đường tiêm đã bị ngừng sử dụng ở 7/256 (2,7%) bệnh nhân do tác dụng không mong muốn, trong khi thuốc so sánh bị ngừng sử dụng ở 7/133 (5,3%) bệnh nhân.

Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất

Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất, được sắp xếp theo hệ cơ quan, được quan sát thấy ở trẻ em mắc cSSSI được trình bày trong Bảng 9.

Bảng 9: Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn xảy ra ở ≥2% bệnh nhân trẻ em trong nhóm điều trị bằng daptomycin dạng tiêm và ≥ nhóm điều trị bằng thuốc so sánh trong các thử nghiệm cSSSI nhi khoa

Tác dụng không mong muốn	Số bệnh nhân người lớn – n (%)	
	Daptomycin dạng tiêm (N=256)	Thuốc so sánh (N=133)*
Rối loạn hệ tiêu hóa		
Tiêu chảy	18 (7,0)	7 (5,3)

Nôn	7 (2,7)	1 (0,8)
Đau bụng	5 (2,0)	0
Rối loạn da/dưới da		
Ngứa	8 (3,1)	2 (1,5)
Rối loạn chung và tại nơi tiêm truyền		
Sốt	10 (3,9)	4 (3,0)
Xét nghiệm		
Tăng CPK	14 (5,5)	7 (5,3)
Rối loạn hệ thần kinh		
Đau đầu	7 (2,7)	3 (2,3)

* Thuốc so sánh: vancomycin, clindamycin hoặc penicillin bán tổng hợp chống tụ cầu (nafcillin, oxacillin hoặc cloxacillin).

Hồ sơ an toàn trong thử nghiệm lâm sàng trên trẻ em mắc cSSSI tương tự như hồ sơ an toàn quan sát thấy ở người lớn mắc cSSSI.

Nhiễm *S. aureus* huyết (vi khuẩn huyết) ở trẻ em

Tính an toàn của daptomycin đường tiêm đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng (nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus*), bao gồm 55 trẻ em được điều trị bằng daptomycin đường tiêm và 26 bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc so sánh. Bệnh nhân được dùng liều tùy thuộc vào tuổi 1 lần/ngày trong thời gian điều trị lên đến 42 ngày (thời gian điều trị trung bình là 12 ngày). Liều dùng theo nhóm tuổi như sau: 12 mg/kg cho trẻ từ 1 đến < 6 tuổi, 9 mg/kg cho trẻ từ 7 đến 11 tuổi, 7 mg/kg cho trẻ từ 12 đến 17 tuổi. Bệnh nhân được điều trị bằng daptomycin đường tiêm bao gồm nam (69%), nữ (31%). Không có bệnh nhân nào từ 1 đến < 2 tuổi.

Tác dụng không mong muốn dẫn đến ngừng thuốc

Trong nghiên cứu về nhiễm khuẩn huyết, daptomycin đường tiêm đã bị ngừng sử dụng ở 3/55 (5,5%) bệnh nhân do tác dụng không mong muốn, trong khi thuốc so sánh bị ngừng sử dụng ở 2/26 (7,7%) bệnh nhân.

Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất

Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất, được sắp xếp theo hệ cơ quan, được quan sát thấy ở trẻ em mắc nhiễm khuẩn huyết được trình bày trong Bảng 10.

Bảng 10: Tỷ lệ các phản ứng bất lợi xảy ra ở $\geq 5\%$ trẻ em trong nhóm điều trị bằng daptomycin dạng tiêm và $\geq$ nhóm điều trị bằng thuốc so sánh trong thử nghiệm nhiễm khuẩn huyết/viêm nội tâm mạc do *S. aureus*

Tác dụng không mong muốn	Số bệnh nhân người lớn – n (%)	
	Daptomycin dạng tiêm (N=55)	Thuốc so sánh (N=26)*
Rối loạn hệ tiêu hóa		
Nôn	6 (10,9)	2 (7,7)
Xét nghiệm		
Tăng CPK	4 (7,3)	0

* Thuốc so sánh: vancomycin, cefazolin hoặc penicillin bán tổng hợp chống tụ cầu (nafcillin, oxacillin hoặc cloxacillin).

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo khi lưu hành thuốc:

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được xác định trong quá trình sử dụng daptomycin sau khi được phê duyệt. Bởi vì những phản ứng này được báo cáo một cách tự nguyện từ một quần thể có quy mô không chắc chắn, nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất của chúng một cách đáng tin cậy hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc.

Rối loạn máu và hệ bạch huyết: thiếu máu, giảm tiểu cầu

Rối loạn chung và tại nơi tiêm truyền: sốt

Rối loạn hệ miễn dịch: sốc phản vệ; phản ứng quá mẫn, bao gồm phù mạch, ngứa, phát ban, khó thở, khó nuốt, ban đỏ toàn thân và tăng bạch cầu ái toan ở phổi (xem *Chống chỉ định và Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Nhiễm trùng và nhiễm độc: Tiêu chảy liên quan đến *Clostridioides difficile* (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Xét nghiệm: số lượng tiểu cầu giảm

Rối loạn cơ xương: tăng myoglobin; tiêu cơ vân (một số báo cáo liên quan đến bệnh nhân được điều trị đồng thời với daptomycin và chất ức chế men HMG-CoA reductase) (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc; Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: ho, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, viêm phổi tổ chức (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Rối loạn hệ thần kinh: bệnh thần kinh ngoại vi (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Rối loạn da và mô dưới da: phản ứng da nghiêm trọng, bao gồm phản ứng thuốc với bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), phát ban mụn nước (có hoặc không có liên quan đến màng nhầy, bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)), và mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn

Rối loạn thận và tiết niệu: tổn thương thận cấp tính, suy thận và viêm thận kẽ - ống thận (TIN) (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Các giác quan: rối loạn thị giác

Báo cáo tác dụng không mong muốn:

Việc báo cáo tác dụng không mong muốn sau khi thuốc được lưu hành là quan trọng, giúp tiếp tục theo dõi lợi ích và nguy cơ khi sử dụng thuốc. Nhân viên y tế cần báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào của thuốc theo hệ thống báo cáo quốc gia.

**“Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ
những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc”**

12. Quá liều và cách xử trí:

- Trong trường hợp quá liều, nên chăm sóc hỗ trợ để duy trì mức lọc cầu thận. Daptomycin được thải trừ chậm khỏi cơ thể bằng cách thẩm tách máu (khoảng 15% liều dùng được loại bỏ trong 4 giờ) và bằng thẩm phân phúc mạc (khoảng 11% liều dùng được loại bỏ trong 48 giờ).

- Việc sử dụng màng thẩm tách thông lượng cao trong 4 giờ chạy thận nhân tạo có thể làm tăng tỷ lệ phần trăm liều được loại bỏ so với tỷ lệ được loại bỏ bởi màng lọc thông lượng thấp.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc kháng khuẩn dùng toàn thân, thuốc kháng khuẩn khác.

Mã ATC: J01XX09

Dựa trên các mô hình lây nhiễm trên động vật, hoạt tính kháng khuẩn của daptomycin dường như tương quan với tỷ lệ AUC/MIC (diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian/nồng độ ức chế tối thiểu) đối với một số mầm bệnh, bao gồm cả *S. aureus*. Thông số dược động học/dược lực học chính liên quan tốt nhất đến điều trị lâm sàng và vi sinh chưa được làm sáng tỏ trong các thử nghiệm lâm sàng với daptomycin đường tiêm.

14. Đặc tính dược động học:

Daptomycin được truyền trong khoảng thời gian 30 phút ở người lớn.

- Các thông số dược động học trung bình và độ lệch chuẩn (SD) của daptomycin ở trạng thái ổn định sau khi tiêm daptomycin vào tĩnh mạch (IV) trong khoảng thời gian 30 phút với liều 4 - 12 mg/kg mỗi 24 giờ cho người trẻ tuổi khỏe mạnh được tóm tắt trong Bảng 7.

Bảng 7: Các thông số dược động học trung bình (SD) ở trạng thái ổn định của người tình nguyện khỏe mạnh

Liều*† (mg/kg)	Các thông số dược động học‡				
	AUC ₀₋₂₄ (mcg.h/ml)	t _{1/2} (h)	V _{ss} (l/kg)	CL _T (ml/h/kg)	C _{max} (mcg/mL)
4 (N=6)	494 (75)	8,1 (1,0)	0,096 (0,009)	8,3 (1,3)	57,8 (3,0)
6 (N=6)	632 (78)	7,9 (1,0)	0,101 (0,007)	9,1 (1,5)	93,9 (6,0)
8 (N=6)	858 (213)	8,3 (2,2)	0,101 (0,013)	9,0 (3,0)	123,3 (16,0)
10 (N=6)	1039 (178)	7,9 (0,6)	0,098 (0,017)	8,8 (2,2)	141,1 (24,0)
12 (N=9)	1277 (253)	7,7 (1,1)	0,097 (0,018)	9,0 (2,8)	183,7 (25,0)

*Truyền tĩnh mạch daptomycin trong 30 phút.

†Liều daptomycin tiêm > 6 mg/kg chưa được phê duyệt

‡AUC₀₋₂₄ diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian từ 0 – 24 giờ; t_{1/2} thời gian bán thải; V_{ss} thể tích phân bố tại trạng thái ổn định; CL_T tổng thanh thải huyết tương; C_{max} nồng độ tối đa trong huyết tương.

- Dược động học của daptomycin nói chung là tuyến tính và không phụ thuộc vào thời gian với các liều từ 4 đến 12 mg/kg mỗi 24 giờ được truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian 30 phút trong tối đa 14 ngày. Nồng độ đáy ở trạng thái ổn định đạt được khi dùng liều thứ ba. Nồng độ đáy ở trạng thái ổn định trung bình (SD) đạt được sau khi sử dụng 4, 6, 8, 10 và 12 mg/kg mỗi 24 giờ lần lượt là 5,9 (1,6); 6,7 (1,6); 10,3 (5,5); 12,9 (2,9) và 13,7 (5,2) mcg/ml.

Daptomycin được dùng trong 2 phút ở người lớn

Sau khi tiêm tĩnh mạch daptomycin trong khoảng thời gian 2 phút cho những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh ở liều 4 mg/kg (N=8) và 6 mg/kg (N=12), mức phơi nhiễm toàn thân ở trạng thái ổn định trung bình (SD) (AUC) lần lượt là 475 (71) và 701 (82) mcg.h/ml. Giá trị



nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) vào cuối khoảng thời gian 2 phút không thể được xác định đầy đủ trong nghiên cứu này. Tuy nhiên, sử dụng các thông số dược động học từ 14 tình nguyện viên trưởng thành khỏe mạnh đã nhận được một liều 6 mg/kg daptomycin truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian 30 phút trong một nghiên cứu riêng biệt, các giá trị C_{max} ở trạng thái ổn định được mô phỏng cho daptomycin để tiêm 4 và 6 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong khoảng thời gian 2 phút. Các giá trị C_{max} ở trạng thái ổn định trung bình mô phỏng (SD) lần lượt là 77,7 (8,1) và 116,6 (12,2) mcg/ml.

Phân bố

- Daptomycin liên kết thuận nghịch với protein huyết tương, chủ yếu với albumin huyết thanh, không phụ thuộc vào nồng độ. Liên kết trung bình tổng thể nằm trong khoảng từ 90 đến 93%.
- Trong các nghiên cứu lâm sàng, mức độ gắn kết trung bình với protein huyết thanh ở những đối tượng người lớn có độ thanh thải creatinine (CL_{cr}) ≥ 30 ml/phút tương đương với mức độ gắn kết quan sát thấy ở những đối tượng người lớn khỏe mạnh có chức năng thận bình thường. Tuy nhiên, có xu hướng giảm liên kết với protein huyết thanh ở những đối tượng có $CL_{cr} < 30$ ml/phút (88%), bao gồm cả những người được chạy thận nhân tạo (86%) và lọc màng bụng cấp cứu liên tục (CAPD) (84%). Sự gắn kết với protein của daptomycin ở người lớn bị suy gan trung bình (Child-Pugh Nhóm B) tương tự như ở những đối tượng trưởng thành khỏe mạnh.
- Thể tích phân bố ở trạng thái ổn định (V_{ss}) của daptomycin ở những đối tượng trưởng thành khỏe mạnh là khoảng 0,1 L/kg và không phụ thuộc vào liều dùng.

Chuyển hóa

- Trong các nghiên cứu *in vitro*, daptomycin không được chuyển hóa bởi các microsom gan người.
- Ở 5 người trưởng thành khỏe mạnh sau khi truyền ^{14}C -daptomycin được đánh dấu phóng xạ, tổng hoạt độ phóng xạ trong huyết tương tương tự như nồng độ được xác định bằng xét nghiệm vi sinh vật. Các chất chuyển hóa không hoạt tính được phát hiện trong nước tiểu, được xác định bởi sự khác biệt giữa nồng độ phóng xạ tổng và nồng độ hoạt tính vi sinh. Trong một nghiên cứu riêng biệt, không quan sát thấy chất chuyển hóa nào trong huyết tương vào ngày thứ nhất sau khi tiêm daptomycin với liều 6 mg/kg cho đối tượng người lớn. Một lượng nhỏ 3 chất chuyển hóa oxy hóa và một hợp chất không xác định đã được phát hiện trong nước tiểu. Vị trí chuyển hóa chưa được xác định.

Thải trừ

Daptomycin được thải trừ chủ yếu qua thận. Trong một nghiên cứu cân bằng khối lượng trên 5 đối tượng trưởng thành khỏe mạnh sử dụng daptomycin đánh dấu phóng xạ, khoảng 78% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dựa trên tổng hoạt độ phóng xạ (khoảng 52% liều dùng dựa trên nồng độ hoạt tính vi sinh) và 5,7% liều dùng đã được thu hồi từ phân (được thu thập trong tối đa 9 ngày) dựa trên tổng lượng phóng xạ.

15. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nơi khô ráo, 2 – 8 °C, không đông lạnh.

Hạn dùng:

+ Lọ thuốc tiêm đông khô: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

+ Ống dung môi pha tiêm NaCl 0,9% 10 ml: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

+ Sau khi hoàn nguyên dung môi: 12 giờ ở điều kiện nhiệt độ $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ và 48 giờ ở điều kiện nhiệt độ $2 - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

+ Dung dịch sau khi pha loãng: là 12 giờ ở điều kiện nhiệt độ $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ và 48 giờ ở điều kiện nhiệt độ $2 - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC

Số 777 Đường Mê Linh - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc

ĐT: 02113 861233

Fax: 02113 862774

Địa chỉ nhà máy: Thôn Mậu Thông - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc