



Rx

Hướng dẫn sử dụng

PENCILAS 70 MG

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, vui lòng hỏi ý kiến bác sĩ.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi lọ thuốc PENCILAS 70 MG chứa:

- Thành phần dược chất: 70mg caspofungin (dưới dạng caspofungin acetate).
- Thành phần tá dược: Sucrose, mannitol, acetic acid, natri hydroxide (để điều chỉnh pH).

DẠNG BÀO CHẾ

Bột đông khô để pha dung dịch tiêm truyền.

Trước khi hoàn nguyên, bột đông khô màu trắng hoặc hơi trắng.

CHỈ ĐỊNH

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở người lớn hoặc trẻ em.
- Điều trị bệnh nhiễm nấm *aspergillus* xâm lấn ở người lớn hoặc trẻ em đã đề kháng hoặc không dung nạp amphotericin B, công thức lipid của amphotericin B và/hoặc itraconazole.
Đề kháng được định nghĩa là sự tiến triển của nhiễm khuẩn hoặc không cải thiện sau tối thiểu 7 ngày điều trị của một liệu pháp kháng nấm hiệu quả.
- Điều trị các trường hợp mà theo kinh nghiệm được cho là bị nhiễm nấm (như *Candida* hoặc *Aspergillus*) ở những bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em bị sốt hoặc giảm bạch cầu trung tính.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

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

Liều dùng:

Người lớn:

Một liều tấn công duy nhất 70 mg được dùng vào Ngày 1, tiếp theo là liều 50 mg mỗi ngày vào những ngày sau đó.

Ở những bệnh nhân có cân nặng > 80 kg, sau liều tấn công 70 mg ban đầu, khuyến cáo nên dùng caspofungin 70 mg mỗi ngày vào các ngày sau đó (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Không cần điều chỉnh liều lượng theo giới tính hoặc chủng tộc (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Trẻ em (từ 12 tháng đến 17 tuổi)

Ở trẻ em (từ 12 tháng đến 17 tuổi), liều dùng tùy theo diện tích bề mặt cơ thể (xem **Hướng dẫn sử dụng cho bệnh nhi, Công thức của Mosteller**).

Đối với tất cả các chỉ định, dùng một liều tấn công duy nhất 70mg/m² (không vượt quá liều 70 mg/ngày) vào Ngày đầu tiên, tiếp theo là 50 mg/m²/ngày vào những ngày sau đó (không vượt quá liều 70 mg/ngày). Nếu liều 50 mg/m²/ ngày dung nạp tốt nhưng đáp ứng lâm sàng kém, có thể tăng liều lên 70 mg/m²/ngày (không vượt quá liều 70 mg/ngày).

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 trẻ nhỏ dưới 12 tháng tuổi. Cần thận trọng khi điều trị ở nhóm tuổi này. Do dữ

liệu hạn chế, khuyến nghị sử dụng liều caspofungin 25 mg/m²/ngày ở trẻ sơ sinh và ở trẻ nhũ nhi (dưới 3 tháng tuổi) và liều 50 mg/m²/ngày ở trẻ 3-11 tháng tuổi (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Thời gian điều trị

Thời gian điều trị theo kinh nghiệm dựa vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Nên tiếp tục điều trị thêm 72 giờ sau khi tình trạng giảm bạch cầu trung tính đã phục hồi ($ANC \geq 500$).

Bệnh nhân bị nhiễm nấm nên được điều trị tối thiểu 14 ngày và tiếp tục điều trị thêm ít nhất 7 ngày sau khi tình trạng giảm bạch cầu trung tính và các triệu chứng lâm sàng đã phục hồi.

Thời gian điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn nên dựa vào đáp ứng lâm sàng và vi sinh của bệnh nhân. Sau khi các dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng nhiễm nấm *Candida* xâm lấn đã được cải thiện và các lần cấy nấm đã âm tính, có thể xem xét chuyển sang liệu pháp kháng nấm đường uống. Thông thường, nên tiếp tục điều trị kháng nấm ít nhất 14 ngày sau lần cấy dương tính cuối cùng.

Thời gian điều trị bệnh nhiễm nấm *aspergillus* xâm lấn được xác định tùy từng trường hợp và tùy theo mức độ nghiêm trọng của các bệnh lý nền của bệnh nhân, sự phục hồi về miễn dịch và đáp ứng lâm sàng. Thông thường, nên tiếp tục điều trị ít nhất 7 ngày sau khi đã hết triệu chứng.

Thông tin về sự an toàn khi thời gian điều trị dài hơn 4 tuần còn hạn chế. Tuy nhiên, các dữ liệu hiện có cho thấy caspofungin vẫn được dung nạp tốt đối với các đợt điều trị dài hơn (đến 162 ngày ở người lớn và đến 87 ngày ở trẻ em).

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Ở những 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. Kinh nghiệm điều trị còn hạn chế ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều theo tình trạng suy thận (xem mục **Đặc tính dược động học**).

Suy gan

Đối với người lớn bị suy gan nhẹ (Điểm Child-Pugh từ 5 đến 6), không cần điều chỉnh liều.

Đối với người lớn bị suy gan mức độ trung bình (Điểm Child-Pugh từ 7 đến 9), khuyến cáo dùng liều caspofungin 35 mg/ngày dựa vào dữ liệu dược động học. Khởi đầu bằng 1 liều tấn công 70 mg vào Ngày 1.

Chưa có kinh nghiệm lâm sàng ở người lớn bị suy gan nặng (Điểm Child-Pugh > 9) và ở trẻ em bị suy gan bất cứ mức độ nào (xem mục **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**).

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

Rất ít dữ liệu khuyến nghị nên tăng liều caspofungin hàng ngày lên 70 mg/ngày sau liều tấn công 70 mg khi sử dụng đồng thời caspofungin với các thuốc gây cảm ứng các enzym chuyển hóa ở người lớn (xem mục **Tương tác, tương kỵ**). Khi dùng đồng thời caspofungin với các thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hóa như trên cho trẻ em (12 tháng đến 17 tuổi) (xem mục **Tương tác, tương kỵ**), nên xem xét sử dụng liều caspofungin 70 mg/m²/ ngày (không vượt quá liều 70 mg/ngày).

Cách dùng:

Sau khi hoàn nguyên và pha loãng, dung dịch nên được truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng 1 giờ. Để biết hướng dẫn hoàn nguyên, xem mục **Thận trọng đặc biệt khi loại bỏ và các xử lý khác**.

Có hai loại lọ 70 mg và 50 mg. Caspofungin nên được truyền một lần trong ngày.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Sốc phản vệ đã được báo cáo khi dùng caspofungin. Nếu bệnh nhân bị sốc phản vệ, nên ngừng điều trị caspofungin và áp dụng các phương pháp điều trị thích hợp. Các phản ứng dị ứng qua trung gian histamin bao gồm phát ban, phù mắt, phù mạch, ngứa, cảm giác nóng hoặc co thắt phế quản đã được ghi nhận và có thể cần ngừng sử dụng và/hoặc áp dụng phương pháp điều trị thích hợp.

Có ít dữ liệu khuyến nghị rằng các chủng nấm men không thuộc họ *Candida* và nấm mốc không thuộc họ *Aspergillus* thì không đáp ứng với caspofungin. Hiệu quả của caspofungin đối với các tác nhân gây nhiễm nấm 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 tình nguyện khỏe mạnh dùng 2 liều cyclosporin 3 mg/kg với caspofungin cho thấy alanin transaminase (ALT) và aspartate transaminase (AST) tăng thoáng qua ≤ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) sẽ trở lại bình thường khi ngừng điều trị. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 40 bệnh nhân được điều trị trong giai đoạn hậu mãi bằng caspofungin và cyclosporin từ 1 đến 290 ngày (trung bình 17,5 ngày), không có tác dụng ngoại ý nghiêm trọng về gan nào được ghi nhận. Những kết quả ghi nhận cho thấy caspofungin có thể được sử dụng cho những bệnh nhân đang điều trị cyclosporin khi lợi ích tiềm tàng cao hơn các nguy cơ có thể xảy ra. Cần theo dõi chặt chẽ các men gan nếu sử dụng đồng thời caspofungin và cyclosporin.

Ở bệnh nhân người lớn bị suy gan nhẹ và trung bình, AUC tăng lần lượt khoảng 20% và 75%. Khuyến nghị nên giảm liều xuống 35 mg/ngày ở người lớn bị suy gan mức độ trung bình. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở người lớn bị suy gan nặng hoặc ở bệnh nhi bị suy gan bất kỳ mức độ nào. Các bệnh nhân bị suy gan mức độ trung bình sẽ phơi nhiễm thuốc cao hơn nên cần thận trọng khi sử dụng caspofungin cho những bệnh nhân này (xem mục **Cách dùng, liều dùng và Đặc tính dược động học**).

Đã phát hiện bất thường trong các xét nghiệm chức năng gan ở những người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân người lớn và trẻ em đã được điều trị bằng caspofungin. Ở một số bệnh nhân người lớn và trẻ em có các bệnh lý nền nghiêm trọng đang dùng nhiều thuốc đồng thời với caspofungin, đã có các trường hợp bị rối loạn chức năng gan có ý nghĩa lâm sàng, viêm gan và suy gan, nhưng không chứng minh được mối liên hệ nhân quả với caspofungin. Những bệnh nhân đã có xét nghiệm chức năng gan bất thường trong thời gian điều trị bằng caspofungin phải được theo dõi xem chức năng gan có bị xấu đi hay không và phải tái đánh giá giữa nguy cơ và lợi ích của việc tiếp tục điều trị với caspofungin.

Đã có các báo cáo về hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) sau khi lưu hành caspofungin. Nên thận trọng ở bệnh nhân có tiền sử phản ứng dị ứng trên da (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**).

Mỗi lọ thuốc có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg), vì vậy thuốc được xem như “không có chứa natri”. Thuốc này có chứa sucrose: Bệnh nhân có các bệnh di truyền hiếm gặp về việc không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu hụt men sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này (xem mục **Thành phần tá dược**).

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

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

Phụ nữ cho con bú

Chưa rõ liệu caspofungin có được tiết vào sữa mẹ hay không. Các dữ liệu hiện có về dược lực học / độc tính ở động vật cho thấy caspofungin có tiết vào sữa. Phụ nữ dùng caspofungin không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản

Caspofungin không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trong các nghiên cứu được thực hiện trên chuột đực và chuột cái (xem mục **Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**). Không có dữ liệu lâm sàng để đánh giá tác động của caspofungin đối với khả năng sinh sản.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa thực hiện nghiên cứu nào về ảnh hưởng của caspofungin lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc:

Các nghiên cứu in vitro cho thấy caspofungin không ức chế bất kỳ enzym nào trong hệ thống cytochrom P450 (CYP). Trong các nghiên cứu lâm sàng, caspofungin không gây chuyển hóa CYP3A4 của các chất khác. Caspofungin không phải là chất nền cho P-glycoprotein và là chất nền kém cho enzym cytochrom P450. Tuy nhiên, caspofungin đã được chứng minh là có tương tác với các sản phẩm thuốc khác trong các nghiên cứu về dược lý và lâm sàng (xem bên dưới).

Trong hai nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên đối tượng người lớn khỏe mạnh, cyclosporin A (một liều 4 mg/kg hoặc hai liều 3 mg/kg cách nhau 12 giờ) làm tăng AUC của caspofungin lên khoảng 35%. Sự gia tăng AUC này có thể là do gan giảm hấp thu caspofungin.

Caspofungin không làm tăng nồng độ cyclosporin trong huyết tương. Có sự gia tăng thoáng qua ALT và AST ở gan ≤ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) khi dùng đồng thời caspofungin và cyclosporin và trở về bình thường khi ngừng sử dụng thuốc. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 40 bệnh nhân được điều trị bằng caspofungin và cyclosporin từ 1 đến 290 ngày (trung bình 17,5 ngày) trong thời gian hậu mãi, không có phản ứng bất lợi nghiêm trọng nào về gan được ghi nhận (xem phần **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc**). Cần theo dõi chặt chẽ men gan nếu sử dụng đồng thời hai thuốc này.

Caspofungin làm giảm 26% nồng độ đỉnh của tacrolimus ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh. Đối với những bệnh nhân dùng cả hai thuốc, bắt buộc phải theo dõi tiêu chuẩn nồng độ tacrolimus trong máu và điều chỉnh liều lượng tacrolimus thích hợp.

Các nghiên cứu lâm sàng ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh cho thấy dược động học của caspofungin không bị thay đổi đến mức có 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 có ít dữ liệu về an toàn nhưng không cần thận trọng đặc biệt khi sử dụng đồng thời amphotericin B, itraconazole, nelfinavir hoặc mycophenolate mofetil với caspofungin.

Rifampicin làm tăng 60% AUC và làm tăng 170% nồng độ đỉnh của caspofungin vào ngày đầu tiên khi bắt đầu sử dụng đồng thời hai thuốc này ở những người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh. Nồng độ đỉnh của Caspofungin giảm dần khi dùng lặp lại. Sau hai tuần sử dụng, rifampicin có tác dụng hạn chế trên AUC nhưng nồng độ đỉnh thì thấp hơn 30% so với đối tượng là người lớn chỉ dùng caspofungin. Cơ chế của sự tương tác có thể là do sự ức chế ban đầu và sự cảm ứng tiếp theo của các protein vận chuyển. Tác dụng tương tự có thể được mong đợi đối với các thuốc khác gây ra các enzym chuyển hóa. Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu quần thể dược động học chỉ ra rằng việc sử dụng đồng thời caspofungin với các chất cảm ứng efavirenz, nevirapine, rifampicin, dexamethasone, phenytoin

hoặc carbamazepine có thể làm giảm AUC của caspofungin. Khi dùng đồng thời các chất cảm ứng enzym chuyển hóa, nên cân nhắc việc tăng liều caspofungin lên 70 mg/ngày sau liều tấn công ban đầu 70 mg ở bệnh nhân người lớn (xem mục **Cách dùng, liều dùng**).

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

Ở bệnh nhân nhi, kết quả từ các phân tích hồi quy dữ liệu được động học cho thấy rằng việc dùng đồng thời dexamethasone với caspofungin có thể làm giảm có ý nghĩa lâm sàng nồng độ đáy của caspofungin. Kết quả này có thể chỉ ra rằng bệnh nhân nhi sẽ có mức giảm chất cảm ứng tương tự như ở người lớn. Khi dùng đồng thời caspofungin cho bệnh nhi (12 tháng đến 17 tuổi) với chất cảm ứng thanh thải hoạt chất như rifampicin, efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, hoặc carbamazepine, nên xem xét sử dụng liều caspofungin 70 mg/m²/ngày (không vượt quá liều 70 mg/ngày).

Tương kỵ

Không trộn với chất pha loãng có chứa glucose vì caspofungin không ổn định trong chất pha loãng có chứa glucose. Do không có các nghiên cứu về khả năng tương thích, không được trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng quá mẫn (phản ứng 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 cấp tiến triển ở người lớn (ARDS) và thâm nhiễm trên X-quang cũng đã được báo cáo ở bệnh nhân nhiễm *aspergillus* xâm lấn.

Người lớn:

Trong các nghiên cứu lâm sàng, 1.865 người trưởng thành được tiêm caspofungin đơn liều hoặc đa liều: 564 bệnh nhân bị sốt giảm bạch cầu trung tính (nghiên cứu điều trị theo kinh nghiệm), 382 bệnh nhân bị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn, 228 bệnh nhân bị nhiễm nấm *aspergillus* xâm lấn, 297 bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* khu trú và 394 người trong nghiên cứu giai đoạn I. Trong nghiên cứu điều trị theo kinh nghiệm, các bệnh nhân đã được hóa trị cho bệnh ác tính hoặc đã trải qua quá trình cấy ghép tế bào gốc tạo máu (bao gồm 39 trường hợp dị ghép). Trong các nghiên cứu ở những bệnh nhân bị nhiễm nấm *Candida* đã được ghi nhận, phần lớn bệnh nhân bị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn có các bệnh nền nghiêm trọng (ví dụ, bệnh ác tính về huyết học hoặc bệnh ác tính khác, phẫu thuật lớn gần đây, HIV) cần nhiều loại thuốc đồng thời. Các bệnh nhân trong nghiên cứu *Aspergillus* không so sánh thường có các tình trạng bệnh lý nguy hiểm trước đó (ví dụ: cấy ghép tủy xương hoặc tế bào gốc ngoại vi, bệnh ác tính về máu, u đặc hoặc ghép tạng) cần sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc.

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

Các bất thường về lâm sàng và xét nghiệm được báo cáo ở tất cả những người lớn được điều trị bằng caspofungin (tổng số 1.780 người) thường nhẹ và hiếm khi dẫn đến phải ngừng thuốc.

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được ghi nhận:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$)

Thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$)

Ít gặp ($\geq 1/1,000, < 1/100$)

Chưa rõ tần suất (Không thể ước lượng được từ dữ liệu có sẵn)

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Thường gặp: giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm số lượng bạch cầu.

Ít gặp: thiếu máu, giảm tiểu cầu, rối loạn đông máu, 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.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Thường gặp: hạ kali máu.

Ít gặp: quá tải dịch, hạ magie máu, chán ăn, mất cân bằng điện giải, tăng/hạ can-xi máu, nhiễm toan chuyển hóa.

Rối loạn tâm thần:

Ít gặp: lo âu, mất phương hướng, mất ngủ

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: nhức đầu

Ít gặp: chóng mặt, loạn vị giác, dị cảm, ngủ gà, run, giảm cảm giác.

Rối loạn về mắt:

Ít gặp: vàng mắt, nhìn mờ, phù mi, chảy nước mắt.

Rối loạn tim:

Ít gặp: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp, rung nhĩ, suy tim sung huyết.

Rối loạn mạch:

Ít gặp: đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, loạn nhịp, rung nhĩ, suy tim sung huyết.

Rối loạn mạch máu:

Thường gặp: viêm tĩnh mạch

Ít gặp: viêm tĩnh mạch huyết khối, cơn nóng bừng mặt, đỏ mặt, tăng huyết áp, hạ huyết áp.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Thường gặp: khó thở

Ít gặp: 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:

Thường gặp: buồn nôn, tiêu chảy, nôn.

Ít gặp: đau bụng, đau bụng trên, khô miệng, ăn không tiêu, khó chịu ở dạ dày, chướng bụng, cổ trướng, táo bón, khó nuốt, đầy hơi.

Rối loạn gan mật:

Thường gặp: tăng men gan (ALT, AST, phosphate kiềm trong máu, bilirubin kết hợp, bilirubin máu)

Ít gặp: ứ mật, gan to, tăng bilirubin máu, vàng da, bất thường chức năng gan, nhiễm độc gan, rối loạn chức năng gan.

Rối loạn da và mô dưới da:

Thường gặp: phát ban, ngứa, ban đỏ, tăng tiết mồ hôi.

Ít gặp: hồng ban đa dạng, ban dát, ban dát-sần, mẩn ngứa, mề đay, viêm da dị ứng, ngứa toàn thân, ban đỏ, ban đỏ toàn thân, ban dạng sởi, sang thương da.

Chưa rõ tần suất: hoại tử thượng 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:

Thường gặp: đau khớp

Ít gặp: đau lưng, đau đầu chi, đau xương, yếu cơ, đau cơ.

Rối loạn thận, tiết niệu:

Ít gặp: suy thận, suy thận cấp

Rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm truyền:

Thường gặp: sốt, ớn lạnh, ngứa tại vị trí tiêm truyền.

Ít gặp: đau, đau tại vị trí đặt dây truyền, mệt mỏi, cảm giác lạnh/nóng, ban đỏ tại vị trí tiêm truyền, chai cứng tại vị trí tiêm truyền, đau tại vị trí tiêm truyền, sưng chỗ tiêm, viêm tĩnh mạch chỗ tiêm, phù ngoại vi, đau, khó chịu ở ngực, đau ngực, phù mắt, cảm giác thay đổi nhiệt độ cơ thể, chai cứng, thoát dịch tại vị trí tiêm truyền, kích ứng nơi tiêm truyền, viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm truyền, phát ban tại chỗ tiêm truyền, mày đay tại chỗ tiêm truyền, ban đỏ chỗ tiêm, phù nề chỗ tiêm, đau chỗ tiêm, sưng chỗ tiêm, khó chịu, phù.

Bất thường kết quả xét nghiệm:

Thường gặp: Giảm kali máu, giảm albumin trong máu.

Ít gặp: tăng creatinin trong máu, có hồng cầu trong nước tiểu, giảm protein toàn phần, có protein trong nước tiểu, thời gian prothrombin kéo dài, giảm thời gian prothrombin, giảm natri máu, tăng natri máu, giảm canxi máu, tăng canxi máu, giảm clorua máu, tăng glucose máu, giảm magne máu, giảm phospho máu, tăng phospho máu, tăng urê máu, tăng gamma-glutamyltransferase, kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hóa, giảm bicarbonat máu, giảm clorua máu, tăng kali máu, tăng huyết áp, giảm acid uric máu, nước tiểu có máu, hơi thở có âm thanh bất thường, giảm carbon dioxide, tăng nồng độ các thuốc ức chế miễn dịch, tăng INR, trụ niệu, bạch cầu trong nước tiểu tăng và tăng pH nước tiểu.

Caspofungin cũng được đánh giá ở liều 150 mg/ngày (sử dụng đến 51 ngày) ở 100 người lớn (xem mục ***Đặc tính dược lực học***). Nghiên cứu so sánh caspofungin ở liều 50 mg/ngày (sau liều tấn công 70 mg vào ngày đầu tiên) so với liều 150 mg/ngày trong điều trị bệnh nấm *Candida* xâm lấn. Ở nhóm bệnh nhân này, tính an toàn của caspofungin ở liều cao nhìn chung tương tự như những bệnh nhân dùng caspofungin liều 50 mg/ngày. Tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng không mong muốn nghiêm trọng liên quan đến thuốc hoặc tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc cần phải ngừng sử dụng caspofungin là tương đương ở 2 nhóm điều trị.

Ở trẻ em:

Dữ liệu từ 5 nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện trên 171 bệnh nhi sử dụng caspofungin cho thấy tỷ lệ tác dụng không mong muốn về lâm sàng (26,3%; 95% CI -19,9, 33,6) không thấp hơn so với người lớn sử dụng caspofungin (43,1%; 95% CI -40,0 (46,2)). Tuy nhiên, ở trẻ em có một số tác dụng không mong muốn khác với ở người lớn. Các tác dụng không mong muốn về lâm sàng phổ biến nhất có liên quan đến thuốc được ghi nhận ở trẻ em được điều trị bằng caspofungin là sốt (11,7%), phát ban (4,7%) và nhức đầu (2,9%).

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được ghi nhận:

Rất thường gặp ($\geq 1/10$)

Thường gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu:

Thường gặp: tăng bạch cầu ái toan

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: nhức đầu

Rối loạn tim:

Thường gặp: nhịp tim nhanh

Rối loạn mạch máu:

Thường gặp: đo bùng, hạ huyết áp

Rối loạn gan mật:

Thường gặp: tăng men gan (AST, ALT).

Rối loạn da và mô dưới da:

Thường gặp: phát ban, ngứa.

Các rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm truyền:

Rất thường gặp: sốt

Thường gặp: ớn lạnh, đau tại vị trí đặt dây truyền.

Bất thường kết quả xét nghiệm:

Thường gặp: Giảm kali, giảm kali máu, tăng glucose, giảm phospho máu và tăng phospho máu.

Các tác dụng ngoại ý phát hiện trong thời gian hậu mãi:

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được ghi nhận:

Rối loạn gan mật:

Rối loạn chức năng gan

Các rối loạn toàn thân và tại vị trí tiêm truyền:

Sưng và phù ngoại vi

Bất thường kết quả xét nghiệm:

Tăng canxi máu

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên 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 (ADR) Quốc Gia.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Đã ghi nhận có trường hợp vô ý sử dụng tới 400 mg caspofungin trong một ngày. Những lần dùng quá liều này không gây ra các phản ứng bất lợi quan trọng về mặt lâm sàng. Caspofungin không bị thẩm tách.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng nấm sử dụng toàn thân

ATC code: J02AX04

Cơ chế hoạt động

Caspofungin acetate là hợp chất lipopeptide bán tổng hợp (echinocandin) được tổng hợp từ sản phẩm lên men của *Glarea lozoyensis*. Caspofungin acetate ức chế sự tổng hợp β (1,3) -D-glucan, là thành phần cốt yếu của thành tế bào của nhiều loại nấm sợi và nấm men. β (1,3) -D-glucan không hiện hữu ở tế bào 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* chứng minh sự tiếp xúc của nấm *Aspergillus* với caspofungin làm ly giải và chết các ngọn sợi nấm và những điểm nhánh, nơi nảy chồi và phân chia tế bào.

Tác dụng dược lực học

Hoạt tính *in vitro* của caspofungin chống lại 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 các chủng đa kháng mang gen đột biến và các chủng vi nấm đề kháng tự nhiên hoặc mắc phải đối với fluconazole, amphotericin B và 5-flucytosine. Thử nghiệm tính nhạy cảm được thực hiện theo hướng dẫn của Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và xét nghiệm (CLSI: Ủy ban Quốc gia về Tiêu chuẩn thí nghiệm Lâm sàng [NCCLS]) phương pháp M38-A2 (đối với loài *Aspergillus*) và phương pháp M27-A3 (đối với loài *Candida*). Chuẩn hóa kỹ thuật thử nghiệm tính nhạy cảm đã được EUCAST thiết lập đối với nấm men. Tuy nhiên, ngưỡng nhạy cảm caspofungin vẫn chưa được EUCAST thông qua. Các chủng phân lập *Candida* giảm nhạy

cảm với caspofungin đã được xác định ở một số ít bệnh nhân trong quá trình điều trị (MIC đối với caspofungin > 2 mg/l (tăng MIC từ 4 - 30 lần) đã được báo cáo (sử dụng các kỹ thuật xét nghiệm MIC tiêu chuẩn được CLSI thông qua). Cơ chế kháng thuốc được xác định là do đột biến gen FKS1/FKS2. Những trường hợp có liên quan đến kết quả lâm sàng xấu. Phát sinh đề kháng với caspofungin trong ống nghiệm của các loài *Aspergillus* được xác định. Với kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế, sự đề kháng với caspofungin ở bệnh nhân nhiễm *Aspergillus* xâm lấn đã được ghi nhận. Cơ chế đề kháng chưa được thiết lập. Tỷ lệ đề kháng với caspofungin của các chủng *Candida* và *Aspergillus* được phân lập trên lâm sàng là rất hiếm.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở người lớn: 239 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu ban đầu nhằm so sánh caspofungin và amphotericin B trong điều trị bệnh nấm *Candida* xâm lấn. 24 bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính. Các chẩn đoán thường gặp nhất là nhiễm trùng máu (nhiễm nấm *candida*) (77%, n = 186) và viêm phúc mạc do nấm *Candida* (8%, n = 19); bệnh nhân bị viêm nội tâm mạc do nấm *Candida*, viêm tủy xương hoặc viêm màng não bị loại khỏi nghiên cứu. Caspofungin 50 mg/lần/ngày được sử dụng sau liều tấn công 70mg; còn amphotericin B được sử dụng ở liều 0,6 đến 0,7 mg/kg/ngày trên bệnh nhân không bị giảm bạch cầu hoặc 0,7-1,0 mg/kg/ngày trên bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính. Thời gian điều trị bằng đường tĩnh mạch trung bình là 11,9 ngày, thay đổi từ 1 đến 28 ngày. Đáp ứng tốt đối với yêu cầu có cải thiện triệu chứng lâm sàng và vi sinh không còn nhiễm nấm *Candida*. 224 bệnh nhân được đưa vào phân tích hiệu quả chính (phân tích MITT) về mức đáp ứng khi kết thúc liệu pháp nghiên cứu IV; Tỷ lệ đáp ứng với điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn tương đương với caspofungin (73% [80/109]) và amphotericin B (62% [71/115]) [% chênh lệch 12,7 (95,6% CI -0,7, 26,0)]. Trong số bệnh nhân bị nhiễm nấm *Candida* huyết, tỷ lệ đáp ứng tại cuối giai đoạn nghiên cứu IV là tương đương với caspofungin (72% [66/92]) và amphotericin B (63% [59/94]) trong phân tích hiệu quả chính (phân tích MITT) [% chênh lệch 10,0 (95,0% CI -4,5, 24,5)]. Dữ liệu trên những bệnh nhân có vị trí nhiễm trùng ngoài đường máu là giới hạn. Tỷ lệ đáp ứng điều trị trên bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính là 7/14 (50%) trong nhóm caspofungin và 4/10 (40%) trong nhóm amphotericin B. Những dữ liệu hạn chế này được hỗ trợ bởi kết quả của nghiên cứu điều trị theo kinh nghiệm.

Trong nghiên cứu thứ hai, bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* xâm lấn được điều trị caspofungin 50 mg/ngày (sau liều tấn công 70 mg vào ngày đầu tiên) hoặc caspofungin 150 mg/ngày (xem mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc**). Trong nghiên cứu này, liều caspofungin được truyền trong 2 giờ (thay vì cách nhau trong 1 giờ). Nghiên cứu loại trừ những bệnh nhân nghi ngờ bị viêm nội tâm mạc do *Candida*, viêm màng não, hoặc viêm tủy xương. Vì đây là một nghiên cứu trị liệu chính, nên những bệnh nhân đề kháng bởi các thuốc chống nấm trước đó cũng được loại khỏi nghiên cứu. Số lượng bệnh nhân tăng bạch cầu trung tính tham gia vào nghiên cứu này cũng bị hạn chế (8,0%). Hiệu quả là tiêu chí phụ trong nghiên cứu này. Những bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn thu nhận và đã nhận được một hoặc nhiều liều thuốc nghiên cứu caspofungin sẽ được đưa vào phân tích hiệu quả. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở cuối giai đoạn điều trị bằng caspofungin là tương tự giữa 2 nhóm: 72% (73/102) và 78% (74/95) lần lượt cho caspofungin 50 mg và 150 mg (chênh lệch 6,3%) [95% CI -5,9, 18,4]).

Nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở người lớn: 69 bệnh nhân người lớn (18-80 tuổi) nhiễm nấm *aspergillus* xâm lấn đã được đưa vào nghiên cứu mở, không so sánh để đánh giá tính an toàn, khả năng dung nạp và hiệu quả của caspofungin. Bệnh nhân hoặc là đề kháng (bệnh tiến triển hoặc không cải thiện với các thuốc kháng nấm khác được sử dụng trong ít nhất 7 ngày) (84% trong tổng số bệnh nhân tham gia) hoặc không dung nạp (16% trong tổng số bệnh nhân tham gia) với các liệu pháp kháng nấm khác. Đa số bệnh nhân có các bệnh nền (bệnh nền ác tính về huyết học [N = 24], ghép tủy xương đồng loại hoặc ghép tế bào gốc [N = 18], ghép tạng [N = 8], bướu đặc [N = 3] hoặc các bệnh lý khác

[N = 10]). Các định nghĩa chặt chẽ, dựa theo Tiêu chí của Nhóm Nghiên cứu Nấm (Mycoses Study Group Criteria-MSGC), được sử dụng để chẩn đoán *aspergillus* xâm lấn và đáp ứng điều trị (đáp ứng tốt cần cải thiện rõ về mặt lâm sàng trên X quang cũng như các dấu hiệu và triệu chứng). Thời gian điều trị trung bình là 33,7 ngày, thay đổi từ 1-162 ngày. Một hội đồng chuyên gia độc lập xác định rằng 41% (26/63) bệnh nhân điều trị ít nhất một liều caspofungin là có đáp ứng tốt. Đối với những bệnh nhân điều trị caspofungin hơn 7 ngày, 50% (26/52) có đáp ứng tốt. Tỷ lệ đáp ứng tốt đối với những bệnh nhân kháng trị hoặc không dung nạp với các thuốc trước đó lần lượt là 36% (19/53) và 70% (7/10). Mặc dù liều của thuốc kháng nấm trước đó trên 5 bệnh nhân được ghi nhận là kháng trị thấp so với liều thường được dùng cho bệnh *aspergillus* xâm lấn, tỷ lệ đáp ứng tốt khi điều trị bằng caspofungin ở những bệnh nhân này tương tự như ở những bệnh nhân kháng trị còn lại (2/5 so với 17/48). Tỷ lệ đáp ứng trên bệnh nhân có bệnh phổi và bệnh ngoài phổi lần lượt là 47% (21/45) và 28% (5/18). Trong số bệnh nhân có bệnh ngoài phổi, 2 trong số 8 bệnh nhân cũng được xác định hoặc nghi ngờ có tổn thương thần kinh trung ương có đáp ứng tốt.

Điều trị sốt giảm bạch cầu trung tính ở người lớn theo kinh nghiệm: Trong tổng số 1111 bệnh nhân sốt kéo dài và giảm bạch cầu trung tính đã được đưa vào một nghiên cứu lâm sàng và được điều trị bằng caspofungin 50 mg một lần/ngày sau liều tấn công 70 mg hoặc amphotericin B 3,0 mg/kg/ngày. Những bệnh nhân thuộc diện nghiên cứu đã được hóa trị bệnh ác tính hoặc đã trải qua cấy ghép tế bào gốc tạo máu, và có giảm bạch cầu trung tính (<500 bạch cầu/mm³ trong 96 giờ) và sốt ($> 38,0^{\circ}\text{C}$) không đáp ứng với thuốc kháng khuẩn đường tiêm ≥ 96 giờ. Bệnh nhân được điều trị đến 72 giờ sau khi triệu chứng giảm bạch cầu được cải thiện, với thời gian tối đa là 28 ngày. Tuy nhiên, những bệnh nhân xác định nhiễm nấm có thể được điều trị lâu hơn. Nếu thuốc được dung nạp tốt nhưng bệnh nhân vẫn sốt kéo dài và tình trạng lâm sàng xấu đi sau 5 ngày điều trị, có thể tăng liều của thuốc nghiên cứu caspofungin lên 70 mg/ngày (13,3% bệnh nhân đã được điều trị) hoặc 5,0 mg/kg/ngày đối với thuốc liposomal amphotericin B (14,3% bệnh nhân được điều trị). Có 1.095 bệnh nhân được đưa vào phân tích hiệu quả chính theo tiêu chuẩn Modified Intention-To-Treat (MITT) về mức đáp ứng tổng thể; caspofungin (33,9%) có hiệu quả tương đương liposomal amphotericin B (33,7%) [% chênh lệch 0,2 (95,2% CI -5,6, 6,0)]. Một đáp ứng tổng thể tốt cần thỏa 1 trong 5 tiêu chí:

(1) điều trị thành công bất kỳ trường hợp nhiễm vi nấm nào (caspofungin 51,9% [14/27], liposomal amphotericin B 25,9% [7/27]), (2) tình trạng nhiễm nấm không bùng phát trong quá trình sử dụng thuốc điều trị hoặc trong vòng 7 ngày sau hoàn tất liệu trình điều trị (caspofungin 94,8% [527/556], liposomal amphotericin B 95,5% [515/539]), (3) bệnh nhân còn sống trong 7 ngày sau khi hoàn tất liệu trình điều trị (caspofungin 92,6% [515/556], liposomal amphotericin B 89,2% [481/539]), (4) không phải ngừng thuốc điều trị nghiên cứu do độc tính của thuốc hoặc điều trị không hiệu quả (caspofungin 89,7% [499/556], liposomal amphotericin B 85,5% [461/539]) và (5) hết sốt trong giai đoạn giảm bạch cầu trung tính (caspofungin 41,2% [229/556], liposomal amphotericin B 41,4% [223/539]). Tỷ lệ đáp ứng với caspofungin và liposomal amphotericin B đối với các bệnh nhiễm khuẩn nền gây ra bởi loài *Aspergillus* lần lượt là 41,7% (5/12) và 8,3% (1/12) và do loài *Candida* là 66,7% (8/12) và 41,7% (5/12). Bệnh nhân trong nhóm caspofungin bị bùng phát do các chủng nấm men và nấm mốc không thường gặp sau đây: loài *Trichosporon* (1), loài *Fusarium* (1), loài *Mucor* (1), và loài *Rhizopus* (1).

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của caspofungin được đánh giá ở trẻ em từ 3 tháng đến 17 tuổi trong hai nghiên cứu lâm sàng tiền cứu, đa trung tâm. Đề cương nghiên cứu, tiêu chuẩn chẩn đoán và tiêu chí đánh giá hiệu quả tương tự như các nghiên cứu tương ứng ở người lớn (xem mục **Đặc tính dược lực học**).

Nghiên cứu đầu tiên trên 82 bệnh nhân từ 2 đến 17 tuổi, là một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi so sánh caspofungin (50 mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch 1 lần/ngày sau liều tấn công 70 mg/m² trong ngày đầu tiên [không quá 70 mg/ngày]) với liposomal amphotericin B (3 mg/kg tiêm truyền tĩnh mạch mỗi ngày) theo tỷ lệ 2:1 (56 bệnh nhân với caspofungin, 26 bệnh nhân với liposomal amphotericin B) như điều trị ở trẻ em sốt dai dẳng và giảm bạch cầu. Tỷ lệ thành công hoàn toàn trong kết quả phân tích MITT, điều chỉnh theo phân tầng nguy cơ, lần lượt như sau: 46,6% (26/56) đối với caspofungin và 32,2% (8/25) đối với liposomal amphotericin B.

Nghiên cứu thứ hai là nghiên cứu tiền cứu, nhãn mờ, không so sánh, nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả của caspofungin ở trẻ em (từ 6 tháng đến 17 tuổi) bị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn, nấm *candida* thực quản và nấm *aspergillus* xâm lấn (như là điều trị cứu cánh). 49 bệnh nhân đã được đưa vào nghiên cứu và sử dụng caspofungin 50 mg/m² tiêm truyền tĩnh mạch 1 lần/ngày sau liều tấn công 70 mg/m² ngày đầu tiên (không vượt quá 70 mg/ngày), có 48 bệnh nhân được đưa vào phân tích MITT. Trong số này, 37 bệnh nhân nhiễm nấm *candida* xâm lấn, 10 bệnh nhân nhiễm nấm *aspergillus* xâm lấn và 1 bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* thực quản. Tỷ lệ đáp ứng tốt, theo chẩn đoán, tại thời điểm kết thúc điều trị caspofungin như trong phân tích MITT: 81% (30/37) nhiễm nấm *Candida* xâm lấn, 50% (5/10) bệnh nấm *aspergillus* xâm lấn, và 100% (1/1) bệnh nấm *Candida* thực quản.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Phân bố thuốc

Caspofungin liên kết cao với albumin. Phần caspofungin không liên kết trong huyết tương chiếm từ 3,5% ở người tình nguyện khỏe mạnh đến 7,6% ở bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* xâm lấn. Sự phân bố đóng vai trò quan trọng trong dược động học của caspofungin trong huyết tương và là bước kiểm soát tốc độ phân bố alpha và beta. Sự phân bố vào các mô cao nhất từ 1,5 - 2 ngày sau khi dùng thuốc là 92% liều thuốc được phân phối vào các mô. Chỉ một phần nhỏ caspofungin quay trở lại huyết tương dưới dạng không đổi sau khi đã phân bố vào mô trong cơ thể. Do đó, sự thải trừ xảy ra khi không có sự cân bằng giữa sự phân bố và về thể tích phân bố thật sự của caspofungin trong cơ thể.

Chuyển đổi sinh học

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

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

Thải trừ và bài tiết

Caspofungin thải trừ chậm khỏi huyết tương với độ thanh thải từ 10-12 ml/phút. Nồng độ caspofungin trong huyết tương giảm qua nhiều giai đoạn sau khi tiêm truyền tĩnh mạch 1 giờ với liều duy nhất. Giai đoạn alpha ngắn xảy ra ngay sau khi tiêm truyền, tiếp theo 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 thải trừ hoặc chuyển đổi sinh học, là cơ chế ảnh hưởng đến độ 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. Một lượng rất ít caspofungin bị thải trừ hoặc chuyển đổi sinh học trong 30 giờ đầu sau khi sử dụng. Sự thải trừ chậm và thời gian bán thải của phóng xạ từ 12 -15 ngày. Một lượng nhỏ caspofungin được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng không đổi (1,4% liều dùng).

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

Nhóm bệnh nhân đặc biệt

Sự phơi nhiễm caspofungin tăng lên đã được ghi nhận ở người lớn bị suy thận và suy gan nhẹ, ở phụ nữ và người cao tuổi. Nhìn chung, sự tăng phơi nhiễm thì vừa phải, không lớn đến mức phải điều chỉnh liều lượng. Ở người lớn bị suy gan mức độ trung bình hoặc mức độ nặng, sự điều chỉnh liều lượng cần được xem xét (xem bên dưới).

Cân nặng: Cân nặng được ghi nhận có ảnh hưởng đến được động học của caspofungin khi phân tích được động học ở nhóm bệnh nhân người lớn nhiễm nấm *Candida*. Nồng độ caspofungin trong huyết tương giảm khi cân nặng tăng. Phơi nhiễm trung bình ở bệnh nhân người lớn có cân nặng 80kg được dự đoán thấp hơn 23% so với bệnh nhân người lớn có cân nặng 60kg (xem mục **Cách dùng, liều dùng**).

Suy gan: Ở bệnh nhân người lớn bị suy gan nhẹ và trung bình, AUC tăng lần lượt 20% và 75%. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân người lớn bị suy gan nặng và ở trẻ em bị suy gan bất kỳ mức độ nào. Trong một nghiên cứu đa liều, việc giảm liều xuống 35 mg/ngày ở bệnh nhân người lớn bị suy gan trung bình đã được chứng minh là làm cho AUC tương tự như AUC ở người lớn có chức năng gan bình thường được điều trị bằng liều chuẩn (xem mục **Cách dùng, liều dùng**).

Suy thận: Trong một nghiên cứu lâm sàng với liều đơn 70 mg, được động học của caspofungin tương tự ở những người tình nguyện trưởng thành bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 50 - 80 ml/phút) và nhóm chứng. Trường hợp suy thận mức độ trung bình (độ thanh thải creatinin 31- 49 ml/phút), suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 5 - 30 ml/phút) và suy thận giai đoạn cuối (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút và phụ thuộc vào lọc máu) nồng độ caspofungin trong huyết tương gia tăng sau khi sử dụng 1 liều đơn (AUC từ 30- 49%). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân người lớn bị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn, nhiễm nấm *Candida* thực quản hoặc nhiễm nấm *aspergillus* xâm lấn đã dùng đa liều caspofungin 50 mg/ngày thì không ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ caspofungin ở người suy thận từ mức độ nhẹ đến nặng. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Caspofungin không bị thẩm phân, do đó không cần liều bổ sung sau khi chạy thận nhân tạo.

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

Người già: Đã ghi nhận có sự gia tăng nhẹ AUC (28%) và $C_{24\text{giờ}}$ (32%) ở bệnh nhân nam lớn tuổi so với bệnh nhân nam trẻ tuổi. Ở những bệnh nhân được điều trị theo kinh nghiệm hoặc đã bị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn, các yếu tố ảnh hưởng về tuổi cũng được ghi nhận ở bệnh nhân lớn tuổi so với bệnh nhân trẻ hơn.

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

Trẻ em:

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

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

Ở trẻ nhỏ và trẻ mới biết đi (từ 12 - 23 tháng tuổi) sử dụng caspofungin 50 mg/m²/ngày (tối đa 70 mg/ngày), AUC_{0-24giờ} của caspofungin trong huyết tương sau khi dùng đa liều tương đương như ở người lớn dùng caspofungin 50 mg/ngày và tương đương như ở trẻ lớn hơn (từ 2 -11 tuổi) dùng liều 50 mg/m²/ngày.

Nói chung, dữ liệu hiện có về dược động học, hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân từ 3 -10 tháng tuổi còn hạn chế. Dữ liệu dược động học từ một trường hợp trẻ 10 tháng tuổi dùng liều 50 mg/m²/ngày có AUC_{0-24giờ} của caspofungin trong huyết tương tương đương như ở trẻ lớn và người lớn dùng liều 50 mg/m² và 50 mg/ngày, trong khi ở một trường hợp trẻ 6 tháng tuổi dùng liều 50 mg/m² thì AUC_{0-24giờ} cao hơn.

Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (<3 tháng) dùng caspofungin 25 mg/m²/ngày (tương ứng liều trung bình 2,1 mg/kg/ngày), nồng độ đỉnh của caspofungin (C_{1giờ}) và nồng độ đáy của caspofungin (C_{24giờ}) sau khi dùng đa liều cũng tương đương với người lớn dùng caspofungin 50 mg/ngày. Vào ngày đầu tiên, C_{1hr} tương đương và C_{24giờ} hơi cao hơn (36%) ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ so với người lớn. Tuy nhiên, sự thay đổi đã được ghi nhận ở cả hai chỉ số C_{1giờ} (trung bình hình học Ngày 4 là 11,73 µg /ml, khoảng 2,63 - 22,05 µg/ml) và C_{24giờ} (giá trị trung bình Ngày 4 là 3,55 µg/ml, khoảng 0,13 -7,17 µg/ml). Việc xác định AUC_{0-24giờ} không được thực hiện trong nghiên cứu này do tần suất lấy mẫu huyết tương không đầy đủ. Cần lưu ý, hiệu quả và độ an toàn của caspofungin đã không được nghiên cứu đầy đủ trong thử nghiệm lâm sàng tiền cứu trên trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu về liều độc lặp lại ở chuột và khi sử dụng liều 7-8 mg/kg tiêm tĩnh mạch cho thấy phản ứng tại chỗ tiêm ở chuột và khi, sự giải phóng histamine ở chuột và về các tác dụng không mong muốn đối với gan ở khi. Các nghiên cứu về độc tính gia tăng ở chuột cho thấy caspofungin làm giảm trọng lượng thai nhi và tăng tỷ lệ bị hóa xương không đầy đủ ở đốt sống, xương ức và xương sọ ở liều 5 mg/kg, kèm với các tác dụng không mong muốn ở mẹ như phóng thích histamine ở chuột mang thai. Sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh xương sườn, cổ tử cung cũng được ghi nhận. Caspofungin cho kết quả âm tính trong các xét nghiệm *in vitro* về đột biến gen cũng như xét nghiệm *in vivo* về nhiễm sắc thể tùy xương chuột. Không có nghiên cứu dài hạn nào trên động vật đã được thực hiện để đánh giá khả năng gây ung thư. Caspofungin không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trong các nghiên cứu được thực hiện trên chuột đực và chuột cái với liều lượng lên đến 5 mg/kg/ngày.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Thuốc bột đông khô sau khi đã hoàn nguyên thì nên sử dụng ngay. Dữ liệu về độ ổn định đã chứng minh rằng lọ thuốc bột đông khô sau khi đã hoàn nguyên với nước cất pha tiêm có thể bảo quản ở nhiệt độ ≤ 25 °C trong 24 giờ.

Thuốc đã pha dung dịch tiêm truyền thì nên dùng ngay. Thuốc đã được chứng minh là ổn định về hóa học và vật lý để sử dụng nếu được bảo quản ≤ 25°C trong 24 giờ hoặc trong vòng 48 giờ khi bảo quản trong tủ lạnh (2 -8°C) và được pha loãng với dung dịch natri clorid 9 mg/mL (0,9%), 4,5 mg/mL (0,45%), hoặc 2,25 mg/mL (0,225%) hoặc dung dịch Lactate Ringer để tiêm truyền.

Về quan điểm vi sinh, thuốc nên được sử dụng ngay sau khi pha. Nếu chưa sử dụng ngay, việc bảo quản trong thời gian sử dụng và điều kiện bảo quản trước khi sử dụng là trách nhiệm của người sử dụng và thường không lâu hơn 24 giờ ở nhiệt độ 2-8°C, trừ khi việc hoàn nguyên và pha loãng được thực hiện trong điều kiện vô trùng đã được kiểm định.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Lọ chưa mở: Bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2°C - 8°C.
Lọ chưa mở cũng có thể được bảo quản < 25°C trong 1 tháng.
Để biết thêm về điều kiện bảo quản sau khi đã hoàn nguyên và pha thuốc, xem mục **Hạn dùng**.
QUY CÁCH ĐÓNG GÓI
Hộp 1 lọ, 10 lọ hoặc 50 lọ.
Lọ thủy tinh trong suốt, không màu (Loại I), 10 mL được đóng nắp cao su và phủ kín bằng nắp nhôm.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI LOẠI BỎ VÀ CÁC XỬ LÝ KHÁC

Chỉ sử dụng một lần duy nhất.

Pha dung dịch caspofungin

KHÔNG ĐƯỢC SỬ DỤNG BẤT KỲ DUNG DỊCH NÀO CÓ CHỨA GLUCOSE ĐỂ PHA THUỐC, vì caspofungin không bền nếu được pha trong dung dịch có chứa glucose. KHÔNG ĐƯỢC PHA TIÊM CHUNG HOẶC TIÊM TRUYỀN CHUNG caspofungin VỚI BẤT KỲ THUỐC NÀO KHÁC, vì không có sẵn dữ liệu về khả năng tương thích của caspofungin với các thuốc dùng đường tĩnh mạch khác. Kiểm tra dung dịch tiêm truyền bằng mắt thường để phát hiện các hạt li ti hoặc sự biến đổi màu của thuốc trước khi dùng.

Pha loãng dung dịch trước khi tiêm truyền:

Pencilas được pha loãng với các dung dịch tiêm truyền sau đây:

- Natri clorid 0,9%
- Natri clorid 0,45%
- Natri clorid 0,225%
- Lactate Ringer

Hướng dẫn sử dụng cho người lớn

- Bước 1: Hoàn nguyên thuốc trong lọ: ở điều kiện nhiệt độ phòng và vô khuẩn, hoàn nguyên lọ PENCILAS 70MG hoàn toàn với 10,5 ml nước cất pha tiêm. Nồng độ sau khi hoàn nguyên là 7,2mg/ml. Bột đông khô màu trắng đến trắng nhạt sẽ hòa tan hoàn toàn. Lắc nhẹ cho đến khi thu được dung dịch trong suốt. Kiểm tra bằng mắt các tiểu phân hoặc biến đổi màu trong dung dịch thu được. Dung dịch đã pha này có thể được bảo quản trong 24 giờ ở nhiệt độ không quá 25°C.
- Bước 2: Để pha loãng dung dịch đã hoàn nguyên dùng các dung dịch tiêm truyền: natri clorid, Lactate Ringer. Thêm dung dịch đã hoàn nguyên ở trên (như trình bày trong bảng sau) vào túi dịch truyền hoặc chai 250 ml trong môi trường vô khuẩn. Thể tích dung dịch truyền có thể giảm xuống 100 ml khi cần đối với liều 50 mg hoặc 35 mg/ngày. Không dùng dung dịch bị đục hoặc có tủa.

Liều *	Thể tích của dung dịch sau khi hoàn nguyên dùng để cho vào chai hoặc túi dịch truyền	Dung dịch truyền chuẩn (caspofungin đã hoàn nguyên được thêm vào 250 ml) nồng độ cuối cùng	Dung dịch truyền giảm (caspofungin đã hoàn nguyên được thêm vào 100 ml) nồng độ cuối cùng
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	Không khuyến cáo

70 mg (từ 2 lọ 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	Không khuyến cáo
35 mg dùng cho trường hợp suy gan trung bình (từ 1 lọ 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml
* Sử dụng 10,5 ml để hòa tan tất cả các lọ			
** Nếu không có lọ 70 mg, liều 70 mg có thể được pha từ 2 lọ loại 50 mg			

Hướng dẫn sử dụng cho bệnh nhi

Tính diện tích bề mặt cơ thể (BSA) đối với liều cho trẻ em

Trước khi chuẩn bị dung dịch truyền, tính diện tích bề mặt cơ thể (BSA) của bệnh nhân theo công thức sau: (Công thức Mosteller¹)

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{\text{Chiều cao (cm)} \times \text{cân nặng (kg)}}{3600}}$$

¹ Mosteller RD: Tính toán đã được rút gọn của diện tích bề mặt cơ thể. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17): 1098 (letter)

Chuẩn bị dịch truyền 70 mg/m² cho bệnh nhi > 3 tháng tuổi (sử dụng lọ 70 mg)

1. Xác định liều nạp thực tế được sử dụng cho bệnh nhi bằng cách sử dụng BSA của bệnh nhân (như đã tính ở trên) và công thức sau: $BSA (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Liều nạp}$.
Liều nạp tối đa trong ngày đầu tiên không được vượt quá 70 mg bất kể liều được tính cho bệnh nhân.
2. Để lọ thuốc caspofungin đã bảo quản lạnh về nhiệt độ phòng.
3. Thêm 10,5 ml nước cất pha tiêm trong môi trường vô khuẩn. ^aDung dịch đã hoàn nguyên này có thể được bảo quản trong 24 giờ ở nhiệt độ không quá 25°C. ^bNồng độ cuối của dung dịch caspofungin trong lọ là 7,2 mg/mL.
4. Lấy dung dịch thuốc đã hoàn nguyên trong lọ với thể tích bằng liều nạp đã tính được (Bước 1) ra khỏi lọ. Chuyển thể tích (ml)^c Pencilas đã hoàn nguyên này vào túi (hoặc chai) truyền chứa 250 ml dung dịch natri clorid 0,9%, 0,45%, hoặc 0,225%, hoặc dung dịch Lactated Ringer trong môi trường vô khuẩn. Một cách pha khác, có thể thêm thể tích (ml)^c Pencilas đã hoàn nguyên vào thể tích giảm dung dịch natri clorid 0,9%, 0,45%, hoặc 0,225% hoặc dung dịch Lactate Ringer, nồng độ cuối cùng không vượt quá 0,5 mg/mL. Dung dịch tiêm truyền này phải được sử dụng trong vòng 24 giờ nếu được bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C hoặc trong vòng 48 giờ nếu được bảo quản lạnh ở nhiệt độ ở 2°C- 8°C.

Chuẩn bị dịch truyền 50 mg/m² cho bệnh nhi > 3 tháng tuổi (sử dụng lọ 70 mg)

1. Xác định liều duy trì thực tế được sử dụng ở bệnh nhi bằng cách sử dụng BSA của bệnh nhân (như đã tính ở trên) và công thức 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 được tính cho bệnh nhân.
2. Để lọ thuốc caspofungin đã bảo quản lạnh về nhiệt độ phòng.
3. Thêm 10,5 mL nước cất pha tiêm trong môi trường vô khuẩn. ^aDung dịch đã hoàn nguyên này có thể được bảo quản trong 24 giờ ở nhiệt độ không quá 25°C. ^bNồng độ cuối của dung dịch caspofungin trong lọ là 7,2 mg/ml.
4. Lấy dung dịch thuốc đã hoàn nguyên trong lọ với thể tích bằng liều duy trì hàng ngày đã tính được (Bước 1) ra khỏi lọ. Chuyển thể tích (ml)^c Pencilas đã hoàn nguyên này vào túi (hoặc chai) truyền chứa 250 ml dung dịch natri clorid 0,9%, 0,45%, hoặc 0,225%, hoặc dung dịch Lactate Ringer. Một cách pha khác, có thể thêm thể tích (ml)^c Pencilas đã hoàn nguyên vào thể tích giảm dung dịch natri clorid 0,9%, 0,45%, hoặc 0,225% hoặc dung dịch Lactate Ringer, nồng độ cuối cùng không vượt quá 0,5 mg / mL. Dung dịch tiêm truyền này phải được sử dụng

trong vòng 24 giờ nếu được bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C hoặc trong vòng 48 giờ nếu được bảo quản lạnh ở nhiệt độ ở 2°C- 8°C.

Lưu ý khi pha:

- a. Bột thuốc dạng nén màu trắng đến trắng nhạt sẽ tan hoàn toàn. Lắc nhẹ cho đến khi dung dịch trong suốt.
- b. Kiểm tra bằng mắt các tiểu phân hoặc thay đổi màu dung dịch đã hoàn nguyên trong quá trình hoàn nguyên và trước khi truyền. Không sử dụng nếu dung dịch bị vẩn đục hoặc có kết tủa.
- c. Pencilas được điều chế nhằm cung cấp liều lượng đầy đủ như trên nhãn lọ thuốc (70 mg) khi rút 10 ml từ lọ thuốc.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

DEMO S.A. PHARMACEUTICAL INDUSTRY

21st km National Road Athens-Lamia, Krioneri Attiki, 14568, Hy Lạp.

CƠ SỞ ĐĂNG KÝ THUỐC

CÔNG TY TNHH BÌNH VIỆT ĐỨC (BIVID CO., Ltd)

62/36 Trương Công Định, Phường 14, Quận Tân Bình, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam.

