



Rx: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

CASPOFUNGIN TEVA 70mg

Caspofungin 70mg (tương đương 77,69mg caspofungin acetate)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

1.1. Thành phần dược chất

Mỗi lọ chứa caspofungin 70mg (tương đương 77,69mg caspofungin acetate).

Sau khi hoàn nguyên trong 10,5 ml nước pha tiêm, mỗi ml chứa 7,2 mg caspofungin.

1.2. Thành phần tá dược

Sucrose, mannitol, glacial acetic acid, sodium hydroxide.

2. DẠNG BẢO CHẾ

Bột đông khô pha dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền.

Mô tả: Bột đông khô màu trắng đến gần trắng đựng trong lọ thủy tinh.

3. CHỈ ĐỊNH

- Điều trị nhiễm *Candida* xâm lấn ở bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em.

- Điều trị nhiễm *Aspergillus* xâm lấn ở bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em đã bị kháng trị hoặc không dung nạp với amphotericin B, các dạng công thức lipid của amphotericin B và/hoặc itraconazole).

Kháng trị được định nghĩa là sự tiến triển của tình trạng nhiễm khuẩn hoặc không cải thiện sau ít nhất 7 ngày điều trị của các liệu điều trị liệu pháp kháng nấm có hiệu quả trước đó.

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

4. LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

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

LIỀU DÙNG:

Người lớn:

Một liều nạp duy nhất 70 mg được dùng vào ngày 1, sau đó 50 mg mỗi ngày. Đối với bệnh nhân có cân nặng > 80 kg, sau liều nạp 70 mg đầu tiên, khuyến cáo dùng caspofungin 70 mg mỗi ngày. Không cần hiệu chỉnh liều theo giới tính và chủng tộc.

Trẻ em (từ 12 tháng - 17 tuổi):

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



Tính an toàn và hiệu quả của caspofungin chưa được nghiên cứu đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 12 tháng tuổi. Cần thận trọng khi điều trị cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 12 tháng tuổi. Các dữ liệu hạn chế gợi ý có thể cân nhắc dùng caspofungin liều 25 mg/m²/ngày cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi, và liều 50 mg/m²/ngày cho trẻ từ 3 – 11 tháng tuổi.

Thời gian điều trị:

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

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

Thời gian điều trị nhiễm *Aspergillus* xâm lấn được xác định tùy từng trường hợp và nên dựa vào mức độ nghiêm trọng của bệnh lý nền của bệnh nhân, sự phục hồi khỏi ức chế miễn dịch và đáp ứng lâm sàng. Nói chung, việc điều trị nên tiếp tục ít nhất 7 ngày sau khi triệu chứng đã được giải quyết.

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

Quần thể bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi:

Ở các bệnh nhân cao tuổi ($\geq$ 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 ở bệnh nhân $\geq$ 65 tuổi còn hạn chế (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Suy thận:

Không cần điều chỉnh liều khi suy thận (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy gan:

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

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

Các dữ liệu hạn chế gợi ý sự gia tăng liều hàng ngày của caspofungin tới 70 mg theo sau liều nạp 70 mg nên được xem xét khi dùng đồng thời caspofungin ở người lớn với các thuốc gây cảm ứng các enzym chuyển hóa (xem *Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Khi caspofungin dùng đồng thời ở bệnh nhi (12 tháng đến 17 tuổi) cùng các thuốc gây cảm ứng các enzym chuyển hóa, một liều

caspofungin 70 mg/m² hàng ngày (không vượt quá liều hàng ngày thực tế 70 mg) nên được xem xét.

CÁCH DÙNG:

Sau khi hoàn nguyên và pha loãng, dung dịch thuốc nên được truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng 1 giờ.

Nên truyền caspofungin một lần mỗi ngày.

Hướng dẫn pha chế thành dung dịch truyền caspofungin từ lọ caspofugin 70mg

KHÔNG ĐƯỢC DÙNG BẤT KỲ DUNG MÔI NÀO CÓ CHỨA GLUCOSE vì caspofungin không ổn định trong các dung môi chứa glucose. Không được trộn lẫn hoặc truyền caspofungin cùng với bất kỳ thuốc nào khác, vì hiện chưa có tài liệu nào về tính tương hợp của caspofungin với các thuốc, các chất phụ gia hoặc các thuốc tiêm tĩnh mạch khác. Phải kiểm tra bằng mắt thường dung dịch truyền xem có tiểu phân lạ hoặc có bị biến đổi màu.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG Ở NGƯỜI LỚN:

Bước 1: Hoàn nguyên lọ thuốc

Đề pha thuốc bột, đề lọ thuốc ở nhiệt độ phòng trong môi trường vô khuẩn và thêm 10,5 ml nước pha tiêm. Nồng độ dung dịch thu được là 7,2 mg/ml.

Khối bột thuốc có màu trắng đến gần trắng sẽ tan hoàn toàn. Lắc nhẹ cho đến khi dung dịch trong suốt. Kiểm tra dung dịch đã pha bằng mắt thường xem có tiểu phân lạ hoặc có bị biến đổi màu.

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

Dung môi để pha dung dịch truyền cuối cùng là: dung dịch natri chloride pha tiêm hoặc dung dịch Ringer lactate. Dung dịch truyền được chuẩn bị bằng cách thêm một thể tích thích hợp dung dịch đậm đặc đã pha (xem hướng dẫn bảng dưới đây) vào một túi truyền hoặc chai 250 ml trong môi trường vô khuẩn. Thể tích dung dịch truyền có thể bị giảm xuống 100 ml khi cần đối với các liều hàng ngày là 50 mg hoặc 35 mg. Không dùng khi dung dịch bị đục hoặc kết tủa.

Chuẩn bị dung dịch truyền caspofungin ở người lớn

Liều*	Thể tích dung dịch caspofungin đậm đặc đã pha dùng cho vào túi hoặc chai truyền	Dung dịch truyền chuẩn (caspofungin đã pha được thêm vào 250 ml) ở nồng độ cuối cùng	Dung dịch truyền giảm thể tích (caspofungin đã pha được thêm vào 100 ml) ở 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 đối với 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 sẵn lọ 70 mg, có thể sử dụng 2 lọ 50 mg để chuẩn bị liều 70 mg.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG Ở TRẺ EM:

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 Mosteller):

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

Chuẩn bị dung dịch truyền 70 mg/m² cho trẻ em lớn hơn 3 tháng tuổi (dùng lọ 70 mg)

1. Xác định liều nạp thực tế sẽ dùng bằng cách tính diện tích bề mặt cơ thể (theo công thức trên) và công thức sau:

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

Liều nạp tối đa trong ngày thứ nhất không được vượt quá 70 mg bất kể liều được tính cho bệnh nhân.

2. Để lọ thuốc caspofungin lạnh trở về nhiệt độ phòng.

3. Thêm 10,5 ml nước pha tiêm trong môi trường vô khuẩn^a.

^b Nồng độ cuối của caspofungin trong lọ là 7,2 mg/ml (nếu dùng lọ 70 mg).

4. Lấy dung dịch thuốc đã pha trong lọ với thể tích bằng liều nạp (ở bước 1). Chuyển thể tích này (ml)^c vào túi hoặc chai truyền chứa 250 ml dung dịch NaCl 0,9%; 0,45% hoặc 0,225% hoặc dung dịch Ringer lactate trong môi trường vô khuẩn. Một cách pha khác, thể tích dung dịch caspofungin đã pha (ml)^c có thể thêm vào thể tích giảm của dung dịch NaCl 0,9%; 0,45% hoặc 0,225% hoặc dung dịch Ringer lactate, nồng độ cuối cùng không được vượt quá 0,5 mg/ml. Dung dịch này phải được sử dụng trong vòng 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C.

Chuẩn bị dung dịch truyền 50 mg/m² cho trẻ em lớn hơn 3 tháng tuổi (dùng lọ 70 mg)

1. Xác định liều nạp thực tế sẽ dùng bằng cách tính diện tích bề mặt cơ thể (theo công thức trên) và công thức sau:

$$\text{Liều nạp} = BSA (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2$$

Liều nạp tối đa trong ngày thứ nhất không được vượt quá 70 mg bất kể liều được tính cho bệnh nhân.

2. Để lọ thuốc caspofungin lạnh trở về nhiệt độ phòng.

3. Thêm 10,5 ml nước pha tiêm trong môi trường vô khuẩn^a.

^b Nồng độ cuối của caspofungin trong lọ là 7,2 mg/ml (nếu dùng lọ 70 mg).

4. Lấy dung dịch thuốc đã pha trong lọ với thể tích bằng liều nạp (ở bước 1). Chuyển thể tích này (ml)^c vào túi hoặc chai truyền chứa 250 ml dung dịch NaCl 0,9%; 0,45% hoặc 0,225% hoặc dung dịch Ringer lactate trong môi trường vô khuẩn. Một cách pha khác, thể tích dung dịch caspofungin đã pha (ml)^c có thể thêm vào thể tích giảm của dung dịch NaCl 0,9%; 0,45% hoặc 0,225% hoặc dung dịch Ringer lactate, nồng độ cuối cùng không được vượt quá 0,5 mg/ml. Dung dịch này phải được sử dụng trong vòng 24 giờ nếu bảo quản ở nhiệt độ không quá 25°C.

Lưu ý khi pha:

a. Khối bột thuốc có màu trắng đến gần trắng sẽ tan hoàn toàn. Lắc nhẹ đến khi dung dịch trong

suốt

b. Kiểm tra bằng mắt thường xem có tiểu phân lạ hoặc có bị biến đổi màu trong quá trình pha và trước khi truyền. Không được sử dụng nếu dung dịch bị đục hoặc có vẩn.

c. Caspofungin được bào chế nằm cung cấp liều đầy đủ như ghi trên nhãn (70mg) khi rút 10 ml từ lọ thuốc.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng cho bệnh nhân quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phản vệ đã được báo cáo trong khi điều trị bằng caspofungin. Nếu điều này xảy ra, nên ngừng điều trị bằng caspofungin và thay thế bằng một biện pháp điều trị thích hợp. Các phản ứng có hại qua trung gian histamin bao gồm phát ban, phù mắt, phù mạch, ngứa, cảm giác nóng bừng hoặc co thắt phế quản cũng được ghi nhận và có thể cần ngừng điều trị và/hoặc áp dụng một biện pháp điều trị thích hợp.

Hiện có ít dữ liệu cho thấy caspofungin không có hiệu quả đối với các chủng nấm men không thuộc họ *Candida* và nấm mốc không thuộc họ *Aspergillus*. Hiệu quả của caspofungin trên các tác nhân này chưa được đánh giá đầy đủ.

Dùng đồng thời caspofungin với ciclosporin 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 hai liều 3 mg/kg ciclosporin với caspofungin cho thấy alanine transaminase (ALT) và aspartate transaminase (AST) tăng thoáng qua ít hơn hoặc bằng 3 lần giới hạn trên của bình thường (ULN) sẽ trở về bình thường khi ngừng thuốc điều trị. Trong một nghiên cứu hồi cứu, 40 bệnh nhân dùng caspofungin phối hợp với ciclosporin từ 1 đến 290 ngày (trung bình 17,5 ngày), không thấy có phản ứng có hại nghiêm trọng trên gan. Những kết quả này cho thấy caspofungin có thể được dùng cho bệnh nhân đang dùng ciclosporin khi thấy lợi ích lớn hơn nguy cơ. Cần theo dõi chặt chẽ enzym gan nếu sử dụng đồng thời caspofungin và ciclosporin trong điều trị. Ở những bệnh nhân người lớn bị suy gan nhẹ và trung bình, AUC tăng khoảng 20% và 75% tương ứng. Giảm liều caspofungin hàng ngày xuống 35 mg được khuyến cáo cho người lớn bị suy gan trung bình. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở người lớn suy gan nặng hoặc bệnh nhân nhi suy gan ở bất kỳ mức độ nào. Với các bệnh nhân suy gan ở mức độ trung bình, mức độ phơi nhiễm cao hơn có thể xảy ra và caspofungin nên được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân này.

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

Các trường hợp bị hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) đã được ghi nhận trong thời gian lưu hành caspofungin. Nên thận trọng khi dùng caspofungin cho bệnh nhân có tiền sử bị phản ứng dị ứng trên da.

Cảnh báo tá dược

Sản phẩm có chứa sucrose. Bệnh nhân bị rối loạn di truyền hiếm gặp như không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose- galactose hoặc thiếu hụt enzym sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có thai:

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

Phụ nữ cho con bú:

Chưa biết caspofungin có được tiết vào sữa mẹ hay không. Các dữ liệu về dược lực học, độc tính trong các nghiên cứu trên động vật cho thấy có sự bài tiết caspofungin qua sữa. Phụ nữ đang dùng caspofungin không nên cho con bú.

Khả năng sinh sản:

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

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

Chưa có nghiên cứu nào được tiến hành để đánh giá ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác

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

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở người lớn khỏe mạnh, ciclosporin A (liều đơn 4 mg/kg hoặc hai liều 3 mg/kg mỗi 12 giờ) làm tăng AUC của caspofungin khoảng 35%. Sự tăng AUC này có thể là do sự hấp thu caspofungin vào gan giảm. Caspofungin không làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương. Có sự tăng thoáng qua ALT và AST gan ≤ 3 lần mức giới hạn trên (ULN) khi dùng đồng thời caspofungin và ciclosporin và trở về bình thường khi ngừng các thuốc này. Trong một nghiên cứu hồi cứu, 40 bệnh nhân điều trị bằng caspofungin và/hoặc ciclosporin từ 1 đến 290 ngày (trung bình 17,5 ngày), không thấy có tác dụng phụ nghiêm trọng

trên gan. Cần theo dõi chặt chẽ enzym gan nếu sử dụng đồng thời caspofungin và ciclosporin trong điều trị.

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

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

Rifampicin làm tăng 60% diện tích dưới đường cong (AUC) và làm tăng 170% nồng độ đáy của caspofungin ở ngày đầu tiên dùng đồng thời khi cả hai thuốc được bắt đầu dùng cùng với nhau trên người lớn tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ đáy của caspofungin giảm dần trong những ngày điều trị tiếp theo. Sau khi dùng rifampicin hai tuần đã có ảnh hưởng hạn chế trên AUC, nhưng các nồng độ đáy thấp hơn so với các đối tượng người lớn sử dụng caspofungin đơn trị liệu 30%. Cơ chế của sự tương tác có thể là do sự ức chế ban đầu và cảm ứng tiếp theo của các protein vận chuyển. Một hiệu ứng tương tự có thể xảy ra đối với các thuốc khác gây cảm ứng trên enzym chuyển hóa. Dữ liệu hạn chế từ các nghiên cứu dược động học quần thể cho thấy rằng sử dụng đồng thời caspofungin với các thuốc gây cảm ứng như efavirenz, nevirapine, rifampicin, dexamethasone, phenytoin, carbamazepine có thể dẫn đến giảm AUC của caspofungin. Khi sử dụng đồng thời caspofungin với các thuốc gây cảm ứng enzym chuyển hóa nên tăng liều hàng ngày của caspofungin lên 70 mg ở người lớn theo sau liều nạp ban đầu là 70 mg (xem *Liều dùng và cách dùng*).

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

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

Tương kỵ

KHÔNG ĐƯỢC DÙNG BẤT KỲ DUNG MÔI NÀO CÓ CHỨA GLUCOSE vì caspofungin không ổn định trong các dung môi chứa glucose. Không được trộn lẫn hoặc truyền caspofungin cùng với bất kỳ thuốc nào khác, vì hiện chưa có tài liệu nào về tính tương hợp của caspofungin với các thuốc, các chất phụ gia hoặc các thuốc tiêm tĩnh mạch khác. Phải kiểm tra bằng mắt thường dung dịch truyền xem có tiểu phân lạ hoặc có bị biến đổi màu.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng quá mẫn (sốc phản vệ và phản ứng qua trung gian histamin) đã được ghi nhận. Phù phổi, hội chứng suy hô hấp ở người lớn (ARDS) và thâm nhiễm phổi cũng đã được ghi nhận ở những bệnh nhân nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.

Người lớn

Trong các nghiên cứu lâm sàng, 1865 người lớn sử dụng một hoặc nhiều liều caspofungin: 564 bệnh nhân bị sốt giảm bạch cầu (nghiên cứu điều trị theo kinh nghiệm), 382 bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* xâm lấn, 228 bệnh nhân bị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn, 297 bệnh nhân nhiễm nấm *Candida* tại chỗ và 394 người tham gia nghiên cứu pha I. Trong nghiên cứu điều trị theo kinh nghiệm, bệnh nhân đã được hóa trị liệu u ác tính hoặc đã ghép tủy (kể cả 39 trường hợp ghép tủy dị thân). Trong các nghiên cứu liên quan đến bệnh nhân đã nhiễm nấm *Candida*, phần lớn bệnh nhân bị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn có các bệnh lý nền nghiêm trọng (như u máu ác tính hoặc u ác tính khác, vừa trải qua đại phẫu, HIV) cần phải sử dụng nhiều thuốc đồng thời.

Những bệnh nhân trong nghiên cứu *Aspergillus* không so sánh thường bị các bệnh nặng (như ghép tế bào gốc ngoại vi hoặc ghép tủy, u máu ác tính, khối u rắn (không phải lông) hoặc ghép cơ quan) cần phải sử dụng nhiều thuốc đồng thời.

Viêm tĩnh mạch là phản ứng tại chỗ tiêm thường được ghi nhận trong tất cả các nhóm bệnh nhân. Các phản ứng tại chỗ khác bao gồm ban đỏ, đau/nhạy cảm, ngứa, chảy mủ, và cảm giác bỏng rát. Các bất thường về mặc xét nghiệm và lâm sàng ở những người lớn điều trị caspofungin (tổng số 1780 người) thường nhẹ và hiếm khi dẫn đến ngừng dùng thuốc.

Bảng phân loại các phản ứng có hại

Các phản ứng có hại sau đây được ghi nhận trong các nghiên cứu lâm sàng và/hoặc quá trình lưu hành thuốc:

Hệ cơ quan	Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)	Ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100)	Chưa rõ (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Giảm haemoglobin, giảm haematocrit, giảm số lượng bạch cầu	Thiếu máu, giảm tiểu cầu, bệnh máu đông, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu trung tính, giảm số lượng tiểu cầu, tăng số lượng tiểu cầu, giảm số lượng tế bào lympho, tăng số lượng bạch cầu, giảm số lượng bạch cầu trung tính	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Giảm kali máu	Quá tải dịch, giảm magneesi máu, chán ăn, mất cân bằng điện giải, tăng glucose máu, giảm calci máu, nhiễm acid chuyển hóa	
Rối loạn tâm thần		Lo âu, mất định hướng, mất ngủ	
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Chóng mặt, loạn vị giác, dị cảm, buồn ngủ, run, giảm cảm giác	

Rối loạn mắt		Vàng mắt, mờ mắt, phù mí mắt, tăng chảy nước mắt	
Rối loạn tim		Hồi hộp, nhịp tim nhanh, rối loạn nhịp tim, rung nhĩ, suy tim sung huyết	
Rối loạn mạch	Viêm tĩnh mạch	Viêm mạch máu, đỏ bừng, bốc hỏa, tăng huyết áp, hạ huyết áp	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Khó thở	Nghẹt mũi, đau hầu họng, nghẹt thở, co thắt phế quản, ho, khó thở kịch phát về đêm, giảm oxy máu, thở ran, khô khè	
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn, tiêu chảy, nôn	Đau bụng, đau bụng trên, khô miệng, khó tiêu, khó chịu, đầy bụng, cổ trướng, táo bón, khó nuốt, đầy hơi	
Rối loạn gan mật	Tăng enzym gan (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, phosphatase kiềm máu, bilirubin liên hợp, bilirubin máu)	Ứ mật, phì đại gan, tăng bilirubin máu, vàng da, rối loạn chức năng gan, nhiễm độc gan, rối loạn gan, tăng gamma-glutamyltransferase	
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban, ngứa, ban đỏ, tăng tiết mồ hôi	Hồng ban đa dạng, phát ban, ban dạng sẩn, ban ngứa, mày đay, viêm dạ dị ứng, ngứa toàn thân, ban đỏ, ban toàn thân, ban sởi, tổn thương da	Hoại tử thượng bì nhiễm độc và hội chứng Stevens-Johnson
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Đau khớp	Đau lưng, đau đầu ngón tay ngón chân, đau xương, yếu cơ, đau cơ	
Rối loạn thận và tiết niệu		Suy thận, suy thận cấp	

Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	Sốt, ớn lạnh, ngứa tại chỗ truyền	Đau, đau tại chỗ tiêm, mệt mỏi, cảm giác lạnh, cảm giác nóng, đỏ tại chỗ truyền, chai cứng tại chỗ truyền, đau tại chỗ truyền, sưng tại chỗ truyền, viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm truyền, phù ngoại biên, nhạy cảm, tức ngực, đau ngực, phù mắt, cảm giác thay đổi nhiệt độ cơ thể, thoát mạch tại chỗ truyền, kích ứng tại chỗ truyền, viêm tĩnh mạch tại chỗ truyền, nổi ban tại chỗ truyền, nổi mề đay tại chỗ truyền, đỏ tại chỗ tiêm, phù tại chỗ tiêm, đau tại chỗ tiêm, sưng tại chỗ tiêm, khó chịu, phù	
Qua xét nghiệm	Giảm kali máu, giảm albumin máu	Tăng creatinin máu, xuất hiện hồng cầu trong nước tiểu, giảm protein toàn phần, protein niệu, kéo dài thời gian prothrombin, rút ngắn thời gian prothrombin, giảm natri máu, tăng natri máu, giảm calci máu, tăng calci máu, giảm chlorid máu, tăng glucose máu, giảm magnesi máu, giảm phosphor máu, tăng phosphor máu, tăng ure máu, kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hóa một phần, giảm bicarbonat máu, tăng chlorid máu, tăng kali máu, tăng huyết áp, giảm acid uric máu, xuất hiện máu trong nước tiểu, thở bất thường, giảm carbon dioxid, tăng nồng độ thuốc ức chế miễn dịch, tăng chỉ số INR, xuất hiện căn hình trụ trong nước tiểu, xuất hiện tế bào bạch cầu trong nước tiểu, pH nước tiểu tăng	

Caspofungin cũng được đánh giá ở liều 150 mg/ngày (đến 51 ngày) ở 100 người lớn. Nghiên cứu so sánh caspofungin liều 50 mg/ngày (sau khi dùng liều nạp 70 mg ngày thứ nhất) với liều 150 mg/ngày trong điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn. Trong nhóm bệnh nhân này, tính an toàn của caspofungin khi dùng liều cao hơn tương tự như khi dùng liều 50 mg/ngày. Tỷ lệ bệnh nhân bị phản ứng có hại nghiêm trọng liên quan đến thuốc và phản ứng có hại liên quan đến thuốc dẫn đến ngừng dùng thuốc caspofungin tương tự nhau ở hai nhóm.

Trẻ em

Dữ liệu từ 5 nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên 171 trẻ em cho thấy tỷ lệ toàn phần của các phản ứng có hại trên lâm sàng (26,3%; khoảng tin cậy 95%: 19,9 – 33,6) trong khi tỷ lệ này ở người lớn điều trị bằng caspofungin (43,1%; khoảng tin cậy 95%: 40,0 – 46,2). Tuy nhiên trẻ em có hồ sơ về các phản ứng có hại khác so với người lớn. Phản ứng có hại liên quan đến dùng thuốc thường xảy ra ở trẻ em điều trị caspofungin là sốt (11,7%), phát ban (4,7%) và đau đầu (2,9%).

Bảng phân loại các phản ứng có hại

Các phản ứng có hại sau đây đã được ghi nhận:

Hệ cơ quan	Rất thường gặp (≥ 1/10)	Thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10)
Rối loạn máu và hệ bạch huyết		Tăng số lượng bạch cầu trung tính
Rối loạn hệ thần kinh		Đau đầu
Rối loạn tim		Nhịp tim nhanh
Rối loạn mạch		Đỏ da, hạ huyết áp
Rối loạn gan mật		Tăng enzym gan (AST, ALT)
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban, ngứa
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Sốt	Ốn lạnh, đau tại chỗ tiêm
Qua xét nghiệm		Giảm kali máu, giảm maginesi máu, tăng glucose máu, giảm phosphor máu, tăng phosphor máu

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Việc dùng vô ý đến 400 mg caspofungin trong 1 ngày đã được ghi nhận. Các sự cố này đã không dẫn đến các phản ứng phụ quan trọng trên lâm sàng. Caspofungin không bị thẩm tách. Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc kháng nấm dùng đường toàn thân.
Mã ATC: J02AX04

Cơ chế tác dụng

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

Tác động diệt nấm của caspofungin đã được chứng minh đối với nấm *Candida*. Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã chứng minh được caspofungin làm ly giải và chết các đầu nổi và nhánh của *Aspergillus*, nơi xảy ra quá trình tăng trưởng và phân chia tế bào.

Tác dụng dược lực học

Caspofungin có tác dụng *in vitro* kháng lại các loài *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 tác dụng *in vitro* kháng lại các loài *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]), kể cả các trường hợp phân lập đa đề kháng mang gen đột biến và các loài bị đề kháng mắc phải hoặc đề kháng tự nhiên với fluconazole, amphotericin B, và 5-flucytosine. Thử nghiệm khả năng nhạy cảm được thực hiện theo sự cải biến của cả 2 phương pháp của Viện Tiêu chuẩn xét nghiệm và lâm sàng (CLSI, trước đây là Ủy ban Quốc gia về Tiêu chuẩn xét nghiệm lâm sàng [NCCLS]):

phương pháp M38-A2 (đối với loài *Aspergillus*) và phương pháp M27-A3 (đối với loài *Candida*).

Các kỹ thuật được chuẩn hóa cho thử nghiệm khả năng nhạy cảm đã được thiết lập cho nấm men bởi EUCAST. Các tiêu chí đánh giá của EUCAST chưa được thiết lập cho caspofungin, do có sự biến đổi đáng kể giữa các phòng xét nghiệm trong khoảng nồng độ ức chế tối thiểu cho caspofungin. Thay cho các tiêu chí đánh giá, các chủng *Candida* phân lập nhạy cảm với anidulafungin cũng như micafungin được xem như nhạy cảm với caspofungin. Tương tự, các chủng *C. Parapsilosis* phân lập nhạy cảm trung bình với anidulafungin và micafungin được xem như nhạy cảm trung bình với caspofungin.

Cơ chế đề kháng

Các chủng *Candida* phân lập giảm nhạy cảm với caspofungin đã được xác định ở một số ít bệnh nhân trong thời gian điều trị (nồng độ ức chế tối thiểu với caspofungin > 2 mg/lít (tăng từ 4 đến 30 lần) đã được ghi nhận sử dụng kỹ thuật thử MIC tiêu chuẩn được chấp thuận bởi CLSI). Cơ chế đề kháng được xác định là do đột biến gen FKS1 và/hoặc FKS2 (đối với *C.glabrata*). Các trường hợp này có liên quan đến hiệu quả về mặt lâm sàng kém.

Sự phát triển của đề kháng *in vitro* với caspofungin ở các loài *Aspergillus* đã được xác định. Theo kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế, đã ghi nhận trường hợp đề kháng với caspofungin ở những bệnh nhân nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn. Hiện chưa xác định được cơ chế đề kháng. Đề kháng với caspofungin ở các chủng phân lập *Aspergillus* trong lâm sàng hiếm khi xảy ra. Đề kháng caspofungin ở *Candida* đã được ghi nhận nhưng tần suất khác nhau tùy theo loài hoặc khu vực.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Phân bố

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

Chuyển hoá

Caspofungin trải qua tình trạng thoái giáng tự nhiên tạo thành một hợp chất vòng mở. Quá trình chuyển hóa sau đó là sự thủy phân chuỗi peptid và quá trình N – acetyl hóa. Hai sản phẩm chuyển hóa trung gian, được hình thành trong quá trình thoái biến caspofungin thành hợp chất vòng mở, tạo liên kết hóa học với protein huyết tương dẫn đến sự gắn kết không hồi phục với protein huyết tương ở mức độ thấp. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy caspofungin không phải là một chất ức chế cytochrome P450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 hoặc 3A4. Trong các nghiên cứu lâm sàng, caspofungin không gây ra cảm ứng hoặc ức chế sự chuyển hóa qua CYP3A4 của các thuốc khác. Caspofungin không phải là một cơ chất cho P-glycoprotein và là một cơ chất kém đối với các enzym cytochrome P450.

Thải trừ

Sự thải trừ caspofungin khỏi huyết tương thường chậm với độ thanh thải từ 10 -12 ml/phút. Nồng độ của caspofungin trong huyết tương giảm qua nhiều pha sau khi truyền tĩnh mạch đơn liều trong 1 giờ. Một pha alpha ngắn xảy ra ngay sau khi truyền, tiếp theo đó là pha beta với thời gian bán thải từ 9-11 giờ. Pha gamma cũng xảy ra với thời gian bán thải là 45 giờ. Sự phân bố, thay vì sự bài tiết hoặc sinh chuyển hóa là cơ chế chủ yếu ảnh hưởng đến sự thanh thải của caspofungin trong huyết tương.

Khoảng 75% liều có hoạt tính phóng xạ được phát hiện trong 27 ngày: 41% trong nước tiểu và 34% trong phân. Trong 30 giờ đầu sau khi dùng, caspofungin được bài tiết hoặc chuyển hóa rất ít. Thải trừ chậm và thời gian bán thải cuối của hoạt tính phóng xạ là 12-15 ngày. Một lượng nhỏ caspofungin được bài tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi (1,4% liều dùng).

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

Quần thể bệnh nhân đặc biệt

Sự phơi nhiễm caspofungin tăng lên đã được ghi nhận ở bệnh nhân người lớn có suy thận và suy gan ở mức độ nhẹ, ở phụ nữ và người cao tuổi. Thông thường, nồng độ tăng nhẹ và không lớn đến mức cần thiết phải chỉnh liều. Đối với các bệnh nhân người lớn có mức suy gan trung bình hoặc các bệnh nhân thừa cân, có thể cần phải điều chỉnh liều dùng.

Cân nặng

Cân nặng đã được xác định là có ảnh hưởng đến dược động học của caspofungin khi phân tích dược động học quần thể ở những bệnh nhân người lớn nhiễm nấm *Candida*. Nồng độ trong huyết tương của caspofungin giảm khi cân nặng tăng. Phơi nhiễm trung bình ở bệnh nhân người lớn có cân nặng 80 kg được dự đoán sẽ thấp hơn 23% so với bệnh nhân người lớn có cân nặng là 60 kg.

Suy gan

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

Suy thận

Trong một nghiên cứu lâm sàng dùng liều đơn 70 mg, dược động học của caspofungin là tương tự nhau ở nhóm người lớn tình nguyện bị suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin từ 50-80 ml/phút) và nhóm đối chứng. Trường hợp suy thận trung bình (độ thanh thải creatinin từ 31-49 ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinin từ 5-30 ml/phút), rất nặng (độ thanh thải creatinin <10 ml/phút và phụ thuộc lọc máu), có sự gia tăng vừa phải nồng độ của caspofungin sau khi dùng liều đơn (từ 30 - 49% AUC). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân người lớn nhiễm *Candida* xâm lấn, *Candida* thực quản, hoặc nhiễm *Aspergillus* xâm lấn được điều trị đa liều hàng ngày với caspofungin 50 mg, nồng độ caspofungin không bị ảnh hưởng bởi suy thận từ nhẹ đến mức tiến

triển. Không cần phải chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận. Caspofungin không bị thẩm phân, do đó không cần thiết phải thêm liều sau khi chạy thận nhân tạo.

Giới tính

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

Người già

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

Chủng tộc

Dữ liệu dược động học của bệnh nhân cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng trong dược động học của caspofungin được ghi nhận giữa các chủng tộc người da trắng, da đen, gốc Tây Ban Nha, và người lai.

Trẻ em

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

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

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

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

Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ (< 3 tháng tuổi) dùng caspofungin liều hàng ngày 25 mg/m² (tương ứng liều trung bình hàng ngày là 2,1 mg/kg), nồng độ đỉnh của caspofungin ($C_{1\text{giờ}}$) và nồng độ caspofungin đáy ($C_{24\text{giờ}}$) sau khi dùng đa liều cũng tương tự như ở người lớn dùng liều caspofungin 50 mg/ngày. Vào ngày thứ nhất, $C_{1\text{giờ}}$ tương tự và $C_{24\text{giờ}}$ tăng nhẹ (36%) ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 3 tháng tuổi so với ở người lớn. Tuy nhiên, biến đổi đã được thấy trong cả hai chỉ số $C_{1\text{giờ}}$ (trung bình nhân của ngày 4 là 11,73 mcg/ml, khoảng từ 2,63-22,05 mcg/ml) và $C_{24\text{giờ}}$ (trung bình nhân của ngày 4 là 3,55 mcg/ml, khoảng 0,13-7,17 mcg/ml). Việc xác định AUC_{0-24giờ} không thực hiện được trong nghiên cứu này là do mẫu huyết tương ít. Lưu ý, hiệu quả và tính an toàn của caspofungin đã không được nghiên

cứ đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng có liên quan đến trẻ sơ sinh và trẻ dưới 3 tháng tuổi.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ 70mg.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

15.1. Điều kiện bảo quản:

Lọ chưa mở nắp:

Bảo quản ở 2-8°C trong bao bì gốc, tránh ẩm và tránh ánh sáng.

Dung dịch đã hoàn nguyên và pha loãng:

Dung dịch sau khi hoàn nguyên và pha loãng để truyền cho bệnh nhân trong túi hoặc chai truyền tĩnh mạch có thể bảo quản trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ không quá 25°C.

Từ quan điểm vi sinh học, **nên sử dụng thuốc ngay sau khi pha loãng.**

15.2. Hạn dùng:

Lọ chưa mở nắp:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Dung dịch đã hoàn nguyên và pha loãng:

Dung dịch sau khi hoàn nguyên và pha loãng để truyền cho bệnh nhân trong túi hoặc chai truyền tĩnh mạch có thể bảo quản trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ không quá 25°C.

Từ quan điểm vi sinh học, **nên sử dụng thuốc ngay sau khi pha loãng.**

15.3. Tiêu chuẩn chất lượng:

Nhà sản xuất.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất bán thành phẩm và đóng gói sơ cấp tại Hy Lạp bởi:

Elpen Pharmaceutical Co., Inc

Địa chỉ: Marathonos Ave. 95, Pikermi Attiki, 19009, Greece.

Đóng gói thứ cấp và xuất xưởng tại Hy Lạp bởi:

Pharmathen SA

Địa chỉ: Dervenakion 6, Pallini Attiki, 15351, Greece.