



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

VINPOFUNGIN 50

Caspofungin (dưới dạng Caspofungin acetat) 50 mg

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

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 chứa:

Thành phần dược chất: Caspofungin (dưới dạng Caspofungin acetat).....50 mg.

Thành phần tá dược: Arginin, dung dịch acid hydrocloric 10%vừa đủ 1 lọ.

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: Thuốc tiêm đông khô.

Hình thức: Bột đông khô màu trắng đến trắng ngà, đóng trong lọ thủy tinh, đậy kín bằng nút cao su, có nắp nhôm bên ngoài.

pH: 5,0 ÷ 7,0

3. Quy cách đóng gói:

Hộp 1 lọ thuốc tiêm đông khô.

4. Chỉ định:

Vinpofungin 50 được chỉ định cho người lớn và trẻ em từ 12 tháng đến 17 tuổi:

- Điều trị theo kinh nghiệm các trường hợp được cho là nhiễm nấm ở những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, sốt.

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn.

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* thực quản.

- Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở bệnh nhân kháng trị hoặc không dung nạp với các trị liệu khác (ví dụ: amphotericin B, dạng công thức lipid của amphotericin B, itraconazol).

Kháng trị được định nghĩa là sự tiến triển của tình trạng nhiễm khuẩn hoặc không cải thiện sau ít nhất 7 ngày của các liệu điều trị liệu pháp kháng nấm có hiệu quả trước đó. Caspofungin chưa được nghiên cứu như là điều trị khởi đầu cho nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.

5. Liều dùng – cách dùng:

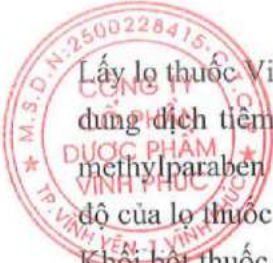
Cách dùng: Tiêm truyền tĩnh mạch

Hướng dẫn pha chế Vinpofungin

KHÔNG ĐƯỢC DÙNG BẤT KỲ DUNG MÔI NÀO CÓ CHỨA DEXTROSE (a-D-GLUCOSE) vì Vinpofungin không ổn định trong các dung môi chứa dextrose. Không được hoà lẫn hoặc cùng truyền Vinpofungin với bất kỳ thuốc nào khác vì hiện chưa có tài liệu nào về sự tương hợp của Vinpofungin với các hợp chất, các chất phụ gia hoặc các thuốc tiêm tĩnh mạch khác. Phải kiểm tra bằng mắt thường dung dịch truyền xem có vật lạ hoặc có bị biến màu.

Hướng dẫn dùng cho người lớn

Bước 1: Hoàn nguyên lọ thuốc



Lấy lọ thuốc Vinpofungin ở tủ lạnh ra nhiệt độ phòng và thêm trong điều kiện vô trùng 10,5 ml dung dịch tiêm NaCl 0,9% hoặc nước cất tiêm vô trùng hoặc nước cất tiêm kìm khuẩn có methylparaben và propylparaben; hoặc nước cất tiêm kìm khuẩn có 0,9% alcol benzylic. Nồng độ của lọ thuốc pha ra sẽ là 7,2 mg/ml (Vinpofungin 70) hoặc 5,2 mg/ml (Vinpofungin 50).

Khôi bột thuốc màu trắng đến trắng ngà sẽ tan hoàn toàn. Lắc nhẹ cho đến khi dung dịch trong suốt. Kiểm tra dung dịch đã pha bằng mắt thường xem có vật lạ hoặc biến màu. Dung dịch đã pha có thể bảo quản trong vòng 12 giờ ở nhiệt độ không quá 30 °C hoặc 24 giờ ở nhiệt độ 2-8 °C.

Bước 2: Thêm Vinpofungin đã hoàn nguyên vào dung dịch truyền cho bệnh nhân:
Dung môi để pha dung dịch truyền cuối cùng là: Nước muối tiêm vô trùng hoặc dung dịch Ringer-Lactat. Dịch truyền chuẩn cho bệnh nhân được pha bằng cách thêm trong điều kiện vô trùng một lượng thích hợp của thuốc đã được pha (được ghi trong bảng dưới đây) vào một túi hoặc chai 250 ml để truyền tĩnh mạch. Thể tích dịch truyền giảm còn 100 ml có thể được dùng khi cần thiết dùng các liều hàng ngày 50 mg hoặc 35 mg. Không dùng khi dung dịch bị đục hoặc kết tủa. Dung dịch truyền này phải được dùng trong vòng 12 giờ nếu được bảo quản không quá 30 °C hoặc trong vòng 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2 °C đến 8 °C. Vinpofungin cần được truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng 1 giờ.

Pha chế các dung dịch truyền cho bệnh nhân người lớn

Liều dùng (*)	Thể tích thuốc đã được pha dùng để chuyển vào túi hoặc chai truyền tĩnh mạch	Chế phẩm tiêu chuẩn (thuốc pha ra được hòa vào 250 ml) nồng độ cuối cùng	Thể tích dịch truyền giảm (thuốc pha ra được hòa vào 100 ml) nồng độ cuối cùng
70 mg (từ 1 lọ Vinpofungin 70) (**)	10 ml	0,28 mg/ml	Không khuyến cáo
70 mg (từ 2 lọ Vinpofungin 50)	14 ml	0,28 mg/ml	Không khuyến cáo
50 mg (từ 1 lọ Vinpofungin 50)	10 ml	0,20 mg/ml	0,47 mg/ml
35 mg cho suy gan mức độ vừa (từ 1 lọ Vinpofungin 70) (**)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml
35 mg cho suy gan mức độ vừa (từ 1 lọ Vinpofungin 50)	7 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

(*): 10,5 ml được sử dụng để pha tất cả các loại lọ thuốc Vinpofungin 70 và Vinpofungin 50.

(**): Nếu không có lọ Vinpofungin 50, có thể sử dụng Vinpofungin 70.

Hướng dẫn dùng cho bệnh nhi

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



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

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{h(cm) \times w(kg)}{3600}}$$

Trong đó: h là chiều cao (height)

w là trọng lượng (weight)

Pha chế dịch truyền 50 mg/m² cho bệnh nhân từ 12 tháng tuổi trở lên (dùng Vinpofungin 50)

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

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

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

2. Lấy lọ thuốc từ tủ lạnh ra nhiệt độ phòng.
3. Thêm một cách vô trùng 10,5 ml dung dịch tiêm NaCl 0,9%, hoặc nước cất tiêm vô trùng, hoặc nước cất tiêm kim khuẩn bằng methylparaben và propylparaben, hoặc nước cất tiêm kim khuẩn bằng alcol benzylic 0,9%. (Dung dịch đã pha này có thể bảo quản 12 giờ ở nhiệt độ 30 °C trở xuống). Nồng độ caspofungin trong lọ thuốc đã pha là 5,2 mg/ml.
4. Rút lấy thể tích thuốc bằng liều nạp tính được (Bước 1) từ lọ thuốc. Chuyển một cách vô trùng thể tích (ml) thuốc vừa pha vào một túi (hoặc cha) tiêm truyền tĩnh mạch chứa 250 ml dung dịch tiêm NaCl 0,9%; 0,45% hoặc 0,225%, hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactat. Có thể thêm thuốc đã pha (ml) vào một thể tích giảm của dung dịch tiêm NaCl 0,9%; 0,45%; hoặc 0,225%, hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactat, nồng độ cuối cùng không vượt quá 0,5 mg/mL. Dung dịch truyền này phải được dùng trong vòng 12 giờ, nếu bảo quản ở nhiệt độ 30 °C trở xuống, hoặc trong vòng 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh ở 2 °C đến 8 °C.
5. Nếu liều duy trì hàng ngày thực dùng > 50 mg, thì liều thuốc có thể được pha từ lọ Vinpofungin 70

Chú ý khi pha chế:

- a. Khối thuốc màu trắng hoặc trắng ngà sẽ tan hoàn toàn. Lắc nhẹ cho đến khi thu được dung dịch trong suốt.
- b. Kiểm tra bằng mắt thường dung dịch thuốc đã pha xem có vật lạ hoặc bị biến màu trong khi pha thuốc và trước khi truyền. Không được dùng nếu dung dịch bị đục hoặc kết tủa.

Liều dùng:

Khuyến cáo chung ở bệnh nhân người lớn

Vinpofungin được dùng cho người lớn (≥18 tuổi) bằng cách truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng 1 giờ.

Điều trị theo kinh nghiệm

Một liều nạp duy nhất 70 mg được dùng vào Ngày 1, sau đó, mỗi ngày 50 mg. 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 ≥ 500).



Bệnh nhân bị nhiễm nấm nên 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.

Điều trị nhiễm nấm Candida xâm lấn: Một liều nạp duy nhất 70 mg được dùng vào Ngày 1, sau đó, mỗi ngày 50 mg. Thời gian điều trị nhiễm nấm xâm lấn dựa vào đáp ứng lâm sàng và vị sinh của bệnh nhân. Sau khi các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm nấm xâm lấn đã được cải thiện và các lần cấy âm tính, có thể xem xét chuyển sang dùng liệu pháp kháng nấm đường uống. Thông thường, điều trị kháng nấm nên tiếp tục ít nhất 14 ngày sau lần cấy dương tính cuối cùng.

Điều trị nhiễm nấm Candida thực quản:

Nên dùng liều hàng ngày 50 mg.

Điều trị nhiễm nấm Aspergillus xâm lấn:

Một liều nạp duy nhất 70 mg được dùng vào ngày 1, sau đó, mỗi ngày dùng 50 mg. Thời gian điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn được xác định tùy từng trường hợp và nên dựa vào mức độ nghiêm trọng của bệnh lý nền của bệnh nhân, sự 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).

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân cao tuổi

Ở các bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi), diện tích dưới đường cong (AUC) tăng lên khoảng 30%. Tuy nhiên, không cần điều chỉnh liều ở người cao tuổi. Còn ít kinh nghiệm điều trị ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi (xem Đặc tính được động học).

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều khi suy thận (xem Đặc tính được 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 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 hoá (xem Tương tác thuốc). Khi caspofungin dùng đồng thời ở bệnh nhi (12 tháng đến 17 tuổi) cùng các thuốc gây cảm ứng các enzym chuyển hoá (xem Tương tác thuốc), một liều caspofungin tới 70 mg/m² hàng ngày (không vượt quá liều hàng ngày thực tế 70 mg) nên được xem xét.

Bệnh nhi

Vinopofungin được dùng cho bệnh nhi (12 tháng đến 17 tuổi) bằng cách truyền tĩnh mạch chậm trong khoảng 1 giờ. Liều dùng cho bệnh nhi (12 tháng đến 17 tuổi) cần dựa vào diện tích bề mặt cơ thể (xem "Hướng dẫn dùng cho bệnh nhi, Công thức Mosteller 1). Đối với tất cả các chi



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). Thời gian điều trị tùy theo người bệnh và chỉ định, như đã nêu đối với mỗi chỉ định cho người lớn.

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). Mặc dù sự tăng hiệu lực với liều hàng ngày 70 mg/m² chưa được chứng minh, nhưng những số liệu về an toàn, tuy còn hạn chế, đã cho thấy liều hàng ngày tăng đến 70 mg/m² được dung nạp tốt. Khi thuốc dùng ở bệnh nhi phối hợp với các thuốc gây cảm ứng sự thanh thải thuốc như rifampin, efavirenz, nevirapin, phenytoin, dexamethason, hoặc carbamazepin, dùng liều hàng ngày 70 mg/m² (không vượt quá liều thực dùng hàng ngày 70 mg) nên được xem xét.

Hiệu quả và tính an toàn của caspofungin còn chưa được nghiên cứu đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng tiền cứu liên quan đến trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tháng tuổi.

Chưa nghiên cứu caspofungin ở các bệnh nhi bị viêm nội tâm mạc, viêm xương tủy và viêm màng não do *Candida*. Thuốc cũng chưa được nghiên cứu như là thuốc điều trị khởi đầu cho bệnh nhi bị nhiễm *Aspergillus* xâm lấn.

6. Chống chỉ định:

Mẫn cảm với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

7. 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 ngưng điều trị và áp dụng liệu trình 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 bừng hoặc co thắt phế quản cũng được ghi nhận và có thể cần ngưng điều trị và/hoặc áp dụng một điều trị thích hợp.

Những trường hợp bị hội chứng Stevens Johnson (SJS) hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) đã được báo cáo sau khi thuốc được lưu hành ra thị trường. Nên thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử phản ứng da dị ứng.

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

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

Ở những bệnh nhân người lớn bị suy gan nhẹ và trung bình, AUC tăng khoảng 20% và 75% tương ứng. Giảm liều caspofungin hàng ngày xuống 35 mg được khuyến cáo cho người lớn bị suy gan trung bình. Không có kinh nghiệm lâm sàng ở người lớn suy gan nặng hoặc bệnh nhi suy gan ở bất kỳ mức độ nào. Với các bệnh nhân suy gan ở mức độ trung bình, mức độ phơi

nhiễm cao hơn có thể xảy ra và caspofungin nên được sử dụng thận trọng trên những bệnh nhân này (Xem thêm Điều dùng - cách dùng, Đặc tính dược động học).

Các bất thường về xét nghiệm chức năng gan đã được thấy ở những người tình nguyện khỏe mạnh và ở bệnh nhân người lớn và trẻ em được điều trị với caspofungin. Ở một vài bệnh nhân người lớn và trẻ em với 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 liên hệ nhân quả với caspofungin. Các bệnh nhân có các xét nghiệm chức năng gan bất thường trong thời gian điều trị với caspofungin nên được theo dõi các bằng chứng của việc chức năng gan tiến triển xấu đi và nên đánh giá nguy cơ/lợi ích của việc tiếp tục điều trị với caspofungin.

Dùng cho trẻ em

Tính an toàn và hiệu lực của thuốc ở bệnh nhi từ 12 tháng đến 17 tuổi được hỗ trợ bởi các bằng chứng từ những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm soát ở người lớn, dữ liệu dược động học của bệnh nhi và những dữ liệu bổ sung từ những nghiên cứu tiền cứu ở bệnh nhi từ 12 tháng đến 17 tuổi cho những chỉ định sau (xem "CHỈ ĐỊNH"):

Điều trị theo kinh nghiệm các trường hợp được cho là

nhiễm nấm ở những bệnh nhân sốt, giảm bạch cầu trung tính.

Điều trị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn.

- Điều trị nhiễm nấm *Candida* thực quản.

- Điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở bệnh nhân kháng trị hoặc không dung nạp với các trị liệu khác (ví dụ: amphotericin B, dạng công thức lipid của amphotericin B, itraconazole). Kháng trị được định nghĩa là sự tiến triển của tình trạng nhiễm khuẩn hoặc không cải thiện sau ít nhất 7 ngày của các liệu điều trị liệu pháp kháng nấm có hiệu quả trước đó. Thuốc chưa được nghiên cứu như là điều trị khởi đầu cho nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.

Hiệu quả và tính an toàn của caspofungin còn chưa được nghiên cứu đầy đủ trong các thử nghiệm lâm sàng tiền cứu liên quan đến trẻ sơ sinh và trẻ dưới 12 tháng tuổi.

Chưa nghiên cứu caspofungin ở các bệnh nhi bị viêm nội tâm mạc, viêm xương tủy và viêm màng não do *Candida*. Caspofungin cũng chưa được nghiên cứu như là thuốc điều trị khởi đầu cho bệnh nhi bị nhiễm *Aspergillus* xâm lấn.

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

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

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:

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

Ảnh hưởng lên 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.

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

Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy khi dùng caspofungin.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác thuốc:

Những nghiên cứu *in vitro* cho thấy caspofungin acetat không ức chế enzym nào trong hệ cytochrom P450 (CYP). Trong những nghiên cứu lâm sàng, caspofungin không gây cảm ứng chuyển hoá CYP3A4 của các thuốc khác. Caspofungin không phải là chất nền của P-glycoprotein và là một chất nền 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 lâm sàng.

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

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

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

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

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

Ở các bệnh nhi, kết quả từ những phân tích hồi quy các số liệu được động học cho thấy dùng phối hợp dexamethason 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 thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác, ngoại trừ các dung dịch pha loãng được liệt kê ở mục Liều dùng - cách dùng.

11. Tác dụng không mong muốn (ADR):

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

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

Bệnh nhân người lớn

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

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

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

Các phản ứng ngoại ý như sau đã được báo cáo:

[*Rất thường gặp* ($\geq 1/10$), *thường gặp* ($\geq 1/100 - < 1/10$), *ít gặp* ($\geq 1/1000 - < 1/100$)]

Nổi 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 & 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:

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, 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, khò khè.

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa

Ít gặp: đau bụng, đau bụng trên, khô miệng, khó tiêu, khó chịu ở dạ dày, chướng bụng, ứ dịch trong ổ bụng, táo bón, khó nuốt, đầy hơi.

Rối loạn gan mật:

Thường gặp: tăng các chỉ số về gan (alanin aminotransferase (ALT), aspartat aminotransferase (AST), phosphatase kiềm, 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 & 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.

Rối loạn cơ xương & 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 chung và tại nơi tiêm truyền:



Thường gặp: sốt, ớn lạnh, ngứa nơi tiêm truyền.

Ít gặp: đau, đau tại vị trí đặt catheter, mệt mỏi, cảm giác lạnh/ nóng, chai vùng tiêm truyền; đau sưng nề viêm tĩnh mạch-ban đỏ vị trí tiêm truyền, phù ngoại biên, nhạy đau, khó chịu vùng ngực, đau ngực, phù mắt, cảm giác thay đổi thân nhiệt, chai cứng, thoát mạch vị trí tiêm; đau rát ngứa-máy day-phù vùng tiêm, khó chịu, phù.

Trong các nghiên cứu:

Thường gặp: hạ kali máu, giảm albumin máu

Ít gặp: tăng creatinin máu, có hồng cầu trong nước tiểu, giảm protein toàn phần, protein niệu, kéo dài/giảm thời gian prothrombin, tăng/ hạ natri máu, tăng/ hạ canxi máu, tăng/ hạ clo máu, tăng đường huyết, hạ magiê máu, tăng/ hạ phospho máu, tăng urê máu, tăng gammaglutamyltransferase, kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hóa, hạ bicarbonate máu, tăng kali máu, tăng huyết áp, giảm acid uric máu, xuất hiện máu trong nước tiểu, bất thường âm phế bào, giảm CO₂ máu, tăng nồng độ các thuốc ức chế miễn dịch, tăng INR, trụ niệu, bạch cầu trong nước tiểu, tăng pH nước tiểu.

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

Bệnh nhi:

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

Các tác dụng ngoại ý như sau đã được báo cáo:

[rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100 - < 1/10$)]

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Thường gặp: tăng bạch cầu ái toan

Rối loạn hệ thần kinh:

Thường gặp: nhức đầu

Rối loạn tim:

Thường gặp: nhịp nhanh

Rối loạn mạch:

Thường gặp: đỏ mặt, hạ huyết áp

Rối loạn gan mật:

Thường gặp: tăng men gan (AST, ALT)

Rối loạn da và mô dưới da:

Thường gặp: nổi ban, ngứa

Rối loạn chung và tại nơi tiêm truyền:

Rất thường gặp: sốt

Thường gặp: ớn lạnh, đau vùng đặt catheter

Trong các nghiên cứu:

Thường gặp: hạ kali máu, hạ magie máu, tăng đường huyết, hạ/ tăng phospho máu

Kinh nghiệm hậu mãi

Các biến cố ngoại ý sau đã được báo cáo:

Rối loạn gan mật : rối loạn chức năng gan

Rối loạn da và mô dưới da: hoại tử biểu bì nhiễm độc và hội chứng Stevens-Johnson

Rối loạn chung và tại nơi tiêm truyền: Sưng và phù ngoại biên

Nghiên cứu: tăng canxi máu, tăng gamma-glutamyltransferase

Tình an toàn và hiệu quả của chế độ đa liều lên đến 150 mg mỗi ngày (trong khoảng từ 1-51 ngày; trung bình 14 ngày) đã được nghiên cứu trên 100 bệnh nhân người lớn bị nhiễm nấm *Candida* xâm lấn. Caspofungin nói chung dung nạp tốt ở nhóm bệnh nhân được dùng liều cao; tuy nhiên, hiệu quả điều trị trên bệnh nhân dùng caspofungin liều cao tương tự như những bệnh nhân được điều trị với liều caspofungin 50 mg mỗi ngày.

***“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:

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 thẩm tách được.

13. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: kháng nấm dùng đường toàn thân.

Mã ATC: J02AX04

Cơ chế tác dụng:

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

Hoạt tính diệt nấm của caspofungin đã được chứng minh đối với nấm men *Candida*. Các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* cho thấy nấm *Aspergillus* khi tiếp xúc với caspofungin dẫn đến việc ly giải và chết các ngọn nấm và những điểm phân nhánh, nảy chồi của sợi nấm.

Tác dụng dược lực học:

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

National Committee for Clinical Laboratory Standards) là phương pháp M38-A2 (cho các loài *Aspergillus*) và phương pháp M27-A3 (cho các loài *Candida*).

Chuẩn hóa kỹ thuật test nhạy cảm đã được thiết lập cho nấm men bởi EUCAST. Tuy nhiên, ngưỡng nhạy cảm của caspofungin vẫn chưa được EUCAST thông qua.

Cơ chế kháng thuốc:

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

Phát sinh đề kháng *in vitro* với caspofungin của *Aspergillus* cũng được xác nhận. Với kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế, sự đề kháng với caspofungin trên bệnh nhân nhiễm *Aspergillus* xâm lấn đã được ghi nhận. Cơ chế của đề kháng chưa được thiết lập. Tỷ lệ đề kháng với caspofungin của các chủng *Candida* và *Aspergillus* được phân lập trên lâm sàng tương đối hiếm.

14. Đặc tính dược động học:

Phân bố:

Caspofungin được gắn kết cao với albumin. Phần caspofungin tự do thay đổi từ 3,5% ở người tình nguyện khỏe mạnh tới 7,6% ở bệnh nhân bị nhiễm *Candida* xâm lấn. Sự phân bố đóng vai trò nổi bật trong dược động học của caspofungin trong huyết tương và là bước kiểm soát tốc độ ở cả 2 thì phân bố alpha và beta. Sự phân bố vào các mô đạt đỉnh ở 1,5 đến 2 ngày sau khi dùng thuốc khi 92% liều dùng được phân bố vào các mô. Điều này cho thấy chỉ 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 hóa:

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

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

Thải trừ:

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

Khoảng 75% liều đánh dấu phóng xạ được phát hiện trong 27 ngày: 41% trong nước tiểu và 34% trong phân. Có rất ít sự bài tiết hoặc biến đổi sinh học của caspofungin trong 30 giờ đầu



tiền sau khi dùng. Bài xuất chậm và thời gian bán hủy ghi nhận bằng phương pháp phóng xạ là từ 12-15 ngày. Một lượng nhỏ caspofungin được bài tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi (1,4% liều dùng). Caspofungin thể hiện đặc tính dược động học phi tuyến tính mức độ vừa phải với sự tích lũy gia tăng khi liều được tăng lên và phụ thuộc liều theo thời gian để đạt được trạng thái ổn định khi dùng nhiều liều.

Nhóm bệnh nhân đặc biệt:

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

Cân nặng:

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

Suy gan:

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

Suy thận:

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

Giới tính:

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

Người già:

Có sự gia tăng vừa phải AUC (28%) và C₂₄giờ (32%) đã được quan sát thấy ở đối tượng bệnh nhân nam lớn tuổi so với bệnh nhân nam trẻ tuổi. Ở những bệnh nhân được điều trị theo kinh nghiệm hoặc những người đã xác định nhiễm *Candida* xâm lấn, các ảnh hưởng nhỏ tương tự liên quan đến tuổi đã được ghi nhận ở những bệnh nhân lớn tuổi so với bệnh nhân trẻ tuổi.

Chủng tộc:

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

Bệnh nhi:

Ở trẻ vị thành niên (12-17 tuổi) dùng caspofungin 50 mg/m² mỗi 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 các trẻ vị thành niên đều dùng liều hàng ngày >50 mg, trong đó có 6 trong 8 người dùng liều tối đa 70 mg/ngày. Nồng độ caspofungin trong huyết tương ở những người vị thành niên này đều thấp hơn so với người lớn dùng liều hàng ngày 70 mg, là liều dùng nhiều nhất cho trẻ vị thành niên.

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

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

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

Ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 3 tháng tuổi dùng caspofungin liều hàng ngày 25 mg/m² (tương ứng liều trung bình hàng ngày là 2,1 mg/kg), nồng độ đỉnh của caspofungin (C1giờ) và nồng độ caspofungin đáy (C24giờ) sau khi dùng nhiều liều cũng tương đương ở người lớn dùng liều hàng ngày caspofungin 50 mg. Vào Ngày 1, C1giờ thì tương đương và C24giờ hơi cao hơn (36%) ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 3 tháng tuổi so với ở người lớn. Tuy nhiên, biến đổi đã được thấy trong cả hai chỉ số C1giờ (trung bình hình học Ngày 4 là 11,73 ug / ml, khoảng 2,63-22,05 ug/ml) và C24giờ (trung bình hình học Ngày 4 là 3,55 ug/ml, khoảng 0,13 đến 7,17 ug / ml). Việc xác định AUC 0-24giờ không thực hiện được trong nghiên cứu này là do lấy mẫu huyết tương được ít lần. Cũng cần ghi nhận là, hiệu lực và tính an toàn của caspofungin đã không được nghiên cứu thích đáng trong các thử nghiệm lâm sàng có liên quan đến trẻ sơ sinh và trẻ dưới 3 tháng tuổi.

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.
- + Sau khi hoàn nguyên dung môi: 12 giờ bảo quản ở điều kiện nhiệt độ không quá 30 °C hoặc 24 giờ bảo quản ở điều kiện nhiệt độ 2 – 8 °C.
- + Dung dịch sau khi pha loãng: là 12 giờ bảo quản ở điều kiện nhiệt độ không quá 30 °C hoặc 48 giờ bảo quản ở điều kiện nhiệt độ 2 – 8 °C.



Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

16. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM VĨNH PHÚC

Trụ sở: Số nhà 789, Đường Đình Ấm - P. Khai Quang - TP. Vĩnh Yên - Tỉnh Vĩnh Phúc –
Việt Nam

ĐT: 02113861233

Fax: 02113862774

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