

7/86 mcs

Dr

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 17/...../2014

For Position Only

70 mg

Caspofungin

Candidas® I.V.

Lot: xxxx
MFG: dd mm yyyy
EXP: dd mm yyyy

Each vial contains 77.7 mg of caspofungin acetate equivalent to 70 mg of caspofungin anhydrous free base.
To deliver appropriate dose, please follow instructions on package insert.



XXXXX
XXXXXX-X
3823

For Dosage and Administration, Contraindications, Precautions and Side Effects, see accompanying circular.

Keep medicines out of the reach of children

Storage of unopened vials:

The lyophilized powder cake in vials should be stored at 2-8°C (36-46°F)

Storage of reconstituted CANCIDAS in vials:

Reconstituted CANCIDAS may be stored at or below 25°C (77°F) for up to 24 hours prior to the preparation of the patient infusion solution

Storage of diluted product for infusion:

The final patient infusion solution in the intravenous bag or bottle can be stored at or below 25°C (77°F) for up to 24 hours, or for up to 48 hours when refrigerated at 2-8°C (36-46°F)



Cancidas® I.V.

Caspofungin

70 mg

I.V.

70 mg

Powder for concentrate

for solution for infusion

Single dose vial

For intravenous use only after dilution.



Số GPNK:

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

Hộp 1 lọ chứa 77,7 mg caspofungin acetate tương đương với 70 mg caspofungin, bột pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch

Bảo quản ở nhiệt độ 2°C-8°C.

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: xin xem trong Tư Hướng Dẫn Sử Dụng

Số lô SX, NSX, HD Xem Lot.,

Mfg., Exp. trên bao bì.

Manufactured by/Sản xuất bởi:

Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret

Route de Marsat, RIOM 63963

Clermont – Ferrand Cedex 9,

France/Pháp

DNNK Công ty Cổ phần

Dược liệu TW 2, 24 Nguyễn

Thị Nghĩa, Quận 1,

Tp. Hồ Chí Minh

|||||
For Position Only
|||||





MK0991-VNM-2014-009038

Rx **CANCIDAS®**, Bột đông khô pha dung dịch tiêm truyền
(Caspofungin, MSD)

NHÓM THUỐC

CANCIDAS là sản phẩm đông khô vô trùng để truyền tĩnh mạch, chứa hợp chất bán tổng hợp lipopeptid (echinocandin), được tổng hợp từ sản phẩm lên men của *Glarea lozoyensis*. CANCIDAS là thuốc đầu tiên của loại thuốc kháng nấm mới (các echinocandin), thuốc này ức chế sự tổng hợp β (1,3)-D-glucan, một thành phần hợp thành của vỏ tế bào nấm.

THÀNH PHẦN

Hoạt chất

Mỗi lọ CANCIDAS chứa 50 mg hoặc 70 mg caspofungin (dưới dạng caspofungin acetate).

Tá dược

Mỗi lọ CANCIDAS chứa các tá dược sau: sucrose, mannitol, acid acetic băng và natri hydroxyd (để điều chỉnh pH).

CHỈ ĐỊNH

CANCIDAS được chỉ định:

- 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* huyết và các bệnh nhiễm *Candida* sau: ap-xe trong ổ bụng, viêm phúc mạc và nhiễm nấm khoang màng phổi. CANCIDAS chưa được nghiên cứu trong viêm nội tâm mạc, viêm xương tủy và viêm màng não do *Candida*.
- 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). CANCIDAS chưa được nghiên cứu như là điều trị khởi đầu cho nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Khuyến cáo chung ở bệnh nhân người lớn

CANDIDAS 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 dựa vào đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. Việc điều trị theo kinh nghiệm cần tiếp tục cho đến khi tình trạng giảm bạch cầu trung tính đã được giải quyết. Bệnh nhân bị nhiễm nấm cần điều trị ít nhất 14 ngày; việc điều trị cần tiếp tục ít nhất 7 ngày sau khi tình trạng giảm bạch cầu trung tính và các triệu chứng lâm sàng đã được giải quyết. Nếu liều 50 mg được dung nạp tốt nhưng không đạt được đáp ứng lâm sàng thích hợp, thì liều hàng ngày có thể tăng lên 70 mg. Mặc dù hiệu quả tăng với liều hàng ngày 70 mg chưa được chứng minh, nhưng những số liệu về an toàn cho thấy việc tăng liều lên 70 mg mỗi ngày vẫn dung nạp tốt.

Nhiễm nấm *Candida* huyết và các bệnh nhiễm candida sau: ap-xe trong ổ bụng, viêm phúc mạc và nhiễm nấm khoang màng phổi.

Một liều nạp duy nhất 70 mg được dùng vào Ngày 1, sau đó, mỗi ngày 50 mg. Thời gian điều trị dựa vào đáp ứng lâm sàng và vi sinh của bệnh nhân. Thông thường, điều trị kháng nấm nên tiếp tục ít nhất 14 ngày sau lần cấy dương tính cuối cùng. Bệnh nhân nào còn giảm bạch cầu trung tính dai dẳng có thể cần liệu trình dài hơn cho tới khi giải quyết được tình trạng giảm bạch cầu trung tính.

Nhiễm nấm *Candida* thực quản

Nên dùng liều hàng ngày 50 mg.

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 dựa vào mức độ nghiêm trọng của bệnh, sự phục hồi khỏi ức chế miễn dịch và đáp ứng lâm sàng. Hiệu lực của chế độ liều 70 mg ở bệnh nhân không đáp ứng với liều hàng ngày 50 mg chưa biết rõ. Những số liệu về an toàn cho thấy tăng liều hàng ngày lên 70 mg vẫn dung nạp tốt. Hiệu lực khi sử dụng liều lớn hơn 70 mg chưa được nghiên cứu đầy đủ ở bệnh nhân bị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.

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 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 CANCIDAS là 35 mg dựa vào các dữ liệu nghiên cứu dược 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 phần *Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*). Khi caspofungin dùng đồng thời ở bệnh nhi (12 tháng đến 17 tuổi) cùng các thuốc gây cảm ứng các enzym chuyển hóa (xem phần *Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác*), 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

CANCIDAS 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 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). Thời gian điều trị tùy theo người bệnh và chỉ định, như đã nêu đối với mỗi chỉ định cho người lớn (xem mục "*Khuyến cáo chung ở bệnh nhân 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 CANCIDAS dùng ở bệnh nhi phối hợp với các thuốc gây cảm ứng sự thanh thải thuốc như rifampin, efavirenz, nevirapine, phenytoin, dexamethasone, hoặc carbamazepine, dùng CANCIDAS liều hàng ngày 70 mg/m² (không vượt quá liều thực dùng hàng ngày 70 mg) nên được xem xét.

PHA CHẾ CANCIDAS

KHÔNG ĐƯỢC DÙNG BẤT KỲ DUNG MÔI NÀO CÓ CHỨA DEXTROSE (α -D-GLUCOSE) vì CANCIDAS không ổn định trong các dung môi chứa dextrose. Không được hoà lẫn hoặc cùng truyền CANCIDAS với bất kỳ thuốc nào khác vì hiện chưa có tài liệu nào về sự tương hợp của CANCIDAS 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 vệt lạ hoặc có bị biến màu.

HƯỚNG DẪN DÙNG CHO NGƯỜI LỚN

Bước 1: Pha lọ thuốc

Để pha thuốc bột, lấy lọ thuốc CANCIDAS 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 kim khuẩn có methylparaben và propylparaben; hoặc nước cất tiêm kim khuẩn có 0,9% alcol benzylic. Nồng độ của lọ thuốc pha ra sẽ là 7,2 mg/mL (lọ 70 mg) hoặc 5,2 mg/mL (lọ 50 mg).

Khối 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 vệt lạ hoặc biến màu. Dung dịch đã pha có thể bảo quản trong vòng 24 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C.

Bước 2: Thêm CANCIDAS đã pha 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 đem 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 hoặc 35 mg. Không dùng khi dung dịch bị đục hoặc kết tủa. Dung dịch truyền này phải được dùng trong vòng 24 giờ nếu được bảo quản dưới 25°C hoặc trong vòng 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2°C đến 8°C. CANCIDAS 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 CANCIDAS đã được pha dùng để chuyển vào túi hoặc chai truyền tĩnh mạch	Chế phẩm tiêu chuẩn (CANCIDAS pha ra được hoà vào 250 mL) <i>nồng độ cuối cùng</i>	Thể tích dịch truyền giảm (CANCIDAS pha ra được hoà vào 100 mL) <i>nồng độ cuối cùng</i>
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

50 mg	10 mL	0,20 mg/mL	0,47 mg/mL
35 mg cho suy gan mức độ vừa (từ 1 lọ 70 mg)	5 mL	0,14 mg/mL	0,34 mg/mL
35 mg cho suy gan mức độ vừa (từ 1 lọ 50 mg)	7 mL	0,14 mg/mL	0,34 mg/mL

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

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

HƯỚNG DẪN DÙNG CHO BỆNH NHI

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

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

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

Trong đó: h là chiều cao (height)

w là trọng lượng (weight)

Pha chế dịch truyền 70 mg/m² cho bệnh nhi từ 12 tháng tuổi trở lên (dùng lọ 70 mg)

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

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

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

2. Lấy lọ CANCIDAS 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%. ^aDung dịch đã pha này có thể bảo quản 24 giờ ở nhiệt độ 25°C trở xuống.

^bNồng độ caspofungin trong lọ thuốc đã pha là 7,2 mg/mL.

4. Hút lấy thể tích thuốc bằng liều nạp tính được (Bước 1) từ lọ thuốc. Chuyển một cách vô trùng thể tích (mL)^c CANCIDAS vừa pha vào một túi (hoặc chai) 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 CANCIDAS đã pha (mL)^c vào một thể tích giảm của dung dịch tiêm NaCl 0,9%; 0,45%; hoặc 0,225%, hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactat, không được quá một nồng độ cuối cùng 0,5 mg/mL. Dung dịch truyền này phải được dùng trong vòng 24 giờ, nếu bảo quản ở nhiệt độ 25 °C (77°F) trở xuống, hoặc trong vòng 48 giờ nếu bảo quản trong tủ lạnh ở 2°C đến 8°C (36-46°F).

5. Nếu liều nạp tính được <50 mg, thì liều thuốc có thể được pha từ lọ 50 mg [theo các bước 2-4 từ mục "*Pha chế dịch truyền 50 mg/m² cho bệnh nhi từ 12 tháng tuổi trở lên (dùng lọ 50 mg)*"]. Nồng độ cuối cùng của caspofungin trong các lọ 50 mg sau khi pha là 5,2 mg/ml.

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

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

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

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

2. Lấy lọ CANCIDAS 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%. ^aDung dịch đã pha này có thể bảo quản 24 giờ ở nhiệt độ dưới 25°C. ^bNồng độ caspofungin trong lọ thuốc đã pha là 5,2 mg/ml. 

4. Hút lấy thể tích thuốc bằng liều nạp tính được (Bước 1) từ lọ thuốc. Chuyển một cách vô trùng thể tích (mL)^c CANCIDAS vừa pha vào một túi (hoặc chai) 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 CANCIDAS đã pha (mL)^c vào một thể tích giảm của dung dịch tiêm NaCl 0,9%; 0,45%; hoặc 0,225%, hoặc dung dịch tiêm Ringer Lactat, không được quá một nồng độ cuối cùng 0,5 mg/mL. Dung dịch truyền này phải được dùng trong vòng 24 giờ, nếu bảo quản ở nhiệt độ dưới 25°C 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 70 mg [theo các bước 2-4 từ mục "*Pha chế dịch truyền 70 mg/m² cho bệnh nhi từ 12 tháng tuổi trở lên (dùng lọ 70 mg)*"]. Nồng độ cuối cùng của caspofungin trong các lọ 70 mg sau khi pha là 7,2 mg/ml. 

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.
- c. CANCIDAS được bào chế để cung cấp đủ liều ghi trên nhãn (70 mg hoặc 50 mg) khi rút 10 mL khỏi lọ thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

THẬN TRỌNG

Phản vệ đã được báo cáo trong khi điều trị bằng caspofungin. Nếu điều này xảy ra, nên ngưng điều trị bằng caspofungin và thay thế bằng một 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.

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

Dùng đồng thời CANCIDAS với cyclosporine 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 cyclosporine với caspofungin thấy alanine transaminase (ALT) và aspartate transaminase (AST) tăng thoáng qua ít hơn hoặc bằng 3 lần giới hạn trên của bình thường (ULN: upper limit of normal) sẽ trở về bình thường khi ngừng thuốc điều trị. Trong một nghiên cứu hồi cứu, 40 bệnh nhân dùng CANCIDAS phối hợp với cyclosporine 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 CANCIDAS có thể được dùng cho bệnh nhân đang dùng cyclosporine khi thấy lợi ích lớn hơn nguy cơ. Cần theo dõi chặt chẽ men gan nếu sử dụng đồng thời caspofungin và cyclosporine 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 (Xem thêm phần *Liều lượng và cách dùng, Đặc tính dược động học* của caspofungin).

Thuốc có chứa đường sucrose. Bệnh nhân có các bệnh di truyền hiếm gặp về việc không dung nạp fructose hoặc không đủ men sucrase- isomaltase không nên dùng thuốc này.

DÙNG CHO PHỤ NỮ CÓ THAI

Không có hoặc có ít dữ liệu về sử dụng caspofungin trên phụ nữ có thai. CANCIDAS 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.

DÙNG 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 Cancidas 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.

DÙNG CHO TRẺ EM

Tính an toàn và hiệu lực của CANCIDAS 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 mục “CHỈ ĐỊNH”):

- 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* huyết và các bệnh nhiễm *Candida* sau: ap-xe trong ổ bụng, viêm phúc mạc và nhiễm nấm khoang màng phổi. CANCIDAS chưa được nghiên cứu trong viêm nội tâm mạc, viêm xương tủy và viêm màng não do *Candida*.
- 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). CANCIDAS chưa được nghiên cứu như là điều trị khởi đầu cho nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn. Hiệu quả và tính an toàn của CANCIDAS 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 CANCIDAS ở các bệnh nhi bị viêm màng trong tim, viêm xương tủy và viêm màng não do *Candida*. CANCIDAS cũng chưa được nghiên cứu làm thuốc điều trị khởi đầu cho bệnh nhi bị nhiễm *Aspergillus* xâm lấn.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC THUỐC

Những nghiên cứu *in vitro* cho thấy caspofungin acetate 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 (xem dưới đây):

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở người lớn khỏe mạnh, cyclosporine (liều đơn 4 mg/kg hoặc 2 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. CANGIDAS không làm tăng nồng độ cyclosporine 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 CANGIDAS và cyclosporine và trở về bình thường khi ngưng các thuốc này. Trong một nghiên cứu hồi cứu, 40 bệnh nhân điều trị bằng CANGIDAS và/hoặc cyclosporine từ 1 đến 290 ngày (trung bình 17,5 ngày), không thấy có tác dụng ngoại ý nặng trên gan (xem mục “THẬN TRỌNG”). Cần theo dõi chặt chẽ men gan nếu sử dụng đồng thời caspofungin và cyclosporine trong điều trị.

Ở người lớn tình nguyện khỏe mạnh, CANGIDAS 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 các thận trọng đặc biệt khi amphotericin B, itraconazole, nelfinavir hoặc mycophenolate mofetil được dùng chung với caspofungin.

Rifampicin làm tăng 60% diện tích dưới đường cong (AUC) và 170% nồng độ đáy của caspofungin ở ngày đầu tiên dùng đồng thời khi cả 2 thuốc được bắt đầu dùng cùng với nhau trên người lớn tình nguyện khỏe mạnh. Nồng độ đáy của caspofungin giảm dần trong những ngày điều trị tiếp theo. Sau khi dùng rifampicin hai tuần đã có ảnh hưởng hạn chế trên AUC, nhưng các nồng độ đáy thấp hơn 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 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 enzyme chuyển hóa nên tăng liều hàng ngày của caspofungin lên 70mg ở người lớn theo sau liều nạp ban đầu là 70mg (Xem phần *Liều lượng 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 50mg 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 CANCIDAS 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 CANCIDAS 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 CANCIDAS là 70 mg/m² (không vượt quá liều thực dùng hàng ngày 70 mg) nên được xem xét.



TÁC DỤNG TRÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY

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

TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Các phản ứng quá mẫn (phản vệ và phản ứng qua trung gian histamin) đã được báo cáo (xem phần *Thận trọng*).

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 CANCIDAS: 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 biện pháp y học đồng thời. Bệnh nhân nhiễm nấm *Aspergillus* trong nghiên cứu không so sánh, thường ở tình trạng bệnh nặng (như ghép tế bào gốc tuỷ xương hoặc ngoại vi, nhiễm nấm huyết ác tính, u rần hoặc ghép cơ quan) đòi hỏi nhiều liệu pháp y học 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 bông.

Những bất thường về lâm sàng hoặc xét nghiệm được báo cáo ở tất cả các bệnh nhân người lớn điều trị với CANCIDAS (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 ($\geq 10\%$), thường gặp ($\geq 1\% - <10\%$), ít gặp ($0,1\% - <1\%$)]

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, suy giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, 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 magiê 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, ngứa 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, khô khè.

Rối loạn tiêu hóa:

Thường gặp: buồn nôn, tiêu chảy, nôn mửa

Ít gặp: đau bụng, đau bụng trên, khô miệng, khó tiêu, 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 (alanine aminotransferase (ALT), aspartate 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- sẩn, mẩn ngứa, mày 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-mày đay-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 ure máu, tăng gamma-

glutamyltransferase, 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 (xem phần dược lực học). 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 ($\geq 10\%$), thường gặp ($\geq 1\% - <10\%$)]

Rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Thường gặp: tăng bạch cầu ưa acid

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 magiê 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 chung và tại nơi tiêm truyền: Sưng và phù ngoại biên

Nghiên cứu: tăng canxi máu

HÃY BÁO NGAY CHO BÁC SĨ HOẶC DƯỢC SĨ CỦA BẠN VỀ BẤT KỲ CÁC PHẢN ỨNG NGOẠI Ý NÀY HOẶC BẤT KỲ TRIỆU CHỨNG BẤT THƯỜNG NÀO KHÁC.

Tính 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. CANCIDAS nói chung dung nạp tốt ở nhóm bệnh nhân được dùng liều cao; tuy nhiên, hiệu quả điều trị trên bệnh nhân dùng CANCIDAS liều cao tương tự như những bệnh nhân được điều trị với liều CANCIDAS 50mg mỗi ngày.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Họ trị liệu: kháng nấm dùng đường toàn thân, mã ATC: J02AX04

Caspofungin acetate là một hợp chất lipopeptide bán tổng hợp (echinocandin) được tổng hợp từ một sản phẩm lên men của *Glarea lozoyensis*. Caspofungin acetate ức chế sự tổng hợp 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.

Hoạt tính *in vitro* của Caspofungin đối với các chủng *Aspergillus* [*Aspergillus fumigatus* (N = 75), *Aspergillus flavus* (N = 111), *Aspergillus niger* (N = 31), *Aspergillus nidulans* (N = 8), *Aspergillus terreus* (N = 52), và *Aspergillus candidus* (N = 3)]. Caspofungin cũng có hoạt tính *in vitro* chống lại các chủng *Candida* [*Candida albicans* (N = 1.032), *Candida dubliniensis* (N = 100), *Candida glabrata* (N = 151), *Candida guilliermondii* (N = 67), *Candida kefyr* (N = 62), *Candida krusei* (N = 147), *Candida lipolytica* (N = 20), *Candida lusitanae* (N = 80), *Candida parapsilosis* (N = 215),

Candida rugosa (N = 1), và *Candida tropicalis* (N = 258)], bao gồm cả các chủng đa kháng mang gen đột biến và các chủng vi nấm đề kháng tự nhiên hoặc mắc phải với fluconazole, amphotericin B, và 5-flucytosine. 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, điểm gây nhạy cảm của caspofungin vẫn chưa được EUCAST thông qua. 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.

Nhiễm Candida xâm lấn ở Bệnh nhân Người lớn. 239 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu ban đầu nhằm so sánh giữa caspofungin và amphotericin B trong điều trị nhiễm *candida* xâm lấn; 24 bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân, chẩn đoán thường nhất là nhiễm *Candida* máu (77 %, n=186) và viêm phúc mạc *Candida* (8 %, n=19); những bệnh nhân bị viêm nội tâm mạc, viêm tủy xương, hoặc viêm màng não do *Candida* được loại ra khỏi nghiên cứu. Caspofungin 50 mg ngày 1 lần theo sau liều nạp 70 mg ngày đầu; còn amphotericin B được cho ở liều 0,6 – 0,7 mg/kg/ngày trên bệnh nhân không bị giảm bạch cầu hạt hoặc 0,7 – 1,0 mg/kg/ngày trên bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt. Thời gian điều trị (đường tĩnh mạch) trung bình là 11,9 ngày (thay đổi từ 1 đến 28 ngày). Đáp ứng tốt đòi hỏi có cải thiện triệu chứng lâm sàng và vi sinh không còn nhiễm *Candida*. 224 bệnh nhân được đưa vào phân tích hiệu quả ban đầu (phân tích MITT) về đáp ứng điều trị vào thời điểm cuối của điều trị đường tĩnh mạch; tỷ lệ đáp ứng với nhiễm *Candida* xâm lấn là so sánh được giữa caspofungin [73 % (80/109)] và amphotericin B [62 % (71/115)] [% độ chênh 12,7 (95,6 % KTC -0,7, 26,0)]. Trong số bệnh nhân bị nhiễm *Candida* máu, tỷ lệ đáp ứng tại cuối giai đoạn điều trị tĩnh mạch là so sánh được với caspofungin [72 % (66/92)] và amphotericin B [63 % (59/94)] [% độ chênh 10,0 (95,0 % KTC -4,5, 24,5)]. Dữ liệu trên những bệnh nhân có vị trí nhiễm ngoài đường máu là giới hạn. Tỷ lệ đáp ứng trên bệnh nhân giảm bạch cầu hạt là 7/14 (50 %) trong nhóm caspofungin và 4/10 (40 %) trong nhóm

amphotericin B. Những dữ liệu hạn chế này được hậu thuẫn bởi kết quả của nghiên cứu điều trị theo kinh nghiệm.

Trong nghiên cứu thứ hai, bệnh nhân nhiễm *candida* xâm lấn được điều trị caspofungin 50 mg/ngày (theo sau liều nạp 70mg ở Ngày 1) hoặc caspofungin liều 150 mg/ngày (xem phần Tác dụng ngoại ý). Trong nghiên cứu này, liều caspofungin được truyền trong 2 giờ (thay vì truyền 1 giờ như thông lệ). Nghiên cứu loại trừ các bệnh nhân nghi ngờ viêm nội tâm mạc, viêm màng não hoặc viêm tủy xương do *Candida*, và vì là nghiên cứu điều trị ban đầu, nên những bệnh nhân kháng trị bởi các thuốc kháng nấm trước đó cũng được loại ra khỏi nghiên cứu. Số lượng bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trong nghiên cứu này cũng hạn chế (8,0%). Tính hiệu quả là một tiêu chí phụ trong nghiên cứu này. Các bệnh nhân nào đáp ứng tiêu chuẩn chọn vào và đã nhận trên 1 liều caspofungin được đưa vào phân tích hiệu quả. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở cuối giai đoạn điều trị là tương tự giữa 2 nhóm: 72 % (73/102) và 78 % (74/95) lần lượt cho caspofungin 50-mg và 150-mg mỗi ngày [độ chênh 6,3 % (95 % KTC -5,9, 18,4)].

Nhiễm Aspergillus xâm lấn trên Bệnh nhân Người lớn. 69 bệnh nhân (tuổi 18-80) nhiễm *aspergillus* xâm lấn được đưa vào nghiên cứu mở, không so sánh để đánh giá tính an toàn, độ dung nạp, và hiệu quả của caspofungin. Bệnh nhân hoặc là kháng trị (bệnh diễn tiến nặng hoặc không cải thiện với các thuốc kháng nấm khác đã được cho trong ít nhất 7 ngày) (84 % trong tổng số bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu) hoặc bệnh nhân bất dung nạp (16 % số bệnh nhân nghiên cứu) với các liệu pháp kháng nấm chuẩn khác. Đa số bệnh nhân có bệnh nền [bệnh máu ác tính (N = 24), ghép tủy dị sinh hoặc ghép tế bào gốc (N = 18), ghép cơ quan (N = 8), bướu đặc (N = 3), hoặc các bệnh lý khác (N = 10)]. Các định nghĩa chặt chẽ, dựa theo Tiêu Chuẩn Nhóm Nghiên Cứu Nấm, được dùng để chẩn đoán *aspergillus* xâm lấn và đáp ứng điều trị (đáp ứng tốt cần có cải thiện rõ các dấu hiệu và triệu chứng trên lâm sàng và X-quang). Thời gian điều trị trung bình là 33,7 ngày (thay đổi từ 1 đến 162 ngày). Một hội đồng chuyên gia độc lập đã xác nhận rằng 41 % (26/63) bệnh nhân được điều trị ít nhất 1 liều caspofungin là có đáp ứng tốt. Đối với những bệnh nhân được điều trị hơn 7 ngày với caspofungin có đáp ứng tốt là 50% (26/52). Tỷ lệ đáp ứng trên những bệnh nhân kháng trị hoặc bất dung nạp với các thuốc kháng nấm trước đó lần lượt là 36 % (19/53) và 70 % (7/10). Mặc dù liều của các thuốc kháng nấm trước đó trên 5 bệnh nhân kháng trị là thấp hơn so với liều thông thường trong điều trị *aspergillus* xâm lấn, tỷ lệ đáp ứng với điều trị bằng caspofungin là tương tự trên những bệnh nhân này so với những bệnh nhân kháng trị còn lại (2/5 so với 17/48). Tỷ lệ đáp ứng trên những bệnh nhân có bệnh phổi và 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 cũng có đáp ứng tốt.

Điều trị Kinh nghiệm trong sốt giảm bạch cầu ở bệnh nhân người lớn. Trong tổng số 1111 bệnh nhân với sốt kéo dài và giảm bạch cầu được đưa vào nghiên cứu và được điều trị hoặc với caspofungin 50 mg một lần mỗi ngày theo sau liều nạp 70 mg ngày đầu hoặc với liposomal amphotericin B 3,0 mg/kg/ngày. Những bệnh nhân thuộc diện nghiên cứu là đã được hóa trị cho bệnh ác tính hoặc đã trải qua ghép tế bào gốc tạo máu, và có giảm bạch cầu hạt (< 500 bạch cầu/mm³ trong 96 giờ) và sốt ($>38^{\circ}\text{C}$) mà không đáp ứng với điều trị kháng sinh toàn thân ≥ 96 giờ. Bệnh nhân được điều trị đến 72 giờ sau khi triệu chứng giảm bạch cầu cải thiện, với thời lượng tối đa là 28 ngày. Tuy nhiên, những bệnh nhân đã xác định được là nhiễm nấm có thể được điều trị lâu hơn. Nếu thuốc được dung nạp tốt nhưng bệnh nhân vẫn sốt kéo dài và diễn biến lâm sàng xấu sau 5 ngày điều trị, liều của các thuốc nghiên cứu được tăng lên 70 mg/ngày cho caspofungin (13,3 % bệnh nhân) hay tăng lên 5,0 mg/kg/ngày cho liposomal amphotericin B (14,3 % bệnh nhân). Có 1095 bệnh nhân được bao gồm trong phân tích hiệu quả theo tiêu chuẩn Chủ Đích Điều Trị Sửa đổi (Modified Intention-To-Treat-MITT) của đáp ứng tốt toàn bộ: caspofungin (33,9 %) có hiệu quả tương đương liposomal amphotericin B (33,7 %) [% độ chênh 0,2 (95,2 % KTC – 5,6, 6,0)]. Một đáp ứng tốt toàn bộ đòi hỏi thỏa mãn 1 trong 5 tiêu chuẩn: (1) điều trị thành công với bất kỳ nhiễm vi nấm nào [caspofungin 51,9 % (14/27), liposomal amphotericin B 25,9 % (7/27)], (2) không bùng phát nhiễm nấm trong quá trình điều trị hoặc trong 7 ngày sau khi hoàn tất liệu trình điều trị [caspofungin 94,8 % (527/556), liposomal amphotericin B 95,5 % (515/539)], (3) bệnh nhân sống 7 ngày sau khi hoàn thành liệu trình điều trị [caspofungin 92,6 % (515/556), liposomal amphotericin B 89,2 % (481/539)], (4) không buộc phải ngưng điều trị vì độc tính của thuốc hay điều trị không hiệu quả [caspofungin 89,7 % (499/556), liposomal amphotericin B 85,5 % (461/539)], và (5) hết sốt trong giai đoạn còn giảm bạch cầu hạt [caspofungin 41,2 % (229/556), liposomal amphotericin B 41,4 % (223/539)]. Tỷ lệ đáp ứng với caspofungin và liposomal amphotericin B trong các bệnh nhiễm nenn gây bởi *Aspergillus* lần lượt là 41,7 % (5/12) và 8,3 % (1/12), và do *Candida* là 66,7 % (8/12) và 41,7 % (5/12). Bệnh nhân trong nhóm điều trị với caspofungin bị bùng phát do các chủng nấm men nấm mốc không thường gặp như: *Trichosporon* species (1), *Fusarium* species (1), *Mucor* species (1), và *Rhizopus* species (1).

Bệnh nhi

Tính hiệu quả và an toàn của caspofungin đã được đánh giá trên bệnh nhi từ 3 tháng đến 17 tuổi, trong 2 nghiên cứu tiến cứu đa trung tâm. Thiết kế nghiên cứu, tiêu chuẩn chẩn đoán, tiêu chí đánh giá tính hiệu quả tương tự như các nghiên cứu ở người lớn (xem phần *Đặc tính dược lực học*).

Nghiên cứu đầu tiên điều trị kinh nghiệm trên bệnh nhi sốt giảm bạch cầu hạt; gồm 82 bệnh nhân từ 2 đến 17 tuổi, là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, so sánh caspofungin 50 mg/m² truyền tĩnh mạch mỗi ngày 1 lần theo sau liều nạp 70 mg/m² ngày đầu (không quá 70 mg/ngày) với liposomal amphotericin B 3 mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi ngày (tỷ lệ 2:1; 56 bệnh nhân với caspofungin, 26 bệnh nhân với liposomal amphotericin B). Tỷ lệ thành công toàn bộ trong kết quả phân tích MITT, điều chỉnh theo phân tầng nguy cơ, như sau: 46,6 % (26/56) cho caspofungin và 32,2 % (8/25) cho liposomal amphotericin B.

Nghiên cứu thứ hai là nghiên cứu tiến cứu, mở, không so sánh nhằm đánh giá tính an toàn và hiệu quả của caspofungin trên bệnh nhi (6 tháng đến 17 tuổi) bị nhiễm *candida* xâm lấn, *candida* thực quản và *aspergillus* xâm lấn (như là điều trị cứu vãn). 49 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu và được cho caspofungin 50 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1 lần theo sau liều nạp 70 mg/m² ngày đầu (không quá 70 mg/ngày), có 48 bệnh nhân được phân tích MITT. Trong số này, 37 bị nhiễm *candida* xâm lấn, 10 bị nhiễm *aspergillus* xâm lấn, và 1 bệnh nhân bị *candida* thực quản. Tỷ lệ đáp ứng, theo chẩn đoán, tại thời điểm kết thúc điều trị với phân tích MITT là như sau: 81 % (30/37) với *candida* xâm lấn, 50 % (5/10) với *aspergillus* xâm lấn, và 100 % (1/1) với nhiễm *candida* thực quản.

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 biến 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 1giờ 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 9-11giờ. 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 tiên sau khi dùng. Bài xuất chậm và thời gian bán hủy ghi nhận bằng phương pháp phóng xạ là từ 12-15 ngày. Một lượng nhỏ caspofungin được bài tiết qua nước tiểu ở dạng không đổi (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 phần *Liều lượng và 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 phần *Liều lượng và 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 creatinine 50-80 ml/phút) và nhóm chứng. Trường hợp suy thận vừa (độ thanh thải creatinine 31-49ml/phút) và nặng (độ thanh thải creatinine 5-30ml/phút), rất nặng (độ thanh thải creatinine <10ml/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 50mg, không có ảnh hưởng đáng kể của suy thận từ nhẹ đến mức tiến triển trên 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 $C_{24\text{giờ}}$ (32%) đã được quan sát thấy ở đối tượng bệnh nhân nam lớn tuổi so với bệnh nhân nam trẻ tuổi. Ở những bệnh nhân được điều trị theo kinh nghiệm hoặc những người đã xác định nhiễm *candida* xâm lấn, các ảnh hưởng nhỏ tương tự liên quan đến tuổi đã được ghi nhận ở những bệnh nhân lớn tuổi so với bệnh nhân trẻ tuổi.

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

Bệnh nhi:

- Ở trẻ vị thành niên (12-17 tuổi) dùng caspofungin 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 (C_{1giờ}) và nồng độ caspofungin đáy (C_{24giờ}) sau khi dùng nhiều liều cũng tương đương ở người lớn dùng liều hàng ngày caspofungin 50 mg. Vào Ngày 1, C_{1giờ} thì tương đương và C_{24giờ} hơi cao hơn (36%) ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 3 tháng tuổi so với ở người lớn. Tuy nhiên, biến đổi đã được thấy trong cả hai chỉ số C_{1giờ} (trung bình hình học Ngày 4 là 11,73 µg / ml, khoảng 2,63-22,05 µg / ml) và C_{24giờ} (trung bình hình học Ngày 4 là 3,55 µg / ml, khoảng 0,13 đến 7,17 µg / 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.

QUÁ LIỀU

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.

BẢO QUẢN

Bảo quản các lọ chưa mở

Bột đông khô kết lại thành khối trong lọ được bảo quản ở 2°C đến 8°C.

Bảo quản CANCIDAS đã pha trong lọ

CANCIDAS đã pha trong lọ để ở 25°C trở xuống bảo quản được 24 giờ trước khi pha dung dịch truyền cho bệnh nhân.

Bảo quản sản phẩm đã pha loãng để truyền

Dung dịch pha xong để truyền cho bệnh nhân trong túi hoặc chai truyền tĩnh mạch có thể bảo quản từ 25 °C trở xuống trong vòng 24 giờ hoặc 48 giờ khi để trong tủ lạnh ở 2°C đến 8°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

QUI CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ bột đông khô pha dung dịch tiêm truyền.

ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM.

ĐỌC KỸ TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG. NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN
HỎI Ý KIẾN CỦA BÁC SỸ.

THÔNG BÁO CHO BÁC SỸ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ
DỤNG THUỐC.

Sản xuất bởi: Laboratoires Merck Sharp & Dohme Chibret

Route de Marsat, Riom, 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9, France/Pháp

US SmPC, EU SmPC & WPC-MK0991-IV-032014


PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Việt Hùng

