

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MICAFUNGINE OHRE PHARMA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Micafungine 100 mg

Sous forme de micafungine sodique

Pour un flacon.

Après reconstitution, chaque mL contient 20 mg de micafungine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MICAFUNGINE OHRE PHARMA est indiqué pour :

Adulte, adolescent d'âge ≥ 16 ans et personnes âgées :

- Traitement de la candidose invasive.
- Traitement de la candidose œsophagienne chez les patients pour lesquels un traitement intraveineux est approprié.
- Prévention des infections à *Candida* chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/μL) pendant au moins 10 jours.

Enfant (y compris nouveau-né) et adolescent d'âge < 16 ans :

- Traitement de la candidose invasive.
- Prévention des infections à *Candida* chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/μL) pendant au moins 10 jours.

La décision d'utiliser MICAFUNGINE OHRE PHARMA doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques (voir rubrique 4.4). Ainsi, MICAFUNGINE OHRE PHARMA ne doit être utilisé que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles/nationales concernant l'utilisation appropriée des antifongiques.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par MICAFUNGINE OHRE PHARMA doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections fongiques.

Posologie

Les prélèvements destinés à la culture fongique et les autres examens de laboratoire pertinents (y compris l'histopathologie) doivent être réalisés avant le traitement afin d'isoler et d'identifier le ou les agent(s) pathogène(s) en cause. Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des

cultures et des autres examens de laboratoire. Cependant, une fois que ces résultats sont disponibles, le traitement antifongique doit être adapté en conséquence.

La posologie de micafungine dépend du poids du patient comme indiqué dans les tableaux suivants :

Utilisation chez l'adulte, l'adolescent d'âge ≥ 16 ans et les personnes âgées

<u>Indication</u>		
	Poids corporel > 40 kg	Poids corporel ≤ 40 kg
Traitement de la candidose invasive	100 mg/jour*	2 mg/kg/jour*
Traitement de la candidose œsophagienne	150 mg/jour	3 mg/kg/jour
Prévention des infections à <i>Candida</i>	50 mg/jour	1 mg/kg/jour

* Si la réponse au traitement est insuffisante, par exemple en cas de persistance de cultures positives ou en l'absence d'amélioration de l'état clinique, la posologie peut être augmentée à 200 mg/jour chez les patients dont le poids est > 40 kg ou à 4 mg/kg/jour chez les patients dont le poids est ≤ 40 kg.

Durée du traitement

Candidose invasive : la durée du traitement de l'infection à *Candida* doit être au moins de 14 jours. Le traitement antifongique doit être poursuivi pendant au moins une semaine après obtention de deux hémocultures négatives successives et **après** résolution des signes cliniques et des symptômes infectieux.

Candidose œsophagienne : la micafungine doit être administrée pendant au moins une semaine après résolution des signes cliniques et des symptômes.

Prévention des infections à *Candida* : la micafungine doit être administrée pendant au moins une semaine après la résolution de la neutropénie.

Utilisation chez l'enfant d'âge ≥ à 4 mois et l'adolescent d'âge < 16 ans

<u>Indication</u>		
	Poids corporel > 40 kg	Poids corporel ≤ 40 kg
Traitement de la candidose invasive	100 mg/jour*	2 mg/kg/jour*
Prévention des infections à <i>Candida</i>	50 mg/jour	1 mg/kg/jour

* Si la réponse au traitement est insuffisante, par exemple, en cas de persistance de cultures positives ou en l'absence d'amélioration de l'état clinique, la posologie peut être augmentée à 200 mg/jour chez les patients dont le poids corporel est > 40 kg ou à 4 mg/kg/jour chez les patients dont le poids corporel est ≤ 40 kg.

Utilisation chez l'enfant (y compris le nouveau-né) d'âge < 4 mois

<u>Indication</u>	
Traitement de la candidose invasive	4 – 10 mg/kg/jour*
Prévention des infections à <i>Candida</i>	2 mg/kg/jour

* Une dose de 4 mg/kg de micafungine chez l'enfant âgé de moins de 4 mois correspond approximativement à l'exposition pharmacocinétique en micafungine atteinte chez l'adulte recevant 100 mg/jour dans le traitement de la candidose invasive. Si une infection du système nerveux central (SNC) est suspectée, une dose plus élevée (par exemple 10 mg/kg) est préconisée du fait de la pénétration dose-dépendante de la micafungine dans le SNC (voir rubrique 5.2).

Durée du traitement

Candidose invasive : la durée du traitement de l'infection à *Candida* doit être au moins de 14 jours. Le traitement antifongique doit être poursuivi pendant au moins une semaine après obtention de deux hémocultures négatives successives et **après** résolution des signes cliniques et des symptômes infectieux.

Prévention des infections à *Candida* : la micafungine doit être administrée pendant au moins une semaine après la résolution de la neutropénie. L'expérience clinique disponible avec la micafungine chez les patients âgés de moins de 2 ans est limitée.

Atteinte hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une atteinte hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2). Actuellement, les données disponibles concernant l'utilisation de micafungine chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère sont insuffisantes et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Atteinte rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité chez l'enfant (y compris le nouveau-né) âgé de moins de 4 mois pour des doses de 4 et 10 mg/kg dans le traitement de la candidose invasive avec infection du SNC n'ont pas été clairement établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1, 5.2.

Mode d'administration

Pour administration par voie intraveineuse.

Après reconstitution et dilution, la solution doit être administrée en perfusion intraveineuse en une heure environ. Des perfusions plus rapides peuvent entraîner une plus grande fréquence des réactions liées à l'histamine.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à une autre échinocandine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets hépatiques :

Le développement de foyers d'altérations hépatocytaires (FHA) et de tumeurs hépatocellulaires après un traitement d'une durée de trois mois ou plus a été observé chez le rat. Le seuil présumé de développement de tumeurs chez le rat se situe approximativement dans la fourchette de l'exposition clinique. La pertinence clinique de cette donnée n'est pas connue. La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance étroite au cours d'un traitement par micafungine. Afin de réduire les risques de régénération adaptative et de formation potentielle ultérieure de tumeur hépatique, l'interruption précoce du traitement est recommandée en présence d'une élévation importante et persistante des ALAT/ASAT. Le traitement par micafungine doit être conduit après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, en particulier chez les patients ayant une altération sévère de la fonction hépatique ou des atteintes hépatiques chroniques connues comme pouvant correspondre à un stade précancéreux telles qu'une fibrose hépatique avancée, une cirrhose, une hépatite virale, des hépatopathies néonatales ou des déficits enzymatiques congénitaux ou en cas de traitement concomitant hépatotoxique et/ou génotoxique.

Le traitement par micafungine a été associé à une altération importante de la fonction hépatique (augmentation des ALAT, ASAT ou de la bilirubine totale > à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) chez les volontaires sains et chez les patients. Chez certains patients, des cas plus sévères d'atteinte de la fonction hépatique, d'hépatite ou d'insuffisance hépatique parfois mortelles ont été rapportés. Les enfants d'âge < 1 an sembleraient plus à risque de développer des lésions hépatiques (voir rubrique 4.8).

Réactions anaphylactiques

Au cours de l'administration de la micafungine, des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques, y compris un choc, peuvent survenir. Si ces réactions apparaissent, la perfusion de micafungine doit être interrompue et un traitement approprié doit être administré.

Réactions cutanées

Des réactions cutanées exfoliatives, telles que syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell, ont été rapportées. Si les patients développent un rash, ils doivent être étroitement surveillés et la micafungine arrêtée en cas de progression des lésions.

Hémolyse

De rares cas d'hémolyse y compris une hémolyse intravasculaire aiguë ou une anémie hémolytique ont été rapportés chez des patients traités par micafungine. Les patients qui développent des signes biologiques ou cliniques d'hémolyse lors du traitement par micafungine doivent être étroitement surveillés pour déceler des signes d'aggravation de ces états pathologiques, et le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par micafungine doit être évalué.

Troubles rénaux

La micafungine peut être à l'origine de troubles rénaux, d'insuffisance rénale et d'anomalies des tests de la fonction rénale. Les patients doivent être surveillés étroitement à la recherche d'aggravation de la fonction rénale.

Interactions avec d'autres médicaments

L'administration concomitante de micafungine et d'amphotéricine B désoxycholate doit être uniquement envisagée si les bénéfices dépassent clairement les risques, en surveillant étroitement la toxicité de l'amphotéricine B désoxycholate (voir rubrique 4.5).

La toxicité du sirolimus, de la nifédipine ou de l'itraconazole doit être surveillée chez les patients recevant du sirolimus, de la nifédipine ou de l'itraconazole en association avec la micafungine, et la posologie de ces médicaments doit être réduite si nécessaire (voir rubrique 4.5).

Population pédiatrique

L'incidence de certains effets indésirables a été plus importante chez les enfants que chez les adultes (voir rubrique 4.8).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La micafungine a un faible potentiel d'interactions avec les médicaments métabolisés par les voies du CYP3A.

Des études d'interaction médicamenteuse chez des volontaires sains ont été menées afin d'évaluer le potentiel d'interaction entre la micafungine et le mycophénolate mofétil, la ciclosporine, le tacrolimus, la prednisolone, le sirolimus, la nifédipine, le fluconazole, le ritonavir, la rifampicine, l'itraconazole, le voriconazole et l'amphotéricine B. Dans ces études, aucun signe de modification de la pharmacocinétique de la micafungine n'a été observé. Aucune adaptation de la posologie de micafungine n'est nécessaire lorsque ces médicaments sont administrés de façon concomitante. L'exposition (aire sous la courbe — ASC) de l'itraconazole, du sirolimus et de la nifédipine a légèrement augmenté en présence de la micafungine (respectivement 22 %, 21 % et 18 %).

L'administration concomitante de micafungine et d'amphotéricine B désoxycholate a été associée à une augmentation de 30 % de l'exposition à l'amphotéricine B désoxycholate. Comme cela peut avoir un retentissement clinique, cette administration concomitante doit être uniquement envisagée si les bénéfices dépassent clairement les risques, en surveillant étroitement la toxicité de l'amphotéricine B désoxycholate (voir rubrique 4.4).

La toxicité du sirolimus, de la nifédipine ou de l'itraconazole doit être surveillée chez les patients recevant du sirolimus, de la nifédipine ou de l'itraconazole en association avec la micafungine, et la posologie de ces médicaments doit être réduite si nécessaire (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la micafungine chez la femme enceinte. Chez l'animal, la micafungine traverse la barrière placentaire et une toxicité sur la reproduction a été observée (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

MICAFUNGINE OHRE PHARMA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

On ne sait pas si la micafungine est excrétée dans le lait humain. Les études expérimentales chez l'animal ont montré une excrétion de la micafungine dans le lait maternel. La décision de poursuivre/interrompre l'allaitement ou de poursuivre/interrompre le traitement par MICAFUNGINE OHRE PHARMA doit être prise en tenant en compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices d'un traitement par MICAFUNGINE OHRE PHARMA pour la mère.

Fertilité

Une toxicité testiculaire a été observée chez l'animal (voir rubrique 5.3). La micafungine pourrait potentiellement affecter la fertilité masculine chez l'homme.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La micafungine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés que des cas de sensations vertigineuses ont été rapportés lors du traitement avec la micafungine (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

D'après l'expérience acquise dans le cadre des essais cliniques, au total, des effets indésirables sont survenus chez 32,2 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées (2,8 %), une augmentation des phosphatases alcalines sanguines (2,7 %), des phlébites (2,5 %, principalement chez les patients infectés par le VIH, porteurs de cathéters périphériques), des vomissements (2,5 %) et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (2,3 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Dans le tableau suivant, les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et selon la terminologie MedDRA. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique	leucopénie, neutropénie, anémie	pancytopénie, thrombopénie, éosinophilie, hypoalbuminémie	anémie hémolytique, hémolyse (voir rubrique 4.4)	coagulation intravasculaire disséminée
Affections du système immunitaire		réaction anaphylactique / anaphylactoïde (voir rubrique 4.4), hypersensibilité		choc anaphylactique et anaphylactoïde (voir rubrique 4.4)

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections endocriniennes		hyperhidrose		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie	hyponatrémie, hyperkaliémie, hypophosphatémie, anorexie		
Affections psychiatriques		insomnie, anxiété, confusion		
Affections du système nerveux	céphalées	somnolence, tremblements, sensations vertigineuses, dysgueusie		
Affections cardiaques		tachycardie, palpitations, bradycardie		
Affections vasculaires	phlébite	hypotension, hypertension, bouffées congestives		choc
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée		
Affections gastro-intestinales	nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale	dyspepsie, constipation		
Affections hépatobiliaires	augmentation des phosphatases alcalines (PA), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de la bilirubinémie (y compris hyperbilirubinémie), anomalie des tests hépatiques	insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4), augmentation des gamma-GT, ictère, cholestase, hépatomégalie, hépatite		atteintes hépatocellulaires parfois mortelles (voir rubrique 4.4)

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	éruption cutanée	urticaire, prurit, érythème		toxidermie, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (voir rubrique 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires		augmentation de la créatinine, augmentation de l'urée sanguine, aggravation de l'insuffisance rénale		atteinte rénale (voir rubrique 4.4), insuffisance rénale aiguë
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	pyrexie, frissons	thrombose au site d'injection, inflammation au site de perfusion, douleur au site d'injection, œdèmes périphériques		
Investigations		augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine		

Description de certains effets indésirables

Symptômes possibles de type allergique

Des symptômes tels qu'une éruption cutanée et des frissons ont été rapportés dans les essais cliniques. La majorité d'entre eux étaient d'intensité légère à modérée et n'étaient pas limitants pour le traitement. Des réactions graves (par exemple, 0,2 % de réaction anaphylactoïde, 6/3 028) ont été peu fréquemment rapportées lors du traitement par micafungine et seulement chez des patients atteints de pathologies sous-jacentes graves (par exemple, SIDA à un stade avancé, tumeurs malignes) nécessitant de multiples traitements concomitants.

Effets indésirables hépatiques

L'incidence globale des effets indésirables hépatiques dans les essais cliniques avec la micafungine a été de 8,6 % (260/3 028) des patients traités par micafungine. La majorité des effets indésirables hépatiques ont été légers à modérés. Les effets les plus fréquents ont été l'augmentation des PA (2,7 %), de l'ASAT (2,3 %), de l'ALAT (2,0 %), de la bilirubinémie (1,6 %) et des anomalies des tests hépatiques (1,5 %). Peu de patients (1,1 % ; 0,4 % de cas graves) ont interrompu le traitement en raison d'événements hépatiques. Des cas d'anomalies graves de la fonction hépatique sont survenus peu fréquemment (voir rubrique 4.4).

Réactions au site d'injection

Aucun des effets indésirables au site d'injection n'a limité le traitement.

Population pédiatrique

L'incidence de certains effets indésirables (listés dans le tableau ci-dessous) a été plus élevée chez les enfants que chez les adultes. De plus, les enfants d'âge < 1 an ont présenté environ deux fois plus souvent une augmentation des ALAT, ASAT et PA que les enfants plus âgés (voir rubrique 4.4). La raison la plus probable de ces différences a été l'existence de différentes pathologies sous-jacentes par rapport aux adultes ou enfants plus âgés au cours des études cliniques. Au moment de l'inclusion dans l'étude, la proportion d'enfants avec une neutropénie était beaucoup plus importante que celle des patients adultes (40,2 % des enfants et 7 % des adultes respectivement) de même pour l'allogreffe GCSH (29,4 % et 13,4 % respectivement) et les hémopathies malignes (29,1 % et 8,7 % respectivement).

Affections hématologiques et du système lymphatique

fréquent thrombopénie

Affections cardiaques

fréquent tachycardie

Affections vasculaires

fréquent hypertension, hypotension

Affections hépatobiliaires

fréquent hyperbilirubinémie, hépatomégalie

Affections du rein et des voies urinaires

fréquent insuffisance rénale aiguë, augmentation de l'urée sanguine

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Dans le cadre des essais cliniques, des doses quotidiennes répétées allant jusqu'à 8 mg/kg (dose totale maximale de 896 mg) ont été administrées chez des patients adultes sans qu'aucune toxicité dose-limitante n'ait été rapportée. Dans un cas notifié spontanément, une administration de 16 mg/kg/jour à un nouveau-né a été rapportée. Aucun effet indésirable associé à cette dose élevée n'a été signalé.

Aucun cas de surdosage de micafungine n'a été rapporté. En cas de surdosage, des mesures générales doivent être prises et un traitement symptomatique doit être administré. La micafungine est fortement liée aux protéines et n'est pas dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, Autres antimycosiques à usage systémique, Code ATC : J02AX05.

Mécanisme d'action

La micafungine inhibe de façon non compétitive la synthèse du bêta-(1,3)-D-glucane, un constituant essentiel de la paroi cellulaire fongique. Le bêta-(1,3)-D-glucane n'est pas présent dans les cellules des mammifères.

La micafungine a montré une activité fongicide sur la plupart des espèces de *Candida* et inhibe de façon importante la croissance active des filaments mycéliens d'*Aspergillus*.

Effets pharmacodynamiques

Dans des modèles animaux de candidose, une corrélation a été observée pour la micafungine entre le ratio ASC/CMI et l'efficacité, défini comme le ratio requis pour éviter la croissance fongique progressive. Dans ces modèles, un ratio de ~2400 et ~1300 a été requis pour *C. albicans* et *C. glabrata*, respectivement. A la posologie thérapeutique recommandée de micafungine, ces ratios peuvent être atteints pour la distribution de souches sauvages de *Candida* spp.

Mécanisme(s) de résistance

Comme pour tous les agents antimicrobiens, des cas de diminution de la sensibilité et de résistance ont été rapportés et des résistances croisées avec d'autres échinocandines ne peuvent être exclues. Une diminution de la sensibilité aux échinocandines a été associée à des mutations des gènes Fks1 et Fks2 codant pour une sous-unité importante de la glucane synthase.

Concentrations critiques

Concentrations critiques établies par EUCAST

Espèces de <i>Candida</i>	Valeur critique de sensibilité des CMI (mg/L)	
	≤ S (Sensible)	> R (Résistant)
<i>Candida albicans</i>	0,016	0,016
<i>Candida glabrata</i>	0,03	0,03
<i>Candida parapsilosis</i>	0,002	2
<i>Candida tropicalis</i> ¹	Preuves insuffisantes	
<i>Candida krusei</i> ¹	Preuves insuffisantes	
<i>Candida guilliermondii</i> ¹	Preuves insuffisantes	
Autres <i>Candida</i> spp.	Preuves insuffisantes	

¹ Les CMI pour *C. tropicalis* sont plus élevées de 1 à 2 niveaux de dilution que pour *C. albicans* et *C. glabrata*. Au cours de l'étude clinique, le taux de succès thérapeutique a été numériquement légèrement inférieur pour *C. tropicalis* que pour *C. albicans* aux deux dosages (100 et 150 mg par jour). Cependant, la différence n'était pas significative et sa correspondance en termes de différence cliniquement pertinente est inconnue. Les CMI pour *C. krusei* sont plus élevées de 3 niveaux de dilution approximativement que pour *C. albicans* et, de la même façon, celles pour *C. guilliermondii* sont plus élevées de 8 niveaux de dilution approximativement. De plus, au cours des essais cliniques, seul un petit nombre de cas incluait ces espèces. Les preuves sont donc insuffisantes pour indiquer dans quelle mesure la population de souches sauvages de ces pathogènes peut être considérée sensible à la micafungine.

Efficacité et sécurité clinique

Candidémie et candidose invasive : la micafungine (100 mg/jour ou 2 mg/kg/jour) a été aussi efficace et mieux tolérée que l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg) comme traitement de première intention de la candidémie et de la candidose invasive dans une étude internationale de non-infériorité randomisée, en double aveugle.

La micafungine et l'amphotéricine B liposomale ont été administrées pendant une durée médiane de 15 jours (fourchette de 4 à 42 jours chez l'adulte ; 12 à 42 jours chez l'enfant).

La non-infériorité a été prouvée chez les patients adultes et des résultats semblables ont été démontrés pour les sous-groupes de patients pédiatriques (y compris les nouveau-nés et les prématurés). Les résultats d'efficacité étaient concordants, indépendamment de l'espèce de *Candida* infectante, du site primaire d'infection et du statut neutropénique (voir tableau). La micafungine a montré une baisse plus faible du pic moyen de la filtration glomérulaire estimée au cours du traitement ($p < 0,001$) ainsi qu'une plus faible incidence des réactions liées à la perfusion ($p = 0,001$) que l'amphotéricine B liposomale.

Succès thérapeutique global par protocole, essai sur la candidose invasive

	Micafungine	Amphotéricine B liposomale	Différence en %

					[IC à 95 %]
	N	n (%)	N	n (%)	
Patients adultes					
Succès thérapeutique global	202	181 (89,6)	190	170 (89,5)	0,1 [-5,9 ; 6,1] [†]
Succès thérapeutique global selon le statut neutropénique					
Neutropénie à l'inclusion	24	18 (75,0)	15	12 (80,0)	0,7 [-5,3 ; 6,7] [‡]
Pas de neutropénie à l'inclusion	178	163 (91,6)	175	158 (90,3)	
Patients pédiatriques					
Succès thérapeutique global	48	35 (72,9)	50	38 (76,0)	-2,7 [-17,3 ; 11,9] [§]
< 2 ans	26	21 (80,8)	31	24 (77,4)	
Prématurés	10	7 (70,0)	9	6 (66,7)	
Nouveau-nés (âgés de 0 jours à < 4 semaines)	7	7 (100)	5	4 (80)	
De 2 à 15 ans	22	14 (63,6)	19	14 (73,7)	
Résultats combinés (adultes et enfants), succès thérapeutique global selon l'espèce de <i>Candida</i>					
<i>Candida albicans</i>	102	91 (89,2)	98	89 (90,8)	
Espèces non- <i>albicans</i> [¶] : toutes	151	133 (88,1)	140	123 (87,9)	
<i>C. tropicalis</i>	59	54 (91,5)	51	49 (96,1)	
<i>C. parapsilosis</i>	48	41 (85,4)	44	35 (79,5)	
<i>C. glabrata</i>	23	19 (82,6)	17	14 (82,4)	
<i>C. krusei</i>	9	8 (88,9)	7	6 (85,7)	

[†] Proportion micafungine moins proportion amphotéricine B liposomale, et intervalle de confiance bilatéral à 95 % de la différence du taux de succès global

[‡] Ajusté selon le statut neutropénique ; critère principal.

[§] La taille de la population pédiatrique n'a pas été déterminée pour tester la non-infériorité.

[¶] L'efficacité clinique a également été observée (< 5 patients) dans les espèces à *Candida* suivantes : *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. inconspicua* et *C. dubliniensis*.

Candidose œsophagienne : 518 patients ont reçu au moins une dose du médicament de l'essai dans une étude randomisée, menée en double aveugle ayant comparé la micafungine au fluconazole dans le traitement de la candidose œsophagienne en première intention. La durée médiane du traitement a été de 14 jours et la posologie quotidienne médiane était de 150 mg pour la micafungine (N = 260) et de 200 mg pour le fluconazole (N = 258). Un score endoscopique de 0 (guérison endoscopique) à la fin du traitement a été observé chez respectivement 87,7 % (228/260) et 88,0 % (227/258) des patients traités par micafungine et fluconazole (IC à 95 % de la différence [-5,9 %, 5,3 %]). La limite inférieure de l'IC à 95 % s'est située au-dessus de la marge de non-infériorité de -10 %, prédéfinie, prouvant la non-infériorité. La nature et l'incidence des effets indésirables ont été comparables dans les deux groupes.

Prévention : la micafungine a été plus efficace que le fluconazole en prévention des infections fongiques invasives au sein d'une population de patients à haut risque de développer une infection fongique systémique (patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques [GCSH] dans une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle). Le succès du traitement préventif a été défini comme l'absence d'infection fongique systémique prouvée, probable ou suspectée, jusqu'à l'arrêt du traitement et l'absence d'infection fongique systémique prouvée ou probable jusqu'à la fin de l'étude. La plupart des patients (97 %, N = 882) avaient une neutropénie lors de l'inclusion (< 200

neutrophiles/ μL). La neutropénie a persisté pendant une durée médiane de 13 jours. La dose quotidienne fixe de micafungine était de 50 mg (1,0 mg/kg) et la dose quotidienne fixe de fluconazole de 400 mg (8 mg/kg). La durée moyenne de traitement a été de 19 jours pour la micafungine et de 18 jours pour le fluconazole pour les adultes (N = 798) et de 23 jours dans les deux groupes d'enfants (N = 84).

Le taux de succès thérapeutique a été statistiquement plus élevé pour la micafungine que pour le fluconazole (survenue d'infections sous traitement de 1,6 % contre 2,4 %). La survenue d'infections sous traitement à *Aspergillus* a été observée chez 1 patient traité par micafungine et chez 7 patients traités par le fluconazole et la survenue d'infections sous traitement prouvées ou probables à *Candida* a été observée chez respectivement 4 et 2 patients. Les autres survenues d'infections sous traitement ont été causées par *Fusarium* (1 et 2 patients, respectivement) et par *Zygomycetes* (1 et 0 patient, respectivement). La nature et l'incidence des effets indésirables ont été semblables dans les 2 groupes de traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique est linéaire pour des posologies quotidiennes comprises entre 12,5 mg et 200 mg et entre 3 mg/kg et 8 mg/kg. Aucune accumulation systémique n'a été mise en évidence après administration répétée et l'état d'équilibre est généralement atteint dans les 4 à 5 jours.

Distribution

Après administration intraveineuse, les concentrations de micafungine décroissent de façon bi-exponentielle. Le médicament est rapidement distribué dans les tissus.

Dans la circulation systémique, la micafungine est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %), principalement à l'albumine. La liaison à l'albumine est indépendante de la concentration de micafungine (10–100 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (VD) a été d'environ 18–19 litres.

Biotransformation

La micafungine inchangée est le principal composant circulant dans la circulation systémique. La micafungine s'est révélée être métabolisée en plusieurs composés, parmi lesquels M-1 (forme catéchol), M-2 (forme méthoxy de M-1) et M-5 (hydroxylation de la chaîne latérale), qui ont été détectés dans la circulation systémique. L'exposition à ces métabolites est faible et les métabolites ne contribuent pas à l'efficacité globale de la micafungine.

Même si la micafungine est un substrat du CYP3A *in vitro*, l'hydroxylation par le CYP3A n'est pas une voie majeure pour le métabolisme *in vivo* de la micafungine.

Élimination et excrétion

La demi-vie terminale moyenne est d'environ 10–17 heures et reste constante jusqu'à des doses de 8 mg/kg et après administration unique ou répétée. La clairance totale a été de 0,15–0,3 mL/min/kg chez le sujet sain et le patient adulte, et est indépendante de la dose, que ce soit après administration unique ou répétée. Après une dose unique intraveineuse de micafungine marquée au ^{14}C (25 mg) administrée à des volontaires sains, 11,6 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 71,0 % dans les selles pendant 28 jours. Ces données indiquent que l'élimination de la micafungine est principalement extra-rénale. Au niveau du plasma, les métabolites M-1 et M-2 n'ont été détectés qu'à l'état de traces et le métabolite M-5, le métabolite le plus abondant, a représenté au total 6,5 % du composant d'origine.

Populations spéciales

Enfants :

Chez les enfants, les valeurs de l'ASC ont été proportionnelles à la dose pour des doses allant de 0,5 à 4 mg/kg. La clairance a été influencée par le poids, avec des valeurs moyennes de clairance ajustée en fonction du poids 1,35 fois supérieures chez les plus jeunes enfants (âgés de 4 mois à 5 ans) et 1,14 fois supérieures chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Les enfants plus âgés (de 12 à 16 ans) ont présenté des valeurs de clairance moyenne similaires à celles déterminées chez les patients adultes. La valeur moyenne de clairance ajustée en fonction du poids chez les enfants âgés de moins de 4 mois

est approximativement 2,6 fois supérieure à celle des enfants plus âgés (12–16 ans) et 2,3 fois supérieure à celle des adultes.

Les études de bridge PK/PD ont démontré une pénétration dose-dépendante de la micafungine au sein du SNC avec l'ASC minimum de 170 µg*hr/L requise pour atteindre une éradication maximale de la charge fongique dans les tissus du SNC. La modélisation pharmacocinétique de population a démontré qu'une dose de 10 mg/kg chez les enfants âgés de moins de 4 mois serait suffisante pour atteindre l'exposition cible dans le traitement des infections à *Candida* du SNC.

Sujet âgé :

Lorsque la micafungine a été administrée en perfusion unique d'une heure de 50 mg, la pharmacocinétique chez le sujet âgé (âgé de 66 à 78 ans) a été similaire à celle des sujets plus jeunes (20 à 24 ans). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Patients ayant une atteinte hépatique :

Dans une étude réalisée chez les patients ayant une atteinte hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9), (n = 8), la pharmacocinétique de la micafungine n'a pas été significativement différente de celle du sujet sain (n = 8). Ainsi, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une atteinte hépatique légère à modérée. Dans une étude réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh 10-12) (n = 8), des concentrations plasmatiques de la micafungine plus faibles et des concentrations plasmatiques du métabolite hydroxyde (M-5) plus élevées ont été observées comparativement aux sujets sains (n = 8). Ces données sont insuffisantes pour recommander une adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Patients ayant une atteinte rénale :

Une atteinte rénale sévère (filtration glomérulaire [FG] < 30 mL/min) n'a pas affecté de façon importante la pharmacocinétique de la micafungine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une atteinte rénale.

Sexe/Ethnie :

Le sexe ou l'ethnie (caucasienne, noire et orientale) n'a pas influencé de façon importante les paramètres pharmacocinétiques de la micafungine. Aucune adaptation posologique de la micafungine n'est nécessaire en fonction du sexe ou de l'ethnie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le développement de foyers d'altérations hépatocytaires (FHA) et de tumeurs hépatocellulaires chez le rat était dépendant à la fois de la posologie et de la durée du traitement par micafungine. Les FHA observés après un traitement de 13 semaines ou plus ont persisté au-delà de 13 semaines d'arrêt de traitement et ont évolué en tumeurs hépatocellulaires après une période sans traitement correspondant à la durée de l'espérance de vie des rats. Aucune étude de carcinogénicité standard n'a été réalisée mais le développement de FHA a été observé chez les rats femelles jusqu'à 20 mois et 18 mois après l'arrêt d'un traitement de 3 et 6 mois respectivement. Dans les deux études, l'augmentation du nombre/de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires a été observée aussi bien après une période d'abstention thérapeutique de 18 et 20 mois dans le groupe recevant la dose élevée de 32 mg/kg/jour que dans le groupe traité par des doses plus faibles (bien que statistiquement non significatif). L'exposition plasmatique au seuil présumé de développement des tumeurs chez le rat (c'est-à-dire la dose à partir de laquelle aucune FHA et tumeurs hépatiques n'ont été détectées) se situait dans la même fourchette que l'exposition clinique. La pertinence du potentiel hépatocarcinogène de la micafungine lors de l'utilisation thérapeutique chez l'Homme n'est pas connue.

La toxicologie de la micafungine suite à l'administration intraveineuse répétée chez le rat et/ou le chien a montré des effets indésirables au niveau du foie, des voies urinaires, des hématies et des organes de l'appareil reproducteur masculin. Les niveaux d'exposition pour lesquels ces effets ne se sont pas produits (NOAEL) ont été du même ordre que les niveaux d'expositions en clinique ou inférieurs à ceux-ci. Par conséquent, la survenue de ces effets indésirables peut être attendue lors de l'utilisation clinique de la micafungine chez l'Homme.

Dans les tests pharmacologiques de tolérance standard, des effets histamino-libérateurs ainsi que des effets cardiovasculaires de la micafungine ont été mis en évidence et se sont révélés être dépendants

de la durée au-dessus des valeurs seuils. L'augmentation de la durée de perfusion, réduisant la concentration plasmatique maximale, s'est révélée réduire ces effets.

Dans les études de toxicité à doses répétées menées chez le rat, les signes d'hépatotoxicité ont consisté en une augmentation des enzymes hépatiques et en des modifications dégénératives des hépatocytes, accompagnées de signes de régénération compensatrice. Chez le chien, les effets hépatiques ont consisté en une augmentation de poids et une hypertrophie centro-lobulaire ; aucune modification dégénérative des hépatocytes n'a été observée.

Chez les rats, la vacuolisation de l'épithélium rénal pelvien, ainsi que la vacuolisation et l'épaississement (hyperplasie) de l'épithélium vésical ont été observés dans des études à doses répétées de 26 semaines. Dans une deuxième étude de 26 semaines, l'hyperplasie des cellules de transition dans la vessie est apparue avec une incidence bien plus faible. Ces observations ont montré une réversibilité sur une période de suivi de 18 mois. La durée de l'administration de micafungine dans ces études effectuées chez le rat (6 mois) a été supérieure à la durée habituelle de l'administration de micafungine chez les patients (voir rubrique 5.1).

La micafungine a hémolysé le sang de lapin *in vitro*. Chez les rats, des signes d'anémie hémolytique ont été observés après injections répétées de micafungine en bolus. Aucune anémie hémolytique n'a été observée dans les études de doses répétées chez le chien.

Dans des études de reproduction et de développement, une réduction du poids de naissance chez le rat a été observée. Un avortement s'est produit chez le lapin pour des doses de 32/mg/kg/jour. Les rats mâles traités par voie intraveineuse pendant 9 semaines ont montré une vacuolisation des cellules épithéliales du canal épидидymaire, une augmentation de poids épидидymaire et une diminution du nombre de spermatozoïdes (de 15 %). Cependant ces modifications ne se sont pas produites dans les études de 13 et 26 semaines. Chez les chiens adultes, une atrophie des tubes séminifères avec vacuolisation de l'épithélium séminifère et diminution du sperme dans les épидидymes ont été constatées après un traitement prolongé (39 semaines) mais pas après 13 semaines de traitement. Chez les jeunes chiens, un traitement de 39 semaines n'a pas induit de lésions testiculaires ou épидидymaires de manière dose-dépendante en fin de traitement, mais au décours d'une période sans traitement de 13 semaines, une augmentation dose-dépendante de ces lésions a été notée dans les groupes traités en voie de guérison. Aucune altération de la fertilité chez le mâle ou la femelle n'a été observée dans les études évaluant la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat.

La micafungine n'a pas été mutagène ou clastogène lors de son évaluation au cours d'une série de tests standards *in vitro* et *in vivo* y compris des études *in vitro* sur la synthèse non programmée de l'ADN utilisant des hépatocytes de rats.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharose

Acide citrique (pour ajuster le pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé ou perfusé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert : 3 ans.

Solution concentrée reconstituée dans le flacon

La stabilité physico-chimique a été démontrée jusqu'à 48 heures à 25 °C lorsque le produit est reconstitué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion ou avec une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour perfusion.

Solution diluée pour perfusion

La stabilité physico-chimique a été démontrée jusqu'à 96 heures à 25 °C et à l'abri de la lumière, lorsque le produit est dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion ou avec une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour perfusion.

D'un point de vue microbiologique, les solutions à diluer reconstituées et diluées doivent être utilisées immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Flacon non ouvert

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I de 10 mL muni d'un bouchon en caoutchouc butyle et d'un capuchon de type flip-off. Le flacon est entouré d'un film protecteur contre les rayons UV.

Présentation : Boîtes de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

MICAFUNGINE OHRE PHARMA ne doit pas être mélangé ou perfusé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés ci-dessous. MICAFUNGINE OHRE PHARMA doit être reconstitué et dilué comme suit dans des conditions aseptiques et à température ambiante :

1. Retirer le capuchon en plastique du flacon et désinfecter le bouchon à l'alcool.
2. Dans des conditions aseptiques, prélever 5 mL (d'un flacon/d'une poche de 100 mL) d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion ou d'une solution de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour perfusion, puis les injecter lentement le long de la paroi interne du flacon. Bien que de la mousse se forme, on tâchera dans la mesure du possible d'en limiter la formation. Reconstituer le nombre suffisant de flacons de MICAFUNGINE OHRE PHARMA pour obtenir la dose requise en mg (voir tableau ci-dessous).
3. Faire tourner délicatement le flacon. NE PAS AGITER. La poudre va se dissoudre complètement. Utiliser la solution concentrée immédiatement. Le flacon est destiné à un usage unique. Par conséquent, toute quantité inutilisée de la solution concentrée reconstituée doit être jetée immédiatement.
4. Prélever la totalité de la solution concentrée de chaque flacon et la réinjecter dans le flacon/la poche de perfusion d'origine. Utiliser la solution diluée pour perfusion immédiatement. La stabilité physico-chimique a été démontrée jusqu'à 96 heures à 25 °C et à l'abri de la lumière lorsque le produit est dilué comme décrit ci-dessus.
5. Retourner délicatement le flacon/la poche de perfusion pour disperser la solution diluée, mais NE PAS agiter afin d'éviter toute formation de mousse. La solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou si elle contient un précipité.
6. Conserver à l'abri de la lumière le flacon/la poche pour perfusion qui contient la solution diluée pour perfusion dans un sac opaque refermable.

Préparation de la solution pour perfusion

Dose (mg)	Flacon de MICAFUNGINE OHRE PHARMA à utiliser	Volume de chlorure de sodium (0.9 %) ou de	Volume (concentration) de la poudre reconstituée	Solution pour perfusion standard (qsp 100 mL)

	(mg/flacon)	de glucose (5 %) à ajouter par flacon		Concentration finale
50	1 x 50	5 mL	environ 5 mL (10 mg/mL)	0,5 mg/mL
100	1 x 100	5 mL	environ 5 mL (20 mg/mL)	1,0 mg/mL
150	1 x 100 + 1 x 50	5 mL	environ 10 mL	1,5 mg/mL
200	2 x 100	5 mL	environ 10 mL	2,0 mg/mL

Après reconstitution et dilution, la solution doit être administrée sous forme de perfusion intraveineuse pendant environ une heure.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

OHRE PHARMA

1 RUE DES URSULINES
37000 TOURS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 301 956 3 5 : Poudre en flacon (verre) de 10 mL. Boîte de 1.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 06/02/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

27/07/2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription hospitalière.