

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CASPOFUNGINE OHRE PHARMA 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 70 mg de caspofungine (sous forme d'acétate).

Après reconstitution dans 10,5 mL d'eau pour préparations injectables, 1 mL de solution contient 7,2 mg de caspofungine.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon contient 0,018-0,053 mmol (0,425-1,219 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée, de couleur blanche à blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques.
- Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole. L'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques.
- Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles.

4.2. Posologie et mode d'administration

La caspofungine doit être initiée par un médecin expérimenté dans la prise en charge des infections fongiques invasives.

Posologie

Adultes

Une dose de charge unique de 70 mg doit être administrée le premier jour de traitement ; le traitement sera poursuivi à la dose de 50 mg par jour à partir du deuxième jour. Pour les patients pesant plus de 80 kg, après la dose de charge initiale de 70 mg, il est recommandé d'administrer la caspofungine à la dose de 70 mg par jour (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction du sexe ou de la race (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique (12 mois à 17 ans)

Chez les patients pédiatriques (de 12 mois à 17 ans), la posologie doit être établie en fonction de la surface corporelle du patient (voir « Instructions pour utilisation en pédiatrie, formule de Mosteller¹ »). Dans toutes les indications, une dose de charge unique de 70 mg/m² (sans dépasser 70 mg par jour) devra être administrée le premier jour, suivie d'une dose quotidienne de 50 mg/m² (sans dépasser 70 mg par jour). Si la dose quotidienne de 50 mg/m² est bien tolérée mais n'apporte pas de réponse

¹ Mosteller RD : Calcul simplifié de la surface corporelle. *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17):1098 (Lettre)

clinique suffisante, la dose quotidienne pourra être augmentée à 70 mg/m² (sans dépasser 70 mg par jour).

La sécurité et l'efficacité de la caspofungine n'ont pas été suffisamment étudiées dans les essais cliniques réalisés chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 12 mois. La prudence est requise lors du traitement des patients de cette tranche d'âge. Des données limitées suggèrent que l'on peut envisager des doses de caspofungine de 25 mg/m² par jour chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois et des doses de 50 mg/m² par jour chez le nourrisson de 3 à 11 mois (voir rubrique 5.2).

Populations particulières

Sujets âgés

Chez les sujets âgés (65 ans ou plus), l'aire sous la courbe (ASC) augmente d'environ 30 %.

Cependant, aucun ajustement posologique systématique n'est nécessaire. L'expérience de traitement est limitée dans cette tranche d'âge (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), il est recommandé, sur la base des données pharmacocinétiques, d'administrer 35 mg par jour de caspofungine. Une dose de charge de 70 mg doit être administrée le premier jour. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh supérieur à 9) ainsi que chez l'enfant quel que soit le degré d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Durée de traitement

La durée du traitement empirique sera fonction de la réponse clinique du patient. Le traitement sera poursuivi jusqu'à 72 heures après la résolution de la neutropénie (nombre absolu de neutrophiles $\geq 500/\text{mm}^3$). En cas d'infection fongique, les patients doivent être traités pendant au moins 14 jours ; le traitement doit être poursuivi pendant au moins 7 jours après la résolution à la fois de la neutropénie et des symptômes cliniques.

La durée du traitement de la candidose invasive sera fonction de la réponse clinique et microbiologique du patient. Lorsque les signes et les symptômes de la candidose invasive se sont améliorés et que les cultures sont devenues négatives, un passage à un traitement antifongique oral peut être envisagé. En général, le traitement antifongique doit être poursuivi pendant au moins 14 jours après la dernière culture positive.

La durée du traitement de l'aspergillose invasive est déterminée pour chaque cas en fonction de la gravité de la pathologie sous-jacente du patient, de l'état de récupération de la dépression immunitaire et de la réponse clinique. En général, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 7 jours après la résolution des symptômes.

Les données de sécurité sur des durées de traitement supérieures à 4 semaines sont limitées. Cependant, les données disponibles suggèrent que la caspofungine reste bien tolérée au cours d'un traitement plus long (jusqu'à 162 jours chez l'adulte et jusqu'à 87 jours chez les patients pédiatriques).

Co-administration avec des inducteurs d'enzymes métaboliques

Des données limitées suggèrent qu'une augmentation de la dose quotidienne de caspofungine à 70 mg après la dose de charge de 70 mg doit être envisagée chez l'adulte lorsque la caspofungine est co-administrée avec certains inducteurs d'enzymes métaboliques (voir rubrique 4.5). Chez les patients pédiatriques (de 12 mois à 17 ans), lorsque la caspofungine est co-administrée avec ces mêmes inducteurs d'enzymes métaboliques (voir rubrique 4.5), une dose quotidienne de 70 mg/m² de caspofungine (sans dépasser 70 mg par jour) devra être envisagée.

Mode d'administration

Après reconstitution et dilution, la solution doit être administrée par perfusion intraveineuse lente d'environ 1 heure. Pour les instructions de reconstitution et de dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

Des flacons de 70 mg et 50 mg sont disponibles.

La caspofungine doit être administrée en une perfusion unique quotidienne.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées lors de l'administration de la caspofungine. Dans ce cas, la caspofungine doit être interrompue et un traitement approprié administré. Des effets indésirables potentiellement induits par l'histamine, incluant rash, œdème du visage, angio-œdème, prurit, sensation de chaleur ou bronchospasme ont été signalés et peuvent nécessiter l'interruption du traitement et/ou l'administration d'un traitement approprié.

Des données limitées suggèrent que les levures non-*Candida* et les moisissures non-*Aspergillus* plus rares ne sont pas sensibles à la caspofungine. L'efficacité de la caspofungine sur ces microorganismes fongiques n'a pas été établie.

L'utilisation concomitante de la caspofungine et de ciclosporine a été évaluée chez des sujets adultes volontaires sains et chez des patients adultes. Certains volontaires sains adultes ayant reçu deux doses de 3 mg/kg de ciclosporine avec la caspofungine ont présenté des élévations transitoires de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) inférieures ou égales à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Ces anomalies se sont normalisées à l'arrêt du traitement. Dans une étude rétrospective évaluant 40 patients traités par la caspofungine (après sa commercialisation) et par la ciclosporine de 1 à 290 jours (médiane 17,5 jours), aucun effet indésirable hépatique grave n'a été constaté. Ces données suggèrent que la caspofungine peut être utilisée chez des patients recevant de la ciclosporine lorsque le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel. Une surveillance étroite des enzymes hépatiques doit être envisagée en cas de co-administration de caspofungine et de ciclosporine.

Chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique légère et modérée, l'ASC est augmentée d'environ 20 % et 75 %, respectivement. Une réduction de la dose quotidienne à 35 mg est recommandée chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique modérée. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique grave ou chez l'enfant quel que soit le degré d'insuffisance hépatique. Dans ce cas une exposition plus élevée qu'en cas d'insuffisance hépatique modérée est attendue : la caspofungine doit être utilisée avec prudence chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Des anomalies des tests de la fonction hépatique ont été observées chez des volontaires sains ainsi que chez des patients adultes et pédiatriques traités par la caspofungine. Des cas de dysfonctionnement hépatique, d'hépatite et d'insuffisance hépatique, cliniquement significatifs, ont été rapportés chez des patients adultes et pédiatriques ayant des affections graves sous-jacentes et ayant reçu plusieurs médicaments de façon concomitante avec la caspofungine ; il n'a pas été établi de relation de causalité avec la caspofungine. Les patients présentant des tests de la fonction hépatique anormaux au cours du traitement par la caspofungine doivent être surveillés pour détecter tout signe d'aggravation de la fonction hépatique et le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par la caspofungine doit être réévalué.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportés depuis la commercialisation de la caspofungine. La prudence doit être de rigueur chez les patients ayant des antécédents de réactions cutanées allergiques (voir rubrique 4.8).

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

Des études *in vitro* ont montré que la caspofungine n'inhibe aucune enzyme du système du cytochrome P450 (CYP). Dans les études cliniques, la caspofungine n'a pas induit le métabolisme d'autres substances via le CYP3A4. La caspofungine n'est pas un substrat de la glycoprotéine P et ne constitue qu'un substrat médiocre des enzymes du cytochrome P450. Cependant, dans les études pharmacologiques et cliniques (voir ci-dessous), il a pu être démontré que la caspofungine interfère avec d'autres médicaments.

Dans deux études cliniques réalisées chez des sujets adultes sains, la ciclosporine A (à la dose unique de 4 mg/kg ou administrée en deux doses de 3 mg/kg séparées par un intervalle de 12 heures) a entraîné une augmentation de l'ASC de la caspofungine d'environ 35 %. Ces augmentations de l'ASC sont probablement dues à une réduction de l'absorption hépatique de la caspofungine. La caspofungine n'a pas augmenté les concentrations plasmatiques de ciclosporine. Des élévations transitoires des transaminases hépatiques (ALAT et ASAT) restant inférieures ou égales à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées lors de l'administration concomitante de caspofungine et de ciclosporine. Ces élévations se sont normalisées à l'arrêt des médicaments. Dans une étude rétrospective évaluant 40 patients traités par la caspofungine (après sa commercialisation) et par la ciclosporine de 1 à 290 jours (médiane 17,5 jours), aucun effet indésirable hépatique grave n'a été constaté (voir rubrique 4.4). Une surveillance étroite des enzymes hépatiques doit être envisagée en cas de co-administration des deux médicaments.

La caspofungine a réduit la concentration minimale du tacrolimus de 26 % chez les volontaires sains adultes. Pour les patients recevant les deux traitements, une surveillance standard des concentrations sanguines du tacrolimus et des ajustements de dose adaptés du tacrolimus sont requis.

Des essais cliniques réalisés chez des volontaires sains adultes montrent que l'itraconazole, l'amphotéricine B, le mycophénolate, le nelfinavir ou le tacrolimus ne modifient pas de façon cliniquement significative la pharmacocinétique de la caspofungine. La caspofungine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de l'amphotéricine B, de l'itraconazole, de la rifampicine ou du mycophénolate mofétil. Bien que les données de sécurité soient limitées, il semble qu'aucune précaution particulière ne soit nécessaire en cas de co-administration de l'amphotéricine B, de l'itraconazole, du nelfinavir ou du mycophénolate mofétil avec la caspofungine.

La rifampicine a provoqué une augmentation de 60 % de l'ASC de la caspofungine ainsi qu'une augmentation de 170 % de la concentration minimale de la caspofungine lors du premier jour d'une co-administration simultanée des deux médicaments chez des volontaires sains adultes. Les concentrations minimales de caspofungine ont diminué graduellement lors de l'administration répétée. Après deux semaines d'administration, la rifampicine a eu un effet limité sur l'ASC de la caspofungine, mais les concentrations minimales étaient de 30 % inférieures à celles des patients adultes ayant reçu la caspofungine seule. Le mécanisme probable de l'interaction pourrait être imputé à une inhibition initiale suivie d'une induction ultérieure du transport de protéines. Il faut s'attendre à des effets similaires avec d'autres médicaments inducteurs des enzymes métaboliques. Des données limitées provenant d'études de pharmacocinétique de population indiquent que l'utilisation concomitante de la caspofungine avec les substances inductrices telles qu'éfavirenz, névirapine, rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, ou carbamazépine, peut entraîner une diminution de l'ASC de la caspofungine. En cas de co-administration avec des inducteurs d'enzymes métaboliques chez l'adulte, une augmentation de la dose quotidienne à 70 mg de caspofungine doit être envisagée, après la dose de charge de 70 mg (voir rubrique 4.2).

Toutes les études d'interactions avec d'autres médicaments chez l'adulte décrites ci-dessus ont été réalisées avec une posologie quotidienne de 50 ou 70 mg de caspofungine. L'interaction de la caspofungine à des doses plus élevées avec d'autres médicaments n'a pas été formellement étudiée.

Chez les patients pédiatriques, les résultats des analyses de régression des données pharmacocinétiques suggèrent que la co-administration de dexaméthasone et de caspofungine peut réduire de façon cliniquement significative les concentrations minimales de caspofungine. Cette constatation peut laisser penser qu'avec les inducteurs des enzymes métaboliques, des réductions similaires à celles observées chez l'adulte seront obtenues chez les patients pédiatriques. Chez des patients pédiatriques (de 12 mois à 17 ans), lorsque la caspofungine est co-administrée avec des inducteurs du métabolisme de la substance active, tels que la rifampicine, l'éfavirenz, la névirapine, la phénytoïne, la dexaméthasone ou la carbamazépine, une dose quotidienne de 70 mg/m² de caspofungine (sans dépasser 70 mg par jour) doit être envisagée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la caspofungine chez la femme enceinte. La caspofungine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse sauf en cas de nécessité manifeste. Les études chez l'animal ont montré une toxicité du développement (voir rubrique 5.3). Dans les études chez l'animal, il a été montré que la caspofungine franchit la barrière placentaire.

Allaitement

On ne sait pas si la caspofungine est excrétée dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré l'excrétion de la caspofungine dans le lait. En conséquence, les femmes traitées par la caspofungine ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Aucun effet de la caspofungine sur la fertilité n'a été mis en évidence au cours des études menées chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de donnée clinique évaluant son impact sur la fertilité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8. Effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et effets indésirables potentiellement induits par l'histamine) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Des cas d'œdème pulmonaire, de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) et des images radiographiques d'infiltrats ont été également signalés chez des patients atteints d'aspergillose invasive.

Adultes

Dans les études cliniques, 1 865 sujets adultes ont reçu des doses uniques ou multiples de caspofungine : 564 patients neutropéniques fébriles (étude sur le traitement empirique), 382 patients ayant une candidose invasive, 228 patients ayant une aspergillose invasive, 297 patients ayant des infections à *Candida* localisées et 394 sujets inclus dans des études de phase I. Dans l'étude sur le traitement empirique, les patients avaient reçu une chimiothérapie pour une affection maligne ou avaient subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (39 transplantations allogéniques). Dans les études incluant des patients ayant des infections documentées à *Candida*, la majorité des patients ayant des infections à *Candida* invasives présentait des pathologies sous-jacentes graves (par exemple : hémopathie ou autre affection maligne, intervention chirurgicale lourde récente, infection par le VIH) nécessitant de nombreux médicaments concomitants. Les patients inclus dans l'étude sur *Aspergillus* non comparative présentaient souvent des pathologies prédisposantes graves (par exemple : greffes de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, hémopathie maligne, tumeurs solides ou transplantations d'organe) nécessitant de nombreux médicaments concomitants.

La phlébite au site d'injection a été un effet indésirable local fréquemment signalé dans toutes les populations de patients. Les autres réactions locales ont été : érythème, douleur/sensibilité, démangeaisons, suppuration et sensation de brûlure.

Chez l'ensemble des adultes traités par la caspofungine (1 780 au total), les anomalies cliniques et biologiques signalées ont été habituellement légères et ont rarement conduit à l'arrêt du traitement.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours des études cliniques et/ou depuis la commercialisation :

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique	diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, diminution du nombre des globules blancs	anémie, thrombocytopénie, coagulopathie, leucopénie, hyperéosinophilie, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du nombre de plaquettes, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation du nombre de globules blancs, neutropénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hypokaliémie	surcharge liquidienne, hypomagnésémie, anorexie, déséquilibre électrolytique, hyperglycémie, hypocalcémie, acidose métabolique	
Affections psychiatriques		anxiété, désorientation, insomnie	
Affections du système nerveux	céphalées	sensations vertigineuses, dysgueusie, paresthésies, somnolence, tremblements, hypoesthésie	
Affections oculaires		ictère oculaire, vision trouble, œdème des paupières, augmentation de la sécrétion lacrymale	
Affections cardiaques		palpitations, tachycardie, arythmie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive	
Affections vasculaires	phlébite	thrombophlébite, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypertension artérielle, hypotension artérielle	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	congestion nasale, douleur pharyngolaryngée, tachypnée, bronchospasme, toux, dyspnée paroxystique nocturne, hypoxie, râles, respiration sifflante	
Affections gastro-intestinales	nausées, diarrhée, vomissements	douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, sécheresse de la bouche, dyspepsie, gêne au niveau de l'estomac, ballonnement abdominal, ascite, constipation, dysphagie, flatulence	
Affections hépatobiliaires	élévation des valeurs hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, bilirubine conjuguée,	cholestase, hépatomégalie, hyperbilirubinémie, ictère, anomalie de la fonction hépatique, hépatotoxicité, trouble de la fonction hépatique, élévation des gamma-glutamyltransférases	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
	bilirubine sanguine)		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash, prurit, érythème, hyperhidrose	érythème polymorphe, éruption maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, urticaire, dermatite allergique, prurit généralisé, rash érythémateux, rash généralisé, rash morbilliforme, lésion cutanée	nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	arthralgie	dorsalgie, douleur aux extrémités, douleur osseuse, faiblesse musculaire, myalgie	
Affections du rein et des voies urinaires		insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	pyrexie, frissons, prurit au point de perfusion	douleurs, douleur au niveau du cathéter, fatigue, sensation de froid, sensation de chaleur, érythème au point de perfusion, induration au point de perfusion, douleur au point de perfusion, gonflement au point de perfusion, phlébite au point d'injection, œdème périphérique, sensibilité, gêne thoracique, douleur thoracique, œdème du visage, sensation de variation de la température du corps, induration, extravasation au point de perfusion, irritation au point de perfusion, phlébite au point de perfusion, rash au point de perfusion, urticaire au point de perfusion, érythème au point d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, gonflement au point d'injection, malaise, œdème	
Investigations	diminution de la kaliémie, diminution de l'albuminémie	élévation de la créatininémie, hématurie microscopique, hypoprotéinémie, protéinurie, allongement du temps de Quick, diminution du temps de Quick, diminution de la natrémie, augmentation de la natrémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hypochlorémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypophosphorémie, hyperphosphorémie, hyperuricémie, allongement du temps de céphaline activé, diminution du taux de bicarbonates dans le sang, hyperchlorémie, hyperkaliémie, hypertension artérielle, baisse de	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		l'uricémie, présence de sang dans les urines, anomalie du bruit respiratoire, diminution du gaz carbonique, élévation des concentrations des médicaments immunosuppresseurs, élévation de l'INR (international normalised ratio), cylindres urinaires, leucocyturie et élévation du pH urinaire.	

La caspofungine a également été évaluée à la dose de 150 mg par jour (pendant une période allant jusqu'à 51 jours) chez 100 patients adultes (voir rubrique 5.1). L'étude a comparé la caspofungine à la dose de 50 mg/jour (après une dose de charge de 70 mg le jour 1) *versus* 150 mg par jour dans le traitement de la candidose invasive. Dans ce groupe de patients, la sécurité de la caspofungine à cette dose plus élevée a été généralement similaire à celle des patients recevant la caspofungine à la dose de 50 mg par jour. La proportion de patients ayant présenté un effet indésirable grave lié au médicament ou un effet indésirable lié au médicament entraînant l'arrêt de la caspofungine a été comparable dans les 2 groupes de traitement.

Population pédiatrique

Les données provenant de 5 études cliniques réalisées chez 171 patients pédiatriques suggèrent que l'incidence globale des effets indésirables (26,3 % ; IC à 95 % -19,9 ; 33,6) n'est pas plus mauvaise que celle des adultes traités par la caspofungine (43,1 % ; IC à 95 % -40,0 ; 46,2). Cependant, les patients pédiatriques ont probablement un profil d'effets indésirables différent de celui des patients adultes. Les effets indésirables cliniques liés au médicament les plus fréquemment rapportés chez les patients pédiatriques traités par la caspofungine ont été la fièvre (11,7 %), le rash (4,7 %) et les céphalées (2,9 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Hyperéosinophilie
Affections du système nerveux		Céphalées
Affections cardiaques		Tachycardie
Affections vasculaires		bouffées vasomotrices, hypotension artérielle
Affections hépatobiliaires		élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre	frissons, douleur au point de perfusion

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Investigations		diminution de la kaliémie, hypomagnésémie, élévation du glucose, diminution du phosphore et augmentation du phosphore

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

Il a été rapporté que des doses allant jusqu'à 400 mg de caspofungine en un jour ont été administrées accidentellement. Ces situations n'ont pas entraîné d'effets indésirables importants cliniquement. La caspofungine n'est pas éliminée par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIMYCOSIQUES POUR USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : J02AX04.

Mécanisme d'action

L'acétate de caspofungine est un lipopeptide semi-synthétique (échinocandine) synthétisé à partir d'un produit de fermentation de *Glarea lozoyensis*. L'acétate de caspofungine inhibe la synthèse du bêta (1,3)-D-glucane, un constituant essentiel de la paroi cellulaire de nombreux champignons filamenteux et levures. Le bêta (1,3)-D-glucane n'est pas présent dans les cellules de mammifères.

L'activité fongicide de la caspofungine a été démontrée sur les levures *Candida*. Des études *in vitro* et *in vivo* démontrent que l'exposition d'*Aspergillus* à la caspofungine entraîne une lyse et la mort des extrémités des filaments mycéliens et des sites où se produisent la croissance et la division des cellules.

Effets pharmacodynamiques

La caspofungine a une activité *in vitro* sur les espèces d'*Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] et *Aspergillus candidus* [N = 3]). La caspofungine possède également une activité *in vitro* sur les espèces de *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] et *Candida tropicalis* [N = 258]), y compris sur les isolats ayant acquis des mutations de transport de résistance multiples et ceux ayant une résistance acquise ou intrinsèque au fluconazole, à l'amphotéricine B et au 5-flucytosine. Un test de sensibilité a été réalisé selon une modification de la méthode M38-A2 (pour *Aspergillus spp*) et de la méthode M27-A3 (pour *Candida spp*) mises au point par le « *Clinical and Laboratory Standards Institute* » (CLSI, connu précédemment sous le nom de « *National Committee for Clinical Laboratory Standards* » [NCCLS]).

Les techniques standardisées pour le test de sensibilité ont été établies par l'EUCAST pour des levures. Les valeurs critiques de sensibilité de l'EUCAST n'ont pas encore été établies pour la caspofungine en raison de la variation significative entre laboratoires des intervalles de CMI pour la caspofungine. En guise de valeurs critiques de sensibilité, des isolats de *Candida* sensibles à l'anidulafungine ainsi qu'à la micafungine doivent être considérés comme sensibles à la caspofungine. De même, des isolats intermédiaires de *C. parapsilosis* pour l'anidulafungine et la micafungine peuvent être considérés comme intermédiaires pour la caspofungine.

Mécanisme de résistance

Des isolats de *Candida* avec une sensibilité réduite à la caspofungine ont été identifiés chez un petit nombre de patients au cours du traitement [des CMI pour la caspofungine > 2 mg/L (augmentations des CMI de 4 à 30 fois) ont été rapportées en utilisant les techniques standardisées de détermination des CMI approuvées par le CLSI]. Le mécanisme de résistance identifié correspond à des mutations des gènes FKS1 et/ou FKS2 (pour *C. glabrata*). Ces cas ont été associés à des résultats cliniques médiocres.

Le développement de résistance *in vitro* à la caspofungine par les espèces d'*Aspergillus* a été identifié. Au cours de l'expérience clinique limitée, une résistance à la caspofungine chez des patients avec une aspergillose invasive a été observée. Le mécanisme de résistance n'a pas été établi. L'incidence de la résistance à la caspofungine par divers isolats cliniques d'*Aspergillus* est rare.

La résistance à la caspofungine de *Candida* a été observée mais l'incidence peut varier selon l'espèce ou la région.

Efficacité et sécurité clinique

Candidose invasive chez l'adulte : Deux cent trente-neuf patients ont été inclus dans une première étude afin de comparer la caspofungine et l'amphotéricine B dans le traitement de la candidose invasive. Vingt-quatre patients avaient une neutropénie. Les diagnostics les plus fréquents ont été des infections systémiques (candidémie) (77 %, n = 186) ainsi qu'une péritonite à *Candida* (8 %, n = 19) ; les patients atteints d'endocardite, d'ostéomyélite ou de méningite à *Candida* ont été exclus de l'étude. La caspofungine a été administrée à raison de 50 mg une fois par jour après une dose de charge de 70 mg, tandis que la posologie d'amphotéricine B était de 0,6 à 0,7 mg/kg/jour pour les patients non neutropéniques ou de 0,7 à 1,0 mg/kg/jour pour les patients neutropéniques. La durée moyenne de traitement intraveineux était de 11,9 jours avec une fourchette de 1 à 28 jours. Une réponse favorable nécessitait à la fois la résolution des symptômes et la clairance microbiologique de l'infection à *Candida*. L'analyse primaire (analyse ITTM) d'efficacité de la réponse à la fin du traitement IV de l'étude a porté sur deux cent vingt-quatre patients ; les taux de réponse favorable en ce qui concerne le traitement de la candidose invasive ont été comparables pour la caspofungine (73 % [80/109]) et l'amphotéricine B (62 % [71/115]) [différence 12,7 % (IC à 95,6 % -0,7 ; 26,0)]. Chez les patients ayant une candidémie, les taux de réponse favorable à la fin du traitement IV de l'étude ont été comparables dans le groupe caspofungine (72 % [66/92]) et dans le groupe amphotéricine B (63 % [59/94]) dans l'analyse primaire d'efficacité (analyse ITTM) [différence 10,0 % (IC à 95,0 % -4,5 ; 24,5)]. Les données chez les patients avec des localisations infectieuses autres que sanguines ont été plus limitées. Les taux de réponse favorable chez les patients neutropéniques ont été de 7/14 (50 %) dans le groupe caspofungine et de 4/10 (40 %) dans le groupe amphotéricine B. Ces données limitées sont étayées par les résultats de l'étude sur le traitement empirique.

Dans une seconde étude, des patients ayant une candidose invasive ont reçu des doses quotidiennes de 50 mg/jour de caspofungine (après une dose de charge de 70 mg le jour 1) ou de 150 mg/jour de caspofungine (voir rubrique 4.8). Dans cette étude, la dose de caspofungine était administrée en 2 heures (au lieu de l'administration habituelle en 1 heure). Les patients pour lesquels une endocardite à *Candida*, une méningite ou une ostéomyélite était suspectée ont été exclus de l'étude. Comme il s'agissait d'une étude de traitement de première intention, les patients réfractaires à de précédents traitements antifongiques ont été également exclus. Le nombre de patients neutropéniques inclus dans cette étude était aussi limité (8,0 %). L'efficacité était un critère secondaire de cette étude. Les patients satisfaisant les critères d'inclusion et recevant une ou plusieurs doses de caspofungine ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. Les taux de réponse globale favorable à la fin du traitement par la caspofungine ont été similaires dans les 2 groupes de traitement : 72 % (73/102) et 78 % (74/95), respectivement pour les groupes de patients traités par 50 mg de caspofungine et 150 mg de caspofungine (différence 6,3 % [IC à 95 % : -5,9 ; 18,4]).

Aspergillose invasive chez l'adulte : Soixante-neuf patients adultes (âgés de 18 à 80 ans) ayant une aspergillose invasive ont été inclus dans une étude ouverte, non comparative, afin d'évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la caspofungine. Les patients inclus devaient être soit réfractaires (progression de la maladie ou absence d'amélioration avec d'autres traitements antifongiques administrés pendant au moins 7 jours) (84 % des patients inclus) soit intolérants (16 % des patients inclus) à d'autres traitements antifongiques standards. La plupart des patients avait une maladie sous-jacente (hémopathie maligne [N = 24], allogreffe de moelle osseuse ou greffe de cellules souches [N = 18], transplantation d'organe [N = 8], tumeur solide [N = 3] ou autres conditions cliniques [N = 10]). Des définitions rigoureuses, élaborées d'après les critères du « *Mycoses Study Group* » ont été utilisées

pour le diagnostic d'aspergillose invasive et pour la réponse au traitement (une réponse favorable nécessitait une amélioration cliniquement significative des radiographies, ainsi que des signes et des symptômes). La durée moyenne de traitement était de 33,7 jours, avec une fourchette de 1 à 162 jours. Un comité d'experts indépendant a déterminé que 41 % (26/63) des patients ayant reçu au moins une dose de caspofungine ont eu une réponse favorable. Parmi les patients traités plus de 7 jours par la caspofungine, 50 % (26/52) ont eu une réponse favorable. Les taux de réponse favorable pour les patients qui étaient soit réfractaires soit intolérants à des traitements antérieurs ont été de 36 % (19/53) et 70 % (7/10), respectivement. Bien que les doses de traitements antifongiques antérieurs de 5 patients inclus comme étant réfractaires fussent plus basses que celles qui sont généralement administrées pour le traitement de l'aspergillose invasive, les taux de réponse favorable pour ces patients durant le traitement avec la caspofungine furent similaires à ceux observés chez les autres patients réfractaires (2/5 versus 17/48 respectivement). Les taux de réponse parmi les patients ayant une maladie pulmonaire et extrapulmonaire ont été de 47 % (21/45) et 28 % (5/18), respectivement. Parmi les patients ayant une atteinte extrapulmonaire, 2 des 8 patients qui avaient également une affection certaine, probable ou possible du SNC ont présenté une réponse favorable.

Traitement empirique des patients adultes neutropéniques fébriles : au total, 1 111 patients avec fièvre persistante et neutropénie ont été inclus dans une étude clinique et traités soit par 50 mg de caspofungine une fois par jour après une dose de charge de 70 mg, soit par de l'amphotéricine B liposomale à 3,0 mg/kg/jour. Les patients éligibles avaient reçu une chimiothérapie pour affection maligne ou avaient eu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et avaient une neutropénie (< 500 cellules/mm³ depuis 96 heures) et une fièvre (> 38,0 °C) ne répondant pas à une antibiothérapie par voie parentérale depuis au moins 96 heures. Les patients devaient être traités jusqu'à 72 heures après la résolution de la neutropénie, pendant une durée maximale de 28 jours. Toutefois, les patients avec une infection fongique documentée pouvaient être traités plus longtemps. Si le médicament était bien toléré mais que la fièvre du patient persistait et que l'état clinique se détériorait après 5 jours de traitement, la dose du médicament de l'étude pouvait être augmentée à 70 mg/jour de caspofungine (13,3 % des patients traités) ou à 5,0 mg/kg/jour d'amphotéricine B liposomale (14,3 % des patients traités). Il y a eu 1 095 patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité mesurée en réponse globale favorable et réalisée en Intention de Traiter Modifiée (analyse ITTM) ; la caspofungine (33,9 %) a été aussi efficace que l'amphotéricine B liposomale (33,7 %) [différence 0,2 % (IC à 95,2 % - 5,6 ; 6,0)]. Une réponse globale favorable devait satisfaire chacun des 5 critères : (1) succès thérapeutique quelle que soit l'infection fongique initiale (caspofungine 51,9 % [14/27], amphotéricine B liposomale 25,9 % [7/27]), (2) absence de survenue d'infection fongique au cours de l'administration du médicament de l'étude ou dans les 7 jours après la fin du traitement (caspofungine 94,8 % [527/556], amphotéricine B liposomale 95,5 % [515/539]), (3) survie à 7 jours après la fin du traitement de l'étude (caspofungine 92,6 % [515/556], amphotéricine B liposomale 89,2 % [481/539]), (4) absence de sortie d'étude due à une toxicité liée au médicament de l'étude ou à un manque d'efficacité (caspofungine 89,7 % [499/556], amphotéricine B liposomale 85,5 % [461/539]) et (5) disparition de la fièvre au cours de la période de neutropénie (caspofungine 41,2 % [229/556], amphotéricine B liposomale 41,4 % [223/539]). Les taux de réponse à la caspofungine et à l'amphotéricine B liposomale pour des infections initiales causées par les *Aspergillus spp* ont été respectivement de 41,7 % (5/12) et 8,3 % (1/12) et par les *Candida spp* de 66,7 % (8/12) et 41,7 % (5/12). Des infections par des champignons et des levures plus rares, *Trichosporon sp.*(1), *Fusarium sp.*(1), *Mucor sp.* (1) et *Rhizopus sp* (1) sont survenues chez des patients du groupe caspofungine.

Dans une étude en double aveugle randomisée (2 :1) contrôlée - comparateur, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la caspofungine (2mg/kg/jour par perfusion intraveineuse pendant 2 heures) versus l'amphotéricine B désoxycholate (1 mg/kg/jour) ont été évaluées chez des nouveau-nés et des nourrissons âgés de moins de 3 mois atteints de candidose invasive (confirmée par culture). En raison d'un faible recrutement, l'étude s'est terminée précocement et seulement 51 patients ont été randomisés. Deux semaines après le traitement, la proportion de patients avec une survie sans infection fongique dans le groupe de traitement par caspofungine (71.0%) était similaire à celle observée dans le groupe de traitement par amphotéricine B désoxycholate (68.8%). Sur la base de cette étude, aucune recommandation posologique ne peut être faite chez les nouveau-nés et les nourrissons.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la caspofungine ont été évaluées chez des patients pédiatriques de 3 mois à 17 ans dans deux essais cliniques prospectifs, multicentriques. Le schéma de l'étude, les critères de diagnostic et les critères d'évaluation de l'efficacité ont été identiques à ceux des études correspondantes réalisées chez l'adulte (voir rubrique 5.1).

La première étude, réalisée chez 82 patients âgés de 2 à 17 ans, était une étude randomisée, en double-aveugle comparant la caspofungine (50 mg/m² par voie intraveineuse, une fois par jour, après une dose de charge de 70 mg/m² le jour 1 [sans dépasser 70 mg par jour]) à l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg par jour par voie intraveineuse) dans le traitement empirique des enfants présentant une fièvre persistante et une neutropénie, selon un rapport 2:1 (56 patients dans le groupe caspofungine, 26 patients dans le groupe amphotéricine B liposomale). Les taux de réponse favorable globale dans les résultats de l'analyse ITTM, ajustée par tranche de risque, étaient les suivants : 46,6 % (26/56) pour la caspofungine et 32,2 % (8/25) pour l'amphotéricine B liposomale.

La seconde étude était une étude prospective, ouverte, non comparative, évaluant la sécurité et l'efficacité de la caspofungine chez des patients pédiatriques (de 6 mois à 17 ans) atteints de candidose invasive, de candidose œsophagienne et d'aspergillose invasive (en traitement de sauvetage). Quarante-neuf patients ont été inclus et ont reçu de la caspofungine à la dose de 50 mg/m² par voie intraveineuse, une fois par jour, après une dose de charge de 70 mg/m² le jour 1 (sans dépasser 70 mg par jour) ; 48 d'entre eux ont été inclus dans l'analyse ITTM. Parmi eux, 37 avaient une candidose invasive, 10 avaient une aspergillose invasive et 1 patient avait une candidose œsophagienne. Dans l'analyse ITTM, le taux de réponse favorable, par indication, à la fin du traitement par la caspofungine, était le suivant : 81 % (30/37) dans la candidose invasive, 50 % (5/10) dans l'aspergillose invasive et 100 % (1/1) dans la candidose œsophagienne.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La caspofungine est fortement liée à l'albumine. La fraction non liée de caspofungine dans le plasma varie de 3,5 % chez des volontaires sains à 7,6 % chez des patients ayant une candidose invasive. La distribution dans l'organisme joue un rôle prédominant dans la pharmacocinétique plasmatique de la caspofungine et est l'étape contrôlant à la fois les phases alpha- et bêta de distribution. La distribution dans les tissus a atteint un pic à 1,5-2 jours après l'administration lorsque 92 % de la dose a été distribuée dans les tissus. Il est probable qu'une petite fraction de la caspofungine fixée dans les tissus retourne ultérieurement dans le plasma sous forme de composant apparenté. Par conséquent, l'élimination se produit en l'absence d'équilibre de distribution et une estimation correcte du volume de distribution de la caspofungine est impossible à obtenir.

Biotransformation

La caspofungine subit une dégradation spontanée en un composé cyclique ouvert. Elle est métabolisée ensuite par hydrolyse peptidique et N-acétylation. Deux composés intermédiaires, formés pendant la dégradation de la caspofungine en ce composé cyclique ouvert, forment des liaisons covalentes qui se fixent faiblement de façon irréversible aux protéines plasmatiques.

Les études *in vitro* montrent que la caspofungine n'est pas un inhibiteur des enzymes 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 du cytochrome P450. Dans les études cliniques, la caspofungine n'a pas induit ou inhibé le métabolisme du CYP3A4 vis-à-vis d'autres médicaments. La caspofungine n'est pas un substrat pour la glycoprotéine P et ne constitue qu'un substrat médiocre pour les enzymes du cytochrome P450.

Élimination

L'élimination de la caspofungine du plasma est lente, la clairance oscillant de 10-12 mL/min. Après perfusion intraveineuse unique d'une durée d'une heure, la concentration plasmatique de caspofungine diminue en plusieurs phases. Une brève phase alpha intervient immédiatement après la perfusion, suivie par une phase bêta dont la demi-vie varie de 9 à 11 heures. Une phase gamma supplémentaire survient également et sa demi-vie est de 45 heures. C'est le phénomène de distribution, plus que le phénomène d'excrétion ou de biotransformation, qui est le mécanisme essentiel influençant la clairance plasmatique.

Approximativement 75 % d'une dose marquée par un isotope radioactif a été retrouvée pendant 27 jours après l'administration : 41 % dans les urines et 34 % dans les fèces. L'excrétion et la biotransformation de la caspofungine sont faibles durant les 30 premières heures qui suivent l'administration. L'excrétion est lente et la demi-vie terminale de la radioactivité a été de 12 à 15 jours. Une faible quantité de caspofungine est excrétée sous forme inchangée dans les urines (environ 1,4 % de la dose).

La caspofungine présente une pharmacocinétique modérément non-linéaire mais une accumulation accrue lorsque la dose croît et une dose-dépendance temporelle pour atteindre un état d'équilibre lors de l'administration de doses multiples.

Populations particulières

Une augmentation de l'exposition à la caspofungine a été observée chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique légère, chez les sujets de sexe féminin et chez les sujets âgés. Généralement, l'augmentation a été modeste et insuffisante pour nécessiter un ajustement de la dose. Chez les adultes souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou ayant un poids plus important, un ajustement de la dose peut être nécessaire (voir ci-dessous).

Poids

Chez des patients adultes atteints de candidose, on a observé que le poids a une influence sur les données pharmacocinétiques de la caspofungine. Les concentrations plasmatiques diminuent lorsque le poids augmente. Il est prévisible que l'exposition moyenne chez un patient adulte pesant 80 kg soit environ 23 % inférieure à celle d'un patient adulte pesant 60 kg (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Chez des patients adultes ayant une insuffisance hépatique légère et modérée, les ASC ont été augmentées de 20 et 75 %, respectivement. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique sévère ainsi que chez l'enfant quel que soit le degré d'insuffisance hépatique. Dans une étude à doses multiples, une réduction de la dose quotidienne à 35 mg chez l'adulte présentant une insuffisance hépatique modérée a permis d'obtenir une ASC similaire à celle observée chez des adultes dont la fonction hépatique est normale et qui reçoivent le traitement standard (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Dans une étude clinique menée chez des volontaires adultes atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50 à 80 mL/min), la pharmacocinétique de la caspofungine à doses uniques de 70 mg a été similaire à celle des témoins. En insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 31 à 49 mL/min), sévère (clairance de la créatinine 5 à 30 mL/min), ou terminale (clairance de la créatinine < 10 mL/min et sous dialyse), les concentrations plasmatiques de caspofungine après dose unique se sont trouvées augmentées de façon modérée (fourchette : 30 à 49 % pour l'ASC). Cependant, pour les patients adultes atteints de candidose invasive, de candidose œsophagienne ou d'aspergillose invasive recevant des doses quotidiennes multiples de 50 mg de caspofungine, une insuffisance rénale légère à sévère n'a pas entraîné d'effet significatif sur les concentrations de caspofungine. Aucun ajustement de dose n'est donc nécessaire pour les patients ayant une insuffisance rénale. La caspofungine n'est pas éliminée par dialyse, et par conséquent une dose supplémentaire n'est pas nécessaire à la suite d'une hémodialyse.

Sexe

Les concentrations plasmatiques de caspofungine ont été en moyenne de 17 à 38 % plus élevées chez la femme que chez l'homme.

Sujets âgés

Une augmentation modeste de l'ASC (28 %) et de la C_{24h} (32 %) a été observée chez les sujets masculins âgés comparés à des sujets masculins jeunes. Chez les patients traités de façon empirique ou présentant une candidose invasive, un même effet modeste de l'âge a été constaté chez les patients plus âgés par rapport aux plus jeunes.

Race

Les données pharmacocinétiques des patients indiquent que l'on n'a observé aucune différence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de la caspofungine chez les patients de types caucasien, subsaharien, hispanique et métis.

Population pédiatrique

Chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans) traités par 50 mg/m² par jour de caspofungine (avec un maximum de 70 mg par jour), l'ASC_{0-24h} des concentrations plasmatiques de caspofungine a été généralement comparable à celle des adultes traités par 50 mg par jour de caspofungine. Tous les adolescents ont reçu des doses supérieures à 50 mg par jour et 6 des 8 adolescents ont, en fait, reçu

la dose maximale de 70 mg/jour. Les concentrations plasmatiques de caspofungine chez ces adolescents étaient plus faibles que celles des adultes traités par 70 mg par jour, dose la plus souvent administrée aux adolescents.

Chez les enfants (âgés de 2 à 11 ans) traités par 50 mg/m² par jour de caspofungine (avec un maximum de 70 mg par jour), l'ASC_{0-24h} des concentrations plasmatiques de caspofungine après des doses multiples a été comparable à celle des adultes traités par 50 mg par jour de caspofungine.

Chez les jeunes enfants (âgés de 12 à 23 mois) traités par 50 mg/m² par jour de caspofungine (avec un maximum de 70 mg par jour), l'ASC_{0-24h} des concentrations plasmatiques de caspofungine après des doses multiples a été comparable à celle des adultes traités par 50 mg par jour de caspofungine et à celle des enfants plus âgés (2 à 11 ans) recevant la dose de 50 mg/m² par jour.

Les données pharmacocinétiques, d'efficacité et de sécurité disponibles restent globalement limitées chez les patients de 3 à 10 mois. Chez un enfant de 10 mois recevant la dose de 50 mg/m² par jour, les données pharmacocinétiques indiquaient une ASC_{0-24h} située dans les mêmes limites que celle des enfants plus âgés et des adultes recevant respectivement la dose de 50 mg/m² et la dose de 50 mg alors que chez un enfant de 6 mois recevant la dose de 50 mg/m², l'ASC était légèrement plus élevée.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons (moins de 3 mois) traités par 25 mg/m² par jour de caspofungine (correspondant à une dose quotidienne moyenne de 2,1 mg/kg), les concentrations plasmatiques de caspofungine au pic (C_{1h}) et au creux de l'effet (C_{24h}) après administration de doses multiples ont été comparables à celles des adultes traités par 50 mg/jour de caspofungine. Chez le nouveau-né et le nourrisson, le jour 1, la C_{1h} a été comparable et la C_{24h} a été légèrement supérieure (36 %) à celles des adultes. Cependant, une variabilité a été observée à la fois pour la C_{1h} (moyenne géométrique le jour 4 : 11,73 µg/mL, intervalle : 2,63 à 22,05 µg/mL) et la C_{24h} (moyenne géométrique le jour 4 : 3,55 µg/mL, intervalle : 0,13 à 7,17 µg/mL). Les mesures de l'ASC_{0-24h} n'ont pas été effectuées dans cette étude en raison du faible échantillonnage plasmatique. Il est à noter que l'efficacité et la sécurité de la caspofungine n'ont pas été étudiées de façon suffisante dans les essais cliniques prospectifs réalisés chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à doses répétées menées chez les rats et les singes et utilisant des doses intraveineuses s'élevant jusqu'à 7-8 mg/kg ont montré des réactions au site d'injection chez les deux espèces, des signes de libération d'histamine chez les rats, et des preuves d'effets indésirables concernant le foie chez les singes. Des études de toxicité sur le développement chez le rat ont montré que la caspofungine provoque une diminution de poids du fœtus et une incidence accrue d'ossification incomplète des vertèbres, du sternum et des os du crâne à la dose de 5 mg/kg. Celle-ci était aussi associée à des effets indésirables chez les rates gestantes, notamment une libération d'histamine. Une formation des côtes cervicales a été également notée à une fréquence accrue. Dans une série de tests *in vitro*, le potentiel génotoxique de la caspofungine s'est avéré négatif. Il en a été de même pour le test chromosomique *in vivo* sur moelle osseuse de souris. Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène. Aucun effet de la caspofungine sur la fécondité n'a été mis en évidence au cours des études menées chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 5 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Saccharose, mannitol, acide acétique glacial, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2. Incompatibilités

Ne pas mélanger avec des solutions contenant du glucose, car CASPOFUNGINE OHRE PHARMA n'est pas stable dans les solutions contenant du glucose. En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution à diluer pour perfusion reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C ou moins et à 5±3 °C quand elle est reconstituée avec de l'eau pour préparation injectable.

CASPOFUNGINE OHRE PHARMA ne contient pas de conservateur. D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture/de reconstitution/de dilution exclue le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il ne l'est pas immédiatement, les temps de stockage et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

La stabilité physico-chimique de la solution diluée avec une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/mL (0,9 %), 4,5 mg/mL (0,45 %), ou 2,25 mg/mL (0,225 %), ou avec une solution de Ringer-lactate, a été démontrée pendant 48 heures entre 2 et 8 °C et à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il ne l'est pas immédiatement, les temps de stockage et les conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devront pas dépasser 24 heures entre 2 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

Flacons non ouverts : conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de Type I de 10 mL avec un bouchon gris en caoutchouc bromobutyle avec une bande aluminium et un capuchon amovible en PP orange.

Boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Reconstitution de CASPOFUNGINE OHRE PHARMA

NE PAS UTILISER COMME SOLVANT DES SOLUTIONS CONTENANT DU GLUCOSE car CASPOFUNGINE OHRE PHARMA n'est pas stable dans les solutions contenant du glucose. NE PAS MÉLANGER CASPOFUNGINE OHRE PHARMA À D'AUTRES MÉDICAMENTS NI PERFUSER AVEC AUCUN AUTRE MÉDICAMENT, car aucune donnée n'est disponible sur la compatibilité de CASPOFUNGINE OHRE PHARMA avec d'autres substances, additifs ou médicaments administrés par voie intraveineuse. Examiner visuellement la solution pour perfusion à la recherche de particules ou d'une coloration anormale.

Toute solution résiduelle antimycosique ainsi que tout matériel ayant été utilisé dans le cadre de l'administration du traitement doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

CASPOFUNGINE OHRE PHARMA 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

INSTRUCTIONS POUR UTILISATION CHEZ L'ADULTE

Étape 1 Reconstitution des flacons standards

Pour reconstituer la poudre, laisser le flacon revenir à température ambiante et ajouter de façon aseptique 10,5 mL d'eau pour préparation injectable. Les concentrations dans les flacons reconstitués seront de : 7,2 mg/mL.

La poudre lyophilisée blanche à blanchâtre va se dissoudre complètement. Mélanger doucement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Les solutions reconstituées seront examinées visuellement afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale. Cette solution reconstituée peut être conservée pendant 24 heures à 25 °C ou moins ou à 5±3 °C.

Étape 2 Ajout de CASPOFUNGINE OHRE PHARMA reconstitué à la solution pour perfusion

Les solvants pour obtenir la solution finale pour perfusion sont : une solution de chlorure de sodium pour injection ou une solution de Ringer-lactate. La solution pour perfusion est préparée en ajoutant de façon aseptique la quantité appropriée de solution reconstituée (comme indiqué dans le tableau ci-dessous) dans une poche ou un flacon de 250 mL pour perfusion. Le volume de la perfusion peut être réduit à 100 mL, en cas de nécessité médicale, pour les doses quotidiennes de 50 mg ou de 35 mg. Cette

solution pour perfusion doit être utilisée dans les 48 heures si elle est conservée entre 2 et 8 °C ou à 25 °C.

Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou a précipité.

PREPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSION CHEZ L'ADULTE

DOSE*	VOLUME de CASPOFUNGINE OHRE PHARMA reconstitué à transférer dans la poche ou le flacon pour perfusion intraveineuse	Préparation standard (CASPOFUNGINE OHRE PHARMA reconstitué ajouté à un volume de 250 mL) concentration finale	Perfusion de volume réduit (CASPOFUNGINE OHRE PHARMA reconstitué ajouté à un volume de 100 mL) concentration finale
70 mg	10 mL	0,28 mg/mL	Non recommandé
70 mg (à partir de deux flacons à 50 mg)**	14 mL	0,28 mg/mL	Non recommandé
35 mg en cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir d'un flacon à 70 mg)	5 mL	0,14 mg/mL	0,34 mg/mL

*Un volume de 10,5 mL sera utilisé pour la reconstitution de tous les flacons.

**Si on ne dispose pas d'un flacon à 70 mg, la dose de 70 mg peut être préparée à partir de deux flacons à 50 mg.

INSTRUCTIONS POUR UTILISATION EN PÉDIATRIE

Calcul de la surface corporelle (SC) pour les posologies pédiatriques

Avant préparation de la perfusion, calculer la surface corporelle (SC) du patient en utilisant la formule suivante (Formule de Mosteller) :

$$SC(m^2) = \sqrt{\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}}{3600}}$$

Préparation de la perfusion de 70 mg/m² chez les patients pédiatriques de plus de 3 mois (en utilisant un flacon de 70 mg)

- Déterminer la dose de charge à utiliser chez les patients pédiatriques en utilisant la surface corporelle (SC) du patient (d'après le calcul ci-dessus) et l'équation suivante :
Dose de charge = SC (m²) x 70 mg/m²
La dose de charge maximale le jour 1 ne devra pas dépasser 70 mg quelle que soit la dose calculée pour le patient.
- Laisser le flacon de CASPOFUNGINE OHRE PHARMA réfrigéré revenir à température ambiante.
- Ajouter de façon aseptique 10,5 mL d'eau pour préparation injectable^a. Cette solution reconstituée peut être conservée pendant 24 heures à 25 °C ou moins ou à 5±3 °C^b. La concentration finale de caspofungine obtenue dans le flacon sera de 7,2 mg/mL.
- Retirer du flacon un volume de médicament équivalent à la dose de charge calculée (étape 1). Transférer de façon aseptique ce volume (mL)^c de solution reconstituée de CASPOFUNGINE OHRE PHARMA dans une poche (ou un flacon) pour perfusion contenant 250 mL de solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou de solution de Ringer-lactate. Le volume (mL)^c de solution reconstituée de CASPOFUNGINE OHRE PHARMA peut, de façon alternative, être ajouté à un volume réduit de solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou de solution de Ringer-lactate, sans dépasser la concentration finale de 0,5 mg/mL. Cette solution pour perfusion doit être utilisée dans les 48 heures si elle est conservée entre 2 et 8 °C ou à 25 °C.

Préparation de la perfusion de 50 mg/m² chez les patients pédiatriques de plus de 3 mois (en utilisant un flacon de 70 mg)

1. Déterminer la dose quotidienne d'entretien à utiliser chez les patients pédiatriques en utilisant la surface corporelle (SC) du patient (d'après le calcul ci-dessus) et l'équation suivante :
Dose quotidienne d'entretien = SC (m²) x 50 mg/m²
La dose quotidienne d'entretien ne devra pas dépasser 70 mg quelle que soit la dose calculée pour le patient.
2. Laisser le flacon de CASPOFUNGINE OHRE PHARMA réfrigéré revenir à température ambiante.
3. Ajouter de façon aseptique 10,5 mL d'eau pour préparation injectable^a. Cette solution reconstituée peut être conservée pendant 24 heures à 25 °C ou moins ou à 5±3 °C^b. La concentration finale de caspofungine obtenue dans le flacon sera de 7,2 mg/mL.
4. Retirer du flacon un volume de médicament équivalent à la dose quotidienne d'entretien calculée (étape 1). Transférer de façon aseptique ce volume (mL)^c de solution reconstituée de CASPOFUNGINE OHRE PHARMA dans une poche (ou un flacon) pour perfusion contenant 250 mL de solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou de solution de Ringer-lactate. Le volume (mL)^c de solution reconstituée de CASPOFUNGINE OHRE PHARMA peut, de façon alternative, être ajouté à un volume réduit de solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou de solution de Ringer-lactate, sans dépasser la concentration finale de 0,5 mg/mL. Cette solution pour perfusion doit être utilisée dans les 48 heures si elle est conservée entre 2 et 8 °C ou à 25 °C.

Remarques particulières pour la préparation :

^a. La poudre blanche à blanchâtre va se dissoudre complètement. Mélanger doucement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.

^b. La solution reconstituée sera examinée visuellement afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale durant la reconstitution et avant la perfusion. Cette solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou a précipité.

^c. La formulation de CASPOFUNGINE OHRE PHARMA est prévue pour apporter la dose complète indiquée (70 mg) lorsque 10 mL sont prélevés dans le flacon.

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 300 844 3 4 : Flacon (verre) de 70 mg. Boîte de 1.

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

16/03/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/09/2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.