

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMycamine[®]

micafungine sodique pour injection

50 mg et 100 mg de micafungine sodique par fiole

Antifongique

Astellas Pharma Canada, Inc.
Markham (Ontario)
L3R 0B8

Date de révision :
24 mars 2014

Numéro de contrôle : 163602

12K074-MYC-CA

MD Marque déposée

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE	17
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	21
INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	34
MICROBIOLOGIE.....	34
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	39

PrMycamine®

Micafungine sodique pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Perfusion intraveineuse	Poudre lyophilisée pour injection/ 50 mg et 100 mg par fiole	Lactose, acide citrique et/ou hydroxyde de sodium <i>Il s'agit d'une liste complète de tous les ingrédients non médicinaux.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mycamine est indiqué pour les adultes et les enfants de 4 mois et plus pour:

- le traitement des patients qui souffrent de candidémie, de candidose disséminée aiguë, de péritonite causée par *Candida* et d'abcès infectieux. Mycamine n'a pas été suffisamment évalué auprès de patients atteints d'endocardite, d'ostéomyélite ou de méningite causées par une infection à *Candida*.
- le traitement des patients atteints de candidose œsophagienne.
- la prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients qui subissent une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Gériatrie (≥ 65 ans): Aucune différence globale n'a été observée sur les plans de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes lors des études cliniques.

Pédiatrie (4 mois - 16 ans): L'innocuité et l'efficacité de Mycamine chez les patients pédiatriques entre 4 mois et 16 ans ont été appuyées par des études adéquates et bien contrôlées portant sur des adultes et des patients pédiatriques ainsi que par les données pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques.

L'innocuité et l'efficacité de Mycamine n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 4 mois.

REMARQUE : L'efficacité de Mycamine contre les infections causées par d'autres champignons que *Candida* n'a pas été établie.

CONTRE-INDICATIONS

Mycamine est contre-indiqué chez les patients qui manifestent une hypersensibilité à la micafungine, aux échinocandines ou à l'un des ingrédients de ce médicament. (Pour une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Des cas isolés de réactions d'hypersensibilité graves (réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, y compris le choc anaphylactique), de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été signalés chez des patients traités par Mycamine. Si de telles réactions se produisent, il faut cesser la perfusion de Mycamine et administrer le traitement qui s'impose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Cancérogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

Des carcinomes et adénomes hépatiques ont été observés lors d'une étude de toxicologie de six mois avec période de récupération de 18 mois portant sur l'administration par voie intraveineuse de micafungine sodique à des rats et dont l'objectif était l'évaluation de la réversibilité des lésions hépatocellulaires. Mycamine ne doit pas être utilisé en doses excessives et pendant des périodes prolongées puisque le risque potentiel de la formation d'une tumeur du foie ne peut être totalement exclu.

Les rats qui ont reçu la micafungine sodique pendant trois mois à raison de 32 mg/kg/jour (soit 8 fois la plus forte dose recommandée chez l'humain [150 mg/jour] selon les comparaisons en fonction de l'ASC), ont présenté des plaques/zones colorées, des hépatocytes multinucléés et des foyers hépatocellulaires altérés, lesquels ont été notés après des périodes de récupération de un ou trois mois, et des adénomes ont été observés après une période de récupération de 20 mois. Des rats soumis à la même dose de micafungine sodique pendant six mois ont présenté des adénomes après une période de récupération de 12 mois; à la suite d'une période de récupération de 18 mois, on a relevé une incidence accrue d'adénomes et, en plus, on a décelé des carcinomes. Une dose plus faible de micafungine sodique (équivalant à 5 fois l'ASC chez l'humain) administrée dans le cadre de l'étude de six mois chez le rat a donné lieu à une moindre incidence d'adénomes et de carcinomes après une période de récupération de 18 mois. La durée d'administration de la micafungine dans ces études chez le rat (3 ou 6 mois) est supérieure à la durée habituelle d'administration de Mycamine chez l'humain, qui est normalement inférieure à un mois dans le cas du traitement de la candidose œsophagienne, mais qui peut dépasser un mois dans le cas de la prophylaxie d'infections à *Candida*.

Bien que l'augmentation des carcinomes observée dans l'étude de six mois chez le rat n'ait pas atteint le seuil de signification statistique, la persistance de foyers hépatocellulaires altérés subséquemment à l'administration de micafungine et la présence d'adénomes et de carcinomes au cours des périodes de récupération dénotent un lien de causalité entre la micafungine sodique et la présence de foyers hépatocellulaires altérés et de néoplasmes hépatiques. Aucune étude de la cancérogénèse de Mycamine chez des animaux observés durant toute leur vie n'a été menée, et l'on ignore si les néoplasmes hépatiques relevés chez les rats traités se produisent dans d'autres espèces ou s'il existe une dose-seuil pour cet effet (voir **TOXICOLOGIE**).

Foie

Des anomalies aux tests de fonction hépatique de laboratoire ont été observées chez des volontaires en bonne santé et chez des patients traités par Mycamine. Chez certains patients atteints de maladie sous-jacente grave qui ont reçu Mycamine avec plusieurs autres médicaments concomitants, des anomalies hépatiques cliniques sont survenues et des cas isolés d'insuffisance hépatique importante, d'hépatite ou d'aggravation de l'insuffisance hépatique ont été signalés. Les patients atteints d'insuffisance hépatique ou qui présentent des anomalies à leurs tests de fonction hépatique alors qu'ils reçoivent Mycamine doivent être surveillés pour déceler tout signe d'aggravation de la fonction hépatique et il faut évaluer le rapport risque-avantage associé à la poursuite du traitement par Mycamine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Reins

Des élévations de l'azote uréique du sang et de la créatinine et des cas isolés d'insuffisance rénale importante ou d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients qui recevaient Mycamine. Lors d'études contrôlées avec fluconazole, l'incidence des événements indésirables rénaux liés aux médicaments a été de 0,4 % chez les patients traités par Mycamine et de 0,5 % chez les patients traités par le fluconazole. Les patients qui présentent des résultats anormaux à leurs tests de fonction rénale lors d'un traitement par Mycamine doivent être surveillés pour tout signe d'aggravation de leur fonction rénale (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Effets hématologiques

L'hémolyse intravasculaire aiguë et l'hémoglobinurie ont été observées chez un volontaire en bonne santé lors d'une perfusion de Mycamine (200 mg) et d'une administration de prednisolone par voie orale (20 mg). Cet événement a été transitoire et le sujet n'a pas présenté d'anémie importante. Des cas isolés d'hémolyse significative et d'anémie hémolytique ont aussi été rapportés chez des patients traités par Mycamine. Les patients qui présentent, à l'examen clinique ou aux examens de laboratoire, des signes d'hémolyse ou d'anémie hémolytique pendant un traitement par Mycamine doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'aggravation de ces troubles et il faut évaluer le rapport risque-avantage associé à la poursuite du traitement par Mycamine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fonction sexuelle/reproduction

Des rats mâles traités par voie intraveineuse par micafungine sodique pendant neuf semaines ont présenté une vacuolisation des cellules épithéliales de l'épididyme avec une dose de 10 mg/kg ou plus (environ 0,6 fois la dose clinique recommandée dans les cas de candidose œsophagienne, selon les comparaisons en fonction de la surface corporelle). Des doses plus élevées (environ deux fois la dose clinique recommandée, selon les comparaisons en fonction de la surface corporelle) ont donné lieu à une augmentation du poids des épididymes et une réduction du nombre de spermatozoïdes. Lors d'une étude par voie intraveineuse de 39 semaines menée chez des chiens, l'atrophie des tubes séminifères et une diminution du sperme dans l'épididyme ont été observées avec des doses de 10 et de 32 mg/kg, doses équivalant à environ 2 et 7 fois la dose clinique recommandée, selon les comparaisons en fonction de la surface corporelle. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité dans les études animales avec la micafungine sodique (voir **TOXICOLOGIE**).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude bien contrôlée et adéquate n'a été réalisée chez les femmes enceintes. Mycamine ne doit être utilisé durant la grossesse que si les avantages surclassent clairement les risques potentiels.

L'administration de la micafungine sodique à des lapines gravides (administration intraveineuse aux jours 6 à 18 de la gestation) a donné lieu à des anomalies viscérales et à des avortements à la dose de 32 mg/kg, équivalant à environ quatre fois la dose recommandée selon les comparaisons en fonction de la surface corporelle. Les anomalies viscérales ont inclus la formation anormale de lobes pulmonaires, la lévocardie, l'uretère rétrocaval, des anomalies de l'artère sous-clavière droite et la dilatation de l'uretère. Par contre, les études chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'être humain (voir **TOXICOLOGIE**).

Femmes qui allaitent : On ignore si la micafungine est excrétée dans le lait maternel. La micafungine a été isolée dans le lait de rates allaitantes traitées au moyen du médicament. La prudence s'impose lorsque Mycamine est administré à des mères qui allaitent.

Pédiatrie (< 4 mois) : L'innocuité et l'efficacité de Mycamine n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 4 mois. Mycamine ne doit pas être utilisé par les enfants de moins de 4 mois.

Gériatrie (≥ 65 ans) : En tout, 418 sujets participant aux études cliniques sur Mycamine étaient âgés de 65 ans ou plus, et 124 sujets avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques ayant fait l'objet de rapports n'ont pas mentionné de différence quant à la réponse selon que les patients étaient âgés ou jeunes, mais on ne peut écarter un risque de sensibilité plus grande chez certains individus âgés.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Des symptômes possiblement liés à l'histamine ont été signalés avec Mycamine, notamment les éruptions cutanées, le prurit, l'enflure du visage et la vasodilatation. De graves réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, y compris le choc) ont été signalées lors de l'administration de Mycamine (micafungine sodique).

Des réactions au point d'injection incluant la phlébite et la thrombophlébite ont été signalées avec des doses de Mycamine de 50 à 150 mg/jour. Ces réactions ont eu tendance à survenir plus souvent chez les patients qui recevaient Mycamine par le biais d'une ligne intraveineuse périphérique.

Effets indésirables du médicament signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés lors des essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables

liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Adultes

Candidémie et autres infections à *Candida*: Lors d'une étude de phase III, randomisée et à double insu portant sur le traitement de la candidémie et d'autres infections à *Candida*, les événements indésirables liés au traitement sont survenus chez 183 patients sur 200 (92 %), chez 187 patients adultes sur 202 (93 %) et chez 171 patients sur 193 (89 %) respectivement des groupes traités par Mycamine 100 mg/jour, Mycamine 150 mg/jour et caspofungine (70/50 mg/jour). Les événements indésirables liés au traitement sélectionnés et survenus chez ≥ 5 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement de l'étude sont présentés au Tableau 1.

Tableau 1 : Événements indésirables liés au traitement sélectionnés* chez des patients adultes atteints de candidémie ou d'autres infections à <i>Candida</i>			
Terme recommandé‡ pour la classe d'organe ou de système†	Mycamine 100 mg n (%)	Mycamine 150 mg n (%)	Comparateur§ n (%)
Nombre de patients	200	202	193
Troubles gastro-intestinaux	81 (41)	89 (44)	76 (39)
Diarrhée	15 (8)	26 (13)	14 (7)
Nausées	19 (10)	15 (7)	20 (10)
Vomissements	18 (9)	15 (7)	16 (8)
Troubles métaboliques et nutritionnels	77 (39)	83 (41)	73 (38)
Hypoglycémie	12 (6)	14 (7)	9 (5)
Hypernatrémie	8 (4)	13 (6)	8 (4)
Hyperkaliémie	10 (5)	8 (4)	5 (3)
Troubles généraux/Troubles au site d'administration	59 (30)	56 (28)	51 (26)
Pyrexie	14 (7)	22 (11)	15 (8)
Explorations	36 (18)	49 (24)	37 (19)
Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine	11 (6)	16 (8)	8 (4)
Troubles cardiaques	35 (18)	48 (24)	36 (19)
Fibrillation auriculaire	5 (3)	10 (5)	0

Base de patients : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude

*Durant le traitement i.v. + 3 jours

† MedDRA v5.0

‡À l'intérieur d'une classe de système ou d'organe, les patients peuvent manifester plus d'un événement indésirable

§Dose d'attaque de 70 mg au jour 1, suivie d'une dose de 50 mg/jour par la suite (caspofungine)

Dans une deuxième étude de phase III, randomisée et à double insu portant sur le traitement de la candidémie et d'autres infections à *Candida*, les événements indésirables liés au traitement sont survenus chez 245 patients sur 264 (93 %) et chez 250 patients sur 265 (94 %) respectivement des groupes traités par Mycamine (100 mg/jour) et AmBisome (3 mg/kg/jour). Les événements indésirables suivants les plus courants liés au traitement et survenus chez des patients âgés d'au moins 16 ans étaient considérables : nausées (10 % vs 8 %); diarrhée (11 % vs 11 %), vomissements (13 % vs 9 %), anomalies des résultats d'analyse de la fonction hépatique (4 % vs 3 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase (3 % vs 2 %) et augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (3 % vs 2 %) respectivement dans les groupes traités par Mycamine et AmBisome.

Candidose œsophagienne: Lors d'une étude randomisée à double insu de phase III sur le traitement de la candidose œsophagienne, en tout, 202 patients adultes sur 260 (78 %) qui ont reçu Mycamine à raison de 150 mg/jour et 186 patients sur 258 (72 %) qui ont reçu du fluconazole intraveineux à raison de 200 mg/jour ont manifesté un événement indésirable. Des événements indésirables liés au traitement ayant entraîné l'arrêt du médicament ont été signalés chez 17 (7 %) des patients traités par Mycamine et chez 12 (5 %) des patients traités par le fluconazole. Les événements indésirables liés au traitement sélectionnés et survenus chez ≥ 5 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés au Tableau 2.

Tableau 2 : Événements indésirables* liés au traitement sélectionnés chez des patients atteints de candidose œsophagienne		
Terme recommandé‡ pour la classe d'organe†	Mycamine 150 mg/jour n (%)	Comparateur§ n (%)
Nombre de patients	260	258
Troubles gastro-intestinaux	84 (32)	93 (36)
Diarrhée	27 (10)	29 (11)
Nausées	20 (8)	23 (9)
Vomissements	17 (7)	17 (7)
Douleurs abdominales SAP	10 (3.8)	15 (5.8)
Troubles généraux/Troubles au site d'administration	52 (20)	45 (17)
Pyrexie	34 (13)	21 (8)
Troubles neurologiques	42 (16)	40 (16)
Céphalées	22 (9)	20 (8)
Troubles vasculaires	54 (21)	21 (8)
Phlébite	49 (19)	13 (5)
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	36 (14)	26 (10)
Éruption	14 (5)	6 (2)

Base de patients : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude

*Durant le traitement + 3 jours

† MedDRA v5.0

‡ À l'intérieur d'une classe de système ou d'organe, les patients peuvent manifester plus d'un événement indésirable

§ Fluconazole 200 mg/jour

Prophylaxie des infections à *Candida* chez des greffés de cellules souches hématopoïétiques:

Une étude à double insu de phase III a été réalisée auprès de 791 patients adultes, en tout, qui devaient subir une greffe autologue ou allogène de cellules souches hématopoïétiques. La durée médiane du traitement a été de 18 jours (entre 1 et 46 jours) dans les deux groupes de traitement.

Tous les patients sous Mycamine (382) et tous les patients sous fluconazole (409) ont éprouvé au moins un événement indésirable au cours de l'étude. Les événements indésirables liés au traitement ayant entraîné l'arrêt de Mycamine ont été signalés chez 15 patients (4 %), tandis que les événements indésirables liés au traitement et ayant entraîné l'arrêt du fluconazole ont été signalés chez 32 patients (8 %). Les événements indésirables liés au traitement sélectionnés et qui sont survenus chez ≥ 15 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3 : Événements indésirables* liés au traitement sélectionnés survenus durant la prophylaxie d'infections à <i>Candida</i> chez des greffés adultes de cellules souches hématopoïétiques		
Terme recommandé[†] pour la classe d'organe[‡]	Mycamine 50 mg/jour n (%)	Comparateur[‡] n (%)
Nombre de patients	382	409
Troubles gastro-intestinaux	377 (99)	404 (99)
Diarrhée	294 (77)	327 (80)
Nausées	270 (71)	290 (71)
Vomissements	252 (66)	274 (67)
Douleurs abdominales	100 (26)	93 (23)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	368 (96)	385 (94)
Neutropénie	288 (75)	297 (73)
Thrombocytopénie	286 (75)	280 (69)
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	257 (67)	275 (67)
Éruption	95 (25)	91 (22)
Troubles neurologiques	250 (65)	254 (62)
Céphalées	169 (44)	154 (38)
Troubles psychiatriques	233 (61)	235 (58)
Insomnie	142 (37)	140 (34)
Anxiété	84 (22)	87 (21)
Troubles cardiaques	133 (35)	138 (34)
Tachycardie	99 (26)	91 (22)

Base de patients: tous les patients adultes randomisés qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude

*Durant le traitement + 3 jours

[‡] MedDRA v12.0

[†] À l'intérieur d'une classe de système ou d'organe, les patients peuvent manifester plus d'une réaction événement indésirable

[‡] Fluconazole 400 mg/jour

Événements indésirables liés au traitement sélectionnés survenus chez < 5 % de toutes les études cliniques pour adultes

L'innocuité globale de Mycamine a été évaluée auprès de 2 748 patients adultes et de 520 volontaires dans le cadre de 40 études cliniques, notamment des études sur la candidose invasive, la candidose œsophagienne et des études sur la prophylaxie, qui ont reçu des doses uniques ou multiples de Mycamine allant de 12,5 mg à ≥ 150 mg/jour. La durée moyenne du traitement était de 18,9 jours.

Dans l'ensemble, 2 497 patients adultes (91 %) ayant reçu Mycamine ont présenté un événement indésirable.

Les effets indésirables graves les plus communs chez les patients adultes traités avec Mycamine sont les sepsies 63 (2 %), les insuffisances respiratoires 86 (3 %), les chocs septiques 50 (2 %), les pneumonies 39 (1 %), les hypotensions 36 (1 %), les défaillances de plusieurs organes 32 (1%), les insuffisances rénales 32 (1 %), les arrêts cardiaques 24 (1 %), les pyrexies 23 (1 %) et les sepsies bactériennes 21 (1 %).

Les autres événements indésirables liés au traitement sélectionnés rapportés chez <5 % de tous les patients adultes traités avec Mycamine sont énumérés plus bas :

- *Troubles des systèmes sanguin et lymphatique*: coagulopathie, pancytopenie, purpura thrombocytopénique thrombotique
- *Troubles cardiaques*: arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, épanchement péricardique
- *Troubles généraux et troubles au site d'administration*: thrombose au point d'injection, réaction à la perfusion
- *Troubles hépatobiliaires*: atteinte hépatocellulaire, y compris des cas fatals, hépatomégalie, ictère, insuffisance hépatique
- *Troubles du système immunitaire*: hypersensibilité, réaction anaphylactique
- *Troubles neurologiques*: convulsions, encéphalopathie, hémorragie intracrânienne
- *Troubles psychiatriques*: délire
- *Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés*: urticaire

Pédiatrie

L'innocuité globale de Mycamine a été évaluée auprès de 479 patients, âgés de 3 jours à 16 ans, qui ont reçu au moins une dose de Mycamine dans 11 études cliniques. La durée moyenne du traitement était de 24,8 jours. En tout, 246 patients ont reçu au moins une dose de Mycamine de 2 mg/kg ou supérieure.

Sur ces patients pédiatriques, 264 (55 %) étaient des hommes et 319 (67 %) de race blanche. La répartition par âge était la suivante : 116 (24 %) moins de 2 ans, 108 (23 %) entre 2 et 5 ans, 140 (29 %) entre 6 et 11 ans, et 115 (24 %) entre 12 et 16 ans.

Dans toutes les études pédiatriques réalisées avec Mycamine, 439 patients sur 479 (92 %) ont éprouvé au moins un événement indésirable lié au traitement.

Deux études sur des patients pédiatriques ont été randomisées, à double insu et contrôlées par un traitement actif : Les études portant sur la candidose invasive et la candidémie ont analysé l'efficacité et l'innocuité de Mycamine (2 mg/kg/jour pour des patients pesant \leq 40 kg et 100 mg/jour pour des patient pesant $>$ 40 kg) en comparaison avec AmBisome (3 mg/kg/jour) chez 112 patients pédiatriques. Des événements indésirables liés au traitement sont survenus chez 51 patients sur 56 (91 %) du groupe traité par Mycamine et 52 patients sur 56 (93 %) du groupe traité par AmBisome. Des événements indésirables liés au traitement ayant entraîné l'arrêt du médicament ont été signalés chez 2 (4%) des patients pédiatriques traités par Mycamine; ces événements incluaient des insuffisances rénales aiguës et des arrêts cardiaques.

L'étude sur la prophylaxie chez les patients ayant subi une GCSH ont analysé l'efficacité de Mycamine (1 mg/kg/jour pour des patients pesant \leq 50 kg et 50 mg/jour pour des patients pesant $>$ 50 kg) en comparaison avec le fluconazole (8 mg/kg/jour pour des patients pesant \leq 50 kg et 400 mg/jour pour des patients pesant $>$ 50 kg). Les 91 patients pédiatriques ont éprouvé au moins un événement indésirable lié au traitement. Trois (7 %) des patients pédiatriques ont cessé Mycamine en raison d'événements indésirables; ces événements incluaient arthralgie, hémorragie intracrânienne et méningite.

L'incidence des événements indésirables liés au traitement suivants était plus grande chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes: éruption, prurit, urticaire, réaction à la perfusion, augmentation de l'alanine aminotransférase.

Les événements indésirables liés au traitement sélectionnés ($\geq 15\%$) qui surviennent chez les patients pédiatriques et plus fréquemment dans le groupe Mycamine, pour toutes les études pédiatriques Mycamine et pour les deux études comparatives (candidémie et prophylaxie) décrits dans la section ci-dessus sont affichés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Évènements indésirables liés au traitement sélectionnés $\geq 15\%$ chez les patients pédiatriques à partir de toutes les études cliniques, chez les patients pédiatriques atteints de candidémie et autres infections à <i>Candida</i> (C/IC), et chez des greffés adultes de cellules souches hématopoïétiques durant la prophylaxie d'infections à <i>Candida</i>					
(Terme recommandé [†] pour la classe d'organe ou de système) [‡]	Tous les patients traités par micafungine n = 479 n (%)	C/IC		Prophylaxie	
		Mycamine n = 56 n (%)	Comparateur [‡] n = 56 n (%)	Mycamine n = 43 n (%)	Comparateur [§] n = 48 n (%)
Troubles gastro-intestinaux	285 (60)	22 (40)	18 (32)	43 (100)	45 (94)
Vomissements	146 (31)	10 (18)	8 (14)	28 (65)	32 (67)
Diarrhée	106 (22)	4 (7)	5 (9)	22 (51)	31 (65)
Nausées	91 (19)	4 (7)	4 (7)	30 (70)	25 (52)
Douleur abdominale	76 (16)	2 (4)	2 (4)	15 (35)	12 (25)
Distension abdominale	29 (6)	1 (2)	1 (2)	8 (19)	6 (13)
Troubles généraux/Troubles au site d'administration	256 (53)	14 (25)	14 (25)	41 (95)	46 (96)
Pyrexie	103 (22)	5 (9)	9 (16)	26 (61)	31 (65)
Réaction à la perfusion	24 (5)	0	3 (5)	7 (16)	4 (8)
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	197 (41)	11 (20)	8 (14)	33 (77)	38 (79)
Prurit	54 (11)	0	1 (2)	14 (33)	15 (31)
Éruption	55 (12)	1 (2)	1 (2)	13 (30)	13 (27)
Urticaire	24 (5)	0	1 (2)	8 (19)	4 (8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	194 (41)	9 (16)	13 (23)	30 (70)	33 (69)
Épistaxis	45 (9)	0	0	4 (9)	8 (17)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	161 (34)	17 (30)	13 (23)	40 (93)	44 (92)
Thrombocytopénie	70 (15)	5 (9)	3 (5)	31 (72)	37 (77)
Neutropénie	61 (13)	3 (5)	4 (7)	33 (77)	34 (71)
Anémie	63 (13)	10 (18)	6 (11)	22 (51)	24 (50)
Neutropénie fébrile	23 (5)	0	0	7 (16)	7 (15)
Explorations	191 (40)	12 (21)	8 (14)	24 (56)	25 (52)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	45 (10)	0	0	7 (16)	1 (2)
Diminution du débit urinaire	18 (4)	0	0	10 (23)	8 (17)
Troubles cardiaques	97 (20)	7 (13)	3 (5)	10 (23)	17 (35)
Tachycardie	47 (10)	2 (4)	1 (2)	7 (16)	12 (25)

Tableau 4 : Événements indésirables liés au traitement sélectionnés $\geq 15\%$ chez les patients pédiatriques à partir de toutes les études cliniques, chez les patients pédiatriques atteints de candidémie et autres infections à *Candida* (C/IC), et chez des greffés adultes de cellules souches hématopoïétiques durant la prophylaxie d'infections à *Candida*

(Terme recommandé † pour la classe d'organe ou de système) [‡]	Tous les patients traités par micafungine n = 479 n (%)	C/IC		Prophylaxie	
		Mycamine n = 56 n (%)	Comparateur ‡ n = 56 n (%)	Mycamine n = 43 n (%)	Comparateur § n = 48 n (%)
Troubles rénaux et urinaires	78 (16)	4 (7)	4 (7)	16 (37)	15 (31)
Hématurie	18 (4)	0	0	10 (23)	7 (15)
Troubles psychiatriques	80 (17)	3 (5)	1 (2)	20 (47)	9 (19)
Anxiété	35 (7)	0	0	10 (23)	3 (6)

Base de patients : tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

[‡] MedDRA v12.0

† À l'intérieur d'une classe de système ou d'organe, les patients peuvent manifester plus d'une réaction événement indésirable

‡ AmBisome

§ Fluconazole

Les autres événements indésirables liés au traitement sélectionnés rapportés chez $< 15\%$ de tous les patients pédiatriques traités avec Mycamine dans toutes les études cliniques incluaient :

- *Troubles hépatobiliaires*: hyperbilirubinémie, hépatomégalie
- *Troubles du système immunitaire*: réaction anaphylactique
- *Explorations*: augmentation de l'aspartate aminotransférase
- *Troubles rénaux*: insuffisance rénale

Réactions indésirables au médicament après la mise en marché

Les événements indésirables suivants ont été répertoriés lors de l'utilisation de Mycamine par injection après sa mise en marché. Étant donné que ces événements font l'objet de rapports volontaires de la part d'une population dont la taille est inconnue, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable.

- *Troubles des systèmes sanguin et lymphatique*: anémie hémolytique, coagulation intravasculaire disséminée
- *Troubles hépatobiliaires*: hyperbilirubinémie, troubles hépatiques, atteinte hépatocellulaire
- *Explorations*: fonction hépatique anormale, diminution du taux de globules blancs
- *Troubles rénaux et urinaires*: insuffisance rénale aiguë et atteinte rénale
- *Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés*: syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe
- *Troubles vasculaires*: choc

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

En tout, 14 études cliniques sur les interactions médicament-médicament ont été réalisées auprès de volontaires en bonne santé pour évaluer le risque d'interaction entre Mycamine et l'amphotéricine B, le mycophénolate mofétil, la cyclosporine, le tacrolimus, la prednisolone, le sirolimus, la nifédipine, le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le ritonavir ou la rifampicine. Au cours de ces études, aucune interaction modifiant le profil pharmacocinétique de la micafungine n'a été observée.

L'administration de Mycamine en concomitance avec l'amphotéricine B désoxycholate a été associée à une augmentation de 30 % de l'exposition à l'amphotéricine B désoxycholate. La signification clinique de cette augmentation n'est pas claire, mais l'administration concomitante ne devrait s'effectuer que lorsque les avantages l'emportent nettement sur les risques, et ce, dans le contexte d'une surveillance étroite des effets toxiques de l'amphotéricine B désoxycholate.

L'administration concomitante de voriconazole et de Mycamine a été associée à une diminution d'environ 20 % en moyenne de l'exposition au voriconazole. Dans la même étude, l'administration du placebo conjointement au voriconazole a donné lieu à une réduction similaire de l'exposition au voriconazole. Après correction de l'effet de Mycamine pour tenir compte de l'effet placebo, aucun effet significatif de Mycamine sur la pharmacocinétique du voriconazole n'a été observé.

Les doses uniques ou multiples de Mycamine n'ont exercé aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques du mycophénolate mofétil, de la cyclosporine, du tacrolimus, de la prednisolone, du voriconazole et du fluconazole.

L'ASC du sirolimus a augmenté de 21 % sans effet sur la C_{max} en présence de Mycamine à l'état d'équilibre comparativement au sirolimus seul. L'ASC et la C_{max} de la nifédipine ont augmenté de 18 % et de 42 %, respectivement, en présence de Mycamine à l'état d'équilibre comparativement à la nifédipine seule. L'ASC et la C_{max} de l'itraconazole ont augmenté de 22 % et de 11 %, respectivement, en présence de Mycamine à l'état d'équilibre comparativement à l'itraconazole seul. Les patients qui recevaient du sirolimus, de l'itraconazole ou de la nifédipine concomitamment avec Mycamine doivent être surveillés pour tout signe d'intoxication au sirolimus, à l'itraconazole ou à la nifédipine, et la posologie du sirolimus, de l'itraconazole ou de la nifédipine doit être réduite au besoin.

La micafungine n'est pas un inhibiteur de la glycoprotéine P et, par conséquent, ne devrait pas modifier l'activité de transport des médicaments dépendant de la glycoprotéine P.

Interactions médicaments-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicaments-herbes médicinales

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicaments-analyses de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il ne faut pas mélanger ni perfuser concomitamment Mycamine avec d'autres médicaments. Mycamine s'est révélé capable de précipiter lorsqu'il est mélangé directement avec un certain nombre de médicaments d'usage courant.

Mycamine doit être administré en perfusion intraveineuse lente, échelonnée sur une période d'une heure. Les perfusions plus rapides pourraient entraîner des réactions plus fréquentes liées à l'histamine.

REMARQUE : Une ligne intraveineuse existante doit être rincée avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP, avant toute perfusion de Mycamine.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Tableau 5 : Posologie de Mycamine chez les adultes	
Indication	Dose recommandée
	Adultes
Traitement de la candidémie, de candidose disséminée aiguë, de péritonite causée par <i>Candida</i> et d'abcès infectieux	100 mg/jour ¹
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez des greffés de cellules souches hématopoïétiques	50 mg/jour ²
Traitement de la candidose œsophagienne	150 mg/jour ³

¹ Chez les patients traités avec succès pour la candidémie ou d'autres infections à *Candida*, la durée moyenne du traitement a été de 15 jours (entre 10 et 47 jours)

² Chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques qui ont reçu un traitement prophylactique efficace, la durée moyenne de la prophylaxie a été de 19 jours (entre 6 et 51 jours)

³ Chez les patients traités avec succès pour la candidose œsophagienne, la durée moyenne du traitement a été de 15 jours (entre 10 et 30 jours)

Posologie de Mycamine et schéma thérapeutique pour les patients pédiatriques

Les doses recommandées pour les patients pédiatriques selon les indications et le poids sont affichées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Posologie de Mycamine pour des patients pédiatriques de 4 mois ou plus		
Indication	Pédiatrie (4 mois ou plus) Dose administrée une fois par jour	
	30 kg ou moins	Plus de 30 kg
Traitement de la candidémie, de candidose disséminée aiguë, de péritonite causée par <i>Candida</i> et d'abcès infectieux	2 mg/kg dose maximum par jour 100 mg	
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez des greffés de cellules souches hématopoïétiques	1 mg/kg dose maximum par jour 50 mg	
Traitement de la candidose œsophagienne	3 mg/kg	2,5 mg/kg dose maximum par jour 150 mg

Une dose d'attaque n'est pas requise; en général, 85 % de la concentration à l'état d'équilibre est atteinte après trois doses quotidiennes de Mycamine.

Sexe et race : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction du sexe ou de la race (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières**).

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières**). Des doses supplémentaires ne sont pas requises après l'hémodialyse (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières**).

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières**).

Utilisation avec d'autres médicaments: Aucun ajustement posologique de Mycamine n'est nécessaire lors de l'utilisation concomitante de mycophénolate mofétil, de cyclosporine, de tacrolimus, de prednisolone, de sirolimus, de nifédipine, de fluconazole, de voriconazole, d'itraconazole, d'amphotéricine B, de ritonavir ou de rifampicine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Reconstitution

Veillez lire attentivement toute cette section avant de commencer la reconstitution.

Reconstituez les fioles Mycamine en ajoutant aseptiquement 5 mL de l'une des solutions compatibles suivantes:

- chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP (sans agent bactériostatique)
- dextrose injectable à 5 %, USP

Pour réduire la formation excessive de mousse, faire dissoudre **délicatement** la poudre de Mycamine en faisant tourner la fiole. Ne **pas** agiter vigoureusement la fiole. Inspectez visuellement la fiole pour vous assurer qu'elle ne contient aucune particule.

Fiole de 50 mg de Mycamine : après reconstitution **chaque mL contient 10 mg de micafungine sodique.**

Fiole de 100 mg de Mycamine : après reconstitution **chaque mL contient 20 mg de micafungine sodique.**

Comme avec tout produit pharmaceutique parentéral, Mycamine reconstitué doit être inspecté visuellement pour déceler la présence de particules ou de décoloration avant l'administration, quand la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser le matériel en présence du moindre signe de précipitation ou de substance étrangère. Une technique aseptique stricte doit être observée lors de toutes les étapes de la manipulation, étant donné l'absence d'agent de conservation ou bactériostatique dans Mycamine et dans les substances utilisées pour la reconstitution et la dilution.

Dilution and préparation

Patients adultes :

1. Ajoutez le volume approprié de Mycamine reconstituée dans 100 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP ou 100 mL de dextrose injectable à 5 %, USP.
2. Étiquetez le sachet en conséquence.

Patients pédiatriques :

1. Calculez la dose totale de Mycamine en milligrammes (mg) en multipliant la dose pédiatrique recommandée (mg/kg) pour une indication donnée [voir Tableau 6] et le poids du patient en kilogrammes (kg).
2. Pour calculer le volume (mL) de médicament nécessaire, divisez la dose calculée (mg) de l'étape 1 par la concentration finale de la fiole reconstituée sélectionnée (soit 10 mg/mL pour la fiole de 50 mg **ou** 20 mg/mL pour la fiole de 100 mg), voir exemple ci-dessous :

Avec des fioles de 50 mg:

Divisez la dose calculée en mg (de l'étape 1) par **10 mg/mL** pour déterminer le volume nécessaire.

OU

Avec des fioles de 100 mg:

Divisez la dose calculée en mg (de l'étape 1) par **20 mg/mL** pour déterminer le volume nécessaire.

3. Retirez le volume calculé (mL) de médicament nécessaire de la concentration sélectionnée et la taille de la fiole de Mycamine reconstituée utilisée à dans l'étape 2 (assurez-vous que la

concentration sélectionnée et la taille de fiole utilisée pour calculer la dose est également utilisée pour préparer la perfusion).

4. Ajoutez le volume soustrait de médicament (étape 3) au sac ou à la seringue de perfusion intraveineuse de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP ou de dextrose injectable à 5 %, USP. Assurez-vous que la concentration finale de la solution est entre 0,5 mg/mL et 4 mg/mL.

Remarque: Pour minimiser le risque de réaction à la perfusion, les concentrations supérieures à 1,5 mg/mL doivent être administrées à l'aide d'un cathéter central.

5. Étiquetez le sachet ou la seringue en conséquence. Pour les concentrations supérieures à 1,5 mg/mL, si nécessaire, étiquetez afin d'avertir qu'il faut administrer la solution à l'aide d'un cathéter central.

Mycamine ne contient pas d'agent de conservation. Jeter toutes les fioles partiellement utilisées.

La solution diluée doit être protégée de la lumière. Il n'est pas nécessaire de recouvrir la chambre compte-gouttes ou la tubulure.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée de médicament, communiquez avec votre médecin ou votre centre antipoison régional.

Mycamine est très fortement lié aux protéines et, par conséquent, ne peut être dialysé. Aucun cas de surdosage à Mycamine n'a été signalé. Des doses quotidiennes répétées allant jusqu'à 8 mg/kg (dose totale maximale de 896 mg) chez des patients adultes, jusqu'à 6 mg/kg chez des patients pédiatriques de 4 mois ou plus, et jusqu'à 10 mg/kg chez des patients pédiatriques de moins de 4 mois ont été administrées lors d'études cliniques, et aucune toxicité limitant la dose n'a été signalée. La dose létale minimale de Mycamine est de 125 mg/kg chez le rat, ce qui équivaut à 8 fois la dose clinique recommandée chez l'adulte (150 mg) et environ 7 fois la dose clinique recommandée chez l'enfant (3 mg/kg) selon les comparaisons en fonction de la surface corporelle.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La micafungine est un lipopeptide semisynthétique (échinocandine) synthétisé par modification chimique d'un produit de la fermentation de *Coleophoma empetri* F-11899. La micafungine fait partie d'une classe d'antifongiques appelés échinocandines. Micafungin inhibe la synthèse de l'1,3-β-D-glucan, un élément essentiel des parois cellulaires fongiques, qui n'est pas présent dans les cellules de mammifères.

Résistance au médicament

Des échecs cliniques ont été signalés chez les receveurs d'un traitement par micafungine dû à l'apparition de la résistance au médicament. Dans certains cas, des mutations spécifiques ont été identifiées dans la protéine *FKS* de l'enzyme glucane synthase. Ces mutations sont liées à une augmentation de la concentration minimale inhibitrice et à des infections perthérapeutiques.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la micafungine a été déterminée chez des sujets en bonne santé, chez des greffés de cellules souches hématopoïétiques et chez des patients atteints de candidose œsophagienne ou de candidose invasive à des doses quotidiennes maximales de 8 mg/kg de poids corporel.

Le rapport aire sous la courbe concentration-temps (ASC) de la dose de micafungine s'est révélé linéaire avec des doses quotidiennes allant de 50 mg à 150 mg et de 3 mg/kg à 8 mg/kg de poids corporel.

Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre chez des populations de patients pertinentes après l'administration quotidienne répétée sont présentés au Tableau 7.

Population	N	Dose (mg)	Paramètres pharmacocinétiques (Moyenne ± écart-type)			
			C _{max} (µg/mL)	ASC ₀₋₂₄ [*] (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	IC (mL/min/kg)
Patients atteints de CI [jour 1]	20	100	5,7±2,2	83±51	14,5±7,0	0,359 ±0,179
	20	100	10,1±4,4	97±29	13,4±2,0	0,298 ±0,115
Patients séropositifs pour le VIH et atteints de CO [jour 1] [jour 14 ou 21]	20	50	4,1±1,4	36±9	14,9±4,3	0,321 ±0,098
	20	100	8,0±2,4	108±31	13,8±3,0	0,327 ±0,093
	14	150	11,6±3,1	151±45	14,1±2,6	0,340 ±0,092
	20	50	5,1±1,0	54±13	15,6±2,8	0,300±0,063
	20	100	10,1±2,6	115±25	16,9±4,4	0,301±0,086
	14	150	16,4±6,5	167±40	15,2±2,2	0,297±0,081

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques de la micafungine chez des patients adultes						
Population	N	Dose (mg)	Paramètres pharmacocinétiques (Moyenne ± écart-type)			
			C _{max} (µg/mL)	ASC ₀₋₂₄ * (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	IC (mL/min/kg)
Greffés de cellules souches hématopoïétiques [Jour 7]	8	par kg 3	21,1±2,84	234±34	14,0±1,4	0,214±0,031
	10	4	29,2±6,2	339±72	14,2±3,2	0,204±0,036
	8	6	38,4±6,9	479±157	14,9±2,6	0,224±0,064
	8	8	60,8±26,9	663±212	17,2±2,3	0,223±0,081

VIH = virus de l'immunodéficience humaine; CO = candidose œsophagienne;

CI = Candidose invasive et autres infections à *Candida*; * L'ASC_{0-infini} est présentée pour le jour 1 et l'ASC₀₋₂₄ est présentée pour l'état d'équilibre.

Distribution: Le volume de distribution moyen ± écart-type de la micafungine en phase terminale était de $0,39 \pm 0,11$ l/kg de poids corporel lorsqu'il était déterminé chez des patients adultes souffrant de candidose œsophagienne à des doses allant de 50 mg à 150 mg. La micafungine est fortement liée aux protéines (> 99 %) *in vitro*, indépendamment des concentrations plasmatiques avec des doses allant de 10 à 100 µg/ml. La principale protéine de fixation est l'albumine; par contre, la micafungine, à des concentrations thérapeutiquement pertinentes, ne déplace pas de manière compétitive la bilirubine liée à l'albumine. La micafungine se lie également dans une moindre mesure à l' α_1 -glycoprotéine acide.

Métabolisme: La micafungine est métabolisée en M-1 (forme catéchol) par l'aryl-sulfatase avec autre métabolisme en M-2 (forme méthoxy) par la catéchol-O-méthyltransférase. M-5 est formé par hydroxylation au niveau de la chaîne latérale (position $\omega-1$) de la micafungine catalysée par les isozymes du cytochrome P450 (CYP). Même si la micafungine est un substrat et un faible inhibiteur de la CYP3A *in vitro*, l'hydroxylation par la CYP3A n'est pas une voie importante de métabolisme de la micafungine *in vivo*. La micafungine n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la glycoprotéine P *in vitro*.

Lors de quatre études chez des volontaires en bonne santé, le rapport d'exposition entre le métabolite et la molécule mère (ASC) à une dose de 150 mg/jour était de 6 % pour le M-1, de 1 % pour le M-2 et de 6 % pour le M-5. Chez des patients atteints de candidose œsophagienne, ce rapport à une dose de 150 mg/jour était de 11 % pour le M-1, de 2 % pour le M-2 et de 12 % pour le M-5.

Excrétion: L'excrétion de la radioactivité après l'administration d'une seule dose intraveineuse de micafungine sodique marquée au ¹⁴C pour injection (25 mg) a été évaluée chez des volontaires en bonne santé. Au jour 28 suivant l'administration, la récupération urinaire et fécale moyenne de la radioactivité totale représentait 82,5 % (76,4 % à 87,9 %) de la dose administrée. L'excrétion fécale est la principale voie d'élimination (radioactivité totale à 28 jours de 71,0 % de la dose administrée).

Populations particulières

Pédiatrie (4 mois - 16 ans) : La pharmacocinétique de la micafungine chez 229 patients pédiatriques de 4 mois ou plus jusqu'à 16 ans a été caractérisée à grâce à une pharmacocinétique de population. L'analyse de pharmacocinétique de population chez les patients pédiatriques a identifié le poids corporel comme facteur principal de clairance systémique totale. Ainsi, la

posologie en fonction du poids (mg/kg) a été utilisé pour réduire la variabilité entre sujets de l'exposition et pour que l'exposition chez les patients pédiatriques soit égale à celle des adultes. L'exposition à la Micafungin est proportionnelle à la dose à travers la dose et l'âge sur lesquels porte l'étude (Tableau 8)

Tableau 8: Résumé (Moyenne ± écart-type) de pharmacocinétique de la micafungine pour patients pédiatriques de 4 mois ou plus (état d'équilibre)						
Groupe de poids corporel	N	Dose [§] mg/kg	C _{max} .ss [†] (mcg/mL)	ASC.ss [†] (mcg·h /mL)	t _{1/2} [‡] (h)	CL [‡] (mL/min/kg)
30 kg ou moins	149	1,0	7,1 +/- 4,7	55 +/- 16	12,5 +/- 4,6	0,328 +/- 0,091
		2,0	14,2 +/- 9,3	109 +/- 31		
		3,0	21,3 +/- 14,0	164 +/- 47		
Plus de 30 kg	80	1,0	8,7 +/- 5,6	67 +/- 17	13,6 +/- 8,8	0,241 +/- 0,061
		2,0	17,5 +/- 11,2	134 +/- 33		
		2,5	23,0 +/- 14,5	176 +/- 42		

[§] Ou l'équivalent pour une dose adulte (50, 100, ou 150 mg)

[†] Issu des simulations du modèle de population PK

[‡] Issu du modèle de population PK

Gériatrie (≥ 65 ans): L'exposition et l'élimination d'une dose de 50 mg de Mycamine administrée sous forme de perfusion unique d'une heure à dix sujets en bonne santé âgés de 66 à 78 ans n'étaient pas significativement différentes de celles observées chez dix sujets en bonne santé âgés de 20 à 24 ans. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés.

Race et sexe: Aucun ajustement posologique de Mycamine n'est nécessaire selon le sexe ou la race. Après 14 doses quotidiennes de 150 mg à des sujets en bonne santé, l'ASC de la micafungine chez les femmes était supérieure d'environ 23 % par rapport aux hommes, en raison de leur poids corporel moindre. Aucune différence notable n'a été notée entre les sujets de race blanche, noire et hispanique. L'ASC de la micafungine était supérieure de 26 % chez les sujets d'origine japonaise comparativement aux sujets de race noire en raison de leur poids corporel moindre.

Insuffisance rénale: Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de Mycamine chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une perfusion unique d'une heure de 100 mg de Mycamine a été administrée à neuf sujets adultes atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et à neuf sujets assortis selon l'âge, le sexe et le poids et présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 80 ml/min). La concentration maximale (C_{max}) et l'ASC n'ont pas été significativement modifiées par l'insuffisance rénale grave.

Étant donné que la micafungine est fortement liée aux protéines, elle ne peut pas être dialysée. Des doses supplémentaires ne sont pas requises après l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique: Une perfusion unique d'une heure de 100 mg de Mycamine a été administrée à huit sujets adultes atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) et à huit sujets assortis selon l'âge, le sexe et le poids, mais présentant une fonction

hépatique normale. Les valeurs de C_{max} et d'ASC de la micafungine étaient inférieures d'environ 22 % chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique modérée comparativement aux sujets normaux. Cette différence d'exposition à la micafungine ne requiert pas d'ajustement posologique de Mycamine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Une perfusion unique d'une heure de 100 mg de Mycamine a été administrée à huit sujets adultes atteints d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh de 10 à 12) et à huit sujets assortis selon l'âge, le sexe, l'ethnie et le poids, mais présentant une fonction hépatique normale. Les valeurs moyennes de C_{max} et d'ASC de la micafungine étaient inférieures d'environ 30 % chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique grave comparativement aux sujets normaux. Les valeurs moyennes de C_{max} et d'ASC du métabolite M-5 étaient environ 2,3 fois supérieures chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique grave comparativement aux sujets normaux; toutefois, cette exposition (molécule mère et métabolite) était comparable à celle observée chez les patients présentant une infection générale à *Candida*. Par conséquent, aucun ajustement posologique de micafungine n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Aucune étude sur des sujets pédiatriques atteints d'insuffisance rénale n'a été réalisée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Recommandations relatives à l'entreposage et la stabilité

Les fioles intactes de substance lyophilisée doivent être conservées à l'abri de la lumière et à la température ambiante contrôlée, entre 15 et 30 °C.

Conservation du concentré de produit reconstitué

Le produit reconstitué peut être conservé dans la fiole d'origine pendant 24 heures au maximum à la température ambiante, 25 °C.

Conservation du produit dilué

La perfusion diluée doit être protégée de la lumière et peut être conservée pendant au plus 24 heures à la température ambiante, 25 °C.

Remarque: Mycamine ne contient pas d'agent de conservation. Jeter toutes les fioles partiellement utilisées.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Mycamine pour injection (micafungine sodique) est présenté sous forme de poudre stérile apyrogène, lyophilisée pour perfusion intraveineuse dans des fioles renfermant 50 mg ou 100 mg de micafungine sodique. Les ingrédients non médicinaux sont notamment le lactose, l'acide citrique et/ou l'hydroxyde de sodium (utilisé pour ajuster le pH). Après reconstitution avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP, le pH de la solution qui en résulte se situe entre 5,0 et 7,0.

Mycamine est présenté en fioles de verre de type 1, USP, de 10 ml, conditionnées en cartons individuels de dix. Les fioles de verre sont recouvertes d'un léger film photoprotecteur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

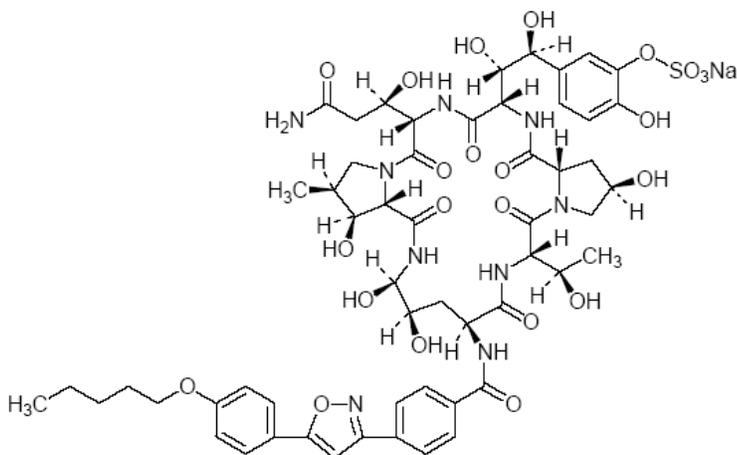
Nom propre: micafungine sodique

Nom chimique: sel monosodique de pneumocandine A0, 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N²-[4-[5-[4-(pentyloxy)phényle]-3- isoxazolyl]benzoyl]-L-ornithine]-4-[(4S)-4-hydroxy-4-[4-hydroxy-3-(sulfooxy)phényle]-L-thréonine]-.

Formule moléculaire: C₅₆H₇₀N₉NaO₂₃S

Masse moléculaire: 1292.26

Formule développée:



Propriétés

physicochimiques: *Forme physique:* La micafungine sodique est une poudre hygroscopique blanche, sensible à la lumière qui est facilement soluble dans l'eau, dans une solution de chlorure de sodium isotonique, dans le N,N-diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde, légèrement soluble dans l'alcool méthylique et pratiquement insoluble dans l'acétonitrile, l'alcool éthylique (95 %), l'acétone, l'éther diéthylique et le n-hexane.

pH: Le pH de la solution reconstituée, avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP, se situe entre 5,0 et 7,0.

ESSAIS CLINIQUES

Les résultats des études cliniques par indication sont présentés ci-dessous.

L'innocuité et l'efficacité de Mycamine chez les patients pédiatriques entre 4 mois et 16 ans ont été appuyées par 2 études portant sur des adultes et des patients pédiatriques, ainsi que par les données pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques.

Traitement de la candidémie et d'autres infections à *Candida*

Données démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Tableau 9 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques sur le traitement de la candidémie et d'autres infections à <i>Candida</i> par Mycamine				
Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe	Race
Étude 03-0-192 : Étude de phase III, randomisée (1:1:1), à double insu et avec groupe parallèle visant à établir la non-infériorité (chez les patients adultes uniquement)				
Mycamine 100 mg/jour, par perfusion intraveineuse, pendant un minimum de 14 jours à un maximum de 4 semaines*.	191	56,61 (18 - 92)	M = 107 (56 %) F = 84 (44 %)	Blanche = 134 (70 %) Noire = 21 (11 %) Autre = 36 (19 %)
Mycamine 150 mg/jour, par perfusion intraveineuse, pendant un minimum de 14 jours à un maximum de 4 semaines*.	199	55,41 (18 - 90)	M = 117 (59 %) F = 82 (41 %)	Blanche = 129 (65 %) Noire = 36 (18 %) Autre = 34 (17 %)
Caspofungine 70 mg le jour 1 puis 50 mg/jour par la suite, par perfusion intraveineuse, pendant un minimum de 14 jours à un maximum de 4 semaines*.	188	55,84 (19 - 95)	M = 112 (60 %) F = 76 (40 %)	Blanche = 129 (69 %) Noire = 26 (14 %) Autre = 33 (18 %)
Étude FG-463-21-08 : Étude de phase III, randomisée, à double insu et avec groupe parallèle (population adulte et pédiatrique)				
Une dose quotidienne par perfusion intraveineuse de Mycamine 100 mg/jour† chez des patients de moins de 40 kg et 2 mg/kg chez des patients pesant 40 kg ou plus pendant un minimum de 14 jours jusqu'à un maximum de 4 semaines*.	Adultes			
	247‡	52,7 (18 - 89)	M = 155 (63 %) F = 92 (37 %)	Blanche = 149 (60 %) Noire = 13 (5 %) Autre = 85 (34 %)
	Pédiatrie			
48	4,0 (0 - 15)	M = 31 (65 %) F = 17 (35 %)	Blanche = 27 (56 %) Noire = 5 (10 %) Autre = 16 (33 %)	
Une dose quotidienne par perfusion intraveineuse d'AmBisome 3 mg/kg pendant un minimum de 14 jours jusqu'à un maximum de 4 semaines*.	Adultes			
	247‡	53,6 (16 - 97)	M = 147 (60 %) F = 100 (40 %)	Blanche = 153 (62 %) Noire = 10 (4 %) Autre = 84 (34 %)
	Pédiatrie			
50	2,2 (0 - 15)	M = 30 (60 %) F = 20 (40 %)	Blanche = 25 (50 %) Noire = 9 (18 %) Autre = 16 (32 %)	

*On pouvait prolonger l'administration du médicament à l'étude jusqu'à un maximum de 8 semaines pour les patients atteints de candidose disséminée chronique, d'ostéomyélite à *Candida* ou d'endocardite à *Candida*

† Une augmentation de la dose de Mycamine à 200 mg/jour (patients pesant > 40 kg) ou à 4 mg/kg/jour (patients pesant ≤ 40 kg) était autorisée. Une augmentation de la dose d'AmBisome à 5 mg/kg était autorisée.

‡ Dans la présentation de l'analyse de l'efficacité dans le contexte de l'étude FG-463-21-08 (Tableau 11), on a eu recours à la série complète des analyses modifiées (IDRB-mFAS) effectuées par le Comité d'examen indépendant des données. La population selon l'IDRB-mFAS s'établissait comme suit : n = 248 pour Mycamine et n = 246 pour AmBisome.

Résultats de l'étude

Études portant sur les adultes uniquement

Deux niveaux de dose de Mycamine ont été évalués lors d'une étude de phase III, randomisée et à double insu visant à déterminer l'efficacité et l'innocuité du médicament comparativement à la caspofungine chez des patients adultes atteints de candidose invasive ou de candidémie. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir par voie intraveineuse (i.v.) une perfusion quotidienne unique de Mycamine, soit de 100 mg/jour, soit de 150 mg/jour, ou de caspofungine (à raison de 70 mg en dose d'attaque suivis de 50 mg en dose d'entretien). Une stratification des patients a été établie en fonction du score APACHE II (≤ 20 ou > 20) et de la région géographique. Les patients atteints d'endocardite à *Candida* ont été exclus de l'analyse. Les résultats ont été évalués par la mesure de la réussite globale du traitement d'après la réponse clinique (résolution complète ou amélioration des signes et symptômes de l'infection, ainsi que des anomalies radiographiques de l'infection à *Candida*, en l'absence de traitement antifongique additionnel) et mycologique (éradication ou éradication présumée) à la fin du traitement i.v. Les décès qui sont survenus au cours du traitement i.v. par le médicament à l'étude ont été considérés comme des échecs thérapeutiques.

Dans cette étude, 111 patients sur 578 (19,2 %) présentaient un score APACHE II initial > 20 , et 50 patients sur 578 (8,7 %) étaient neutropéniques au départ (numération absolue des neutrophiles inférieure à 500 cellules/mm³). Le Tableau 10 présente les données sur les résultats, les rechutes et la mortalité pour la dose recommandée de Mycamine (100 mg/jour) et celle de la caspofungine.

Tableau 10 : Analyse d'efficacité : Réussite thérapeutique chez les patients atteints de candidémie ou d'une autre infection à <i>Candida</i> dans l'étude 03-0-192 (patients adultes uniquement)		
	Mycamine 100 mg/jour n (%) Différence entre les traitements (%) (IC à 95 %)	Comparateur¹ n (%)
Réussite thérapeutique à la fin du traitement i.v.²	135/191 (70,7) 7,4 (-2,0, 16,3)	119/188 (63,3)
Réussite chez les patients neutropéniques au départ	14/22 (63,6)	5/11 (45,5)

Tableau 10 : Analyse d'efficacité : Réussite thérapeutique chez les patients atteints de candidémie ou d'une autre infection à *Candida* dans l'étude 03-0-192 (patients adultes uniquement)

	Mycamine 100 mg/jour n (%) Différence entre les traitements (%) (IC à 95 %)	Comparateur¹ n (%)
Réussite en fonction du foyer infectieux		
Candidémie	116/163 (71,2)	103/161 (64)
Abcès	4/5 (80)	5/9 (55,6)
Disséminée aiguë³	6/13 (46,2)	5/9 (55,6)
Endophtalmie	1/3	1/1
Choriorétinite	0/3	0
Peau	1/1	0
Rein	2/2	1/1
Pancréas	1/1	0
Péritoine	1/1	0
Poumon/peau	0/1	0
Poumon/rate	0/1	0
Foie	0	0/2
Abcès intra-abdominal	0	3/5
Disséminée chronique	0/1	0
Péritonite	4/6 (66,7)	2/5 (40,0)
Réussite en fonction du micro-organisme⁴		
<i>C. albicans</i>	57/81 (70,4)	45/73 (61,6)
<i>C. glabrata</i>	16/23 (69,6)	19/31 (61,3)
<i>C. tropicalis</i>	17/27 (63)	22/29 (75,9)
<i>C. parapsilosis</i>	21/28 (75)	22/39 (56,4)
<i>C. krusei</i>	5/8 (62,5)	2/3 (66,7)
<i>C. guilliermondii</i>	1/2	0/1
<i>C. lusitaniae</i>	2/3 (66,7)	2/2
Rechutes jusqu'à la semaine 6⁵		
Globales	49/135 (36,3)	44/119 (37)
Confirmées par culture	5	4
Traitement antifongique systémique requis	11	5
Décès pendant le suivi	17	16
Non évaluées	16	19
Mortalités globales durant l'étude	58/200 (29)	51/193 (26,4)
Mortalité durant le traitement i.v.	28/200 (14)	27/193 (14)
Mortalité due à une infection fongique	7/200 (3,5)	7/193 (3,6)

¹70 mg en dose d'attaque le jour 1 suivis de 50 mg/jour par la suite (caspofungine).

²Tous les patients qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude et qui présentaient une candidose invasive ou une candidémie établies. Les patients atteints d'endocardite à *Candida* ont été exclus des analyses.

³Un patient était susceptible de présenter une atteinte disséminée à > 1 organe.

⁴Un patient était susceptible de présenter au départ une infection causée par > 1 espèce.

⁵Tous les patients ayant fait une rechute confirmée par culture ou requis un traitement antifongique systémique dans la période post-thérapeutique à cause d'une infection soupçonnée ou avérée à *Candida*. Comprend également les patients décédés ou qui n'ont pas fait l'objet d'évaluations au cours du suivi.

Étude portant sur les adultes et les enfants

Adultes

Dans une deuxième étude de phase III, randomisée, à double insu et avec groupe parallèle chez 494 adultes et 98 patients pédiatriques, on a mesuré l'efficacité et l'innocuité de Mycamine comparativement à AmBisome chez des patients non neutropéniques et des patients neutropéniques [numération absolue des neutrophiles (NAN) < 500 cellules/mcl] atteints de candidose invasive ou de candidémie. Les patients ont reçu une dose quotidienne initiale de 100 mg de micafungine administrée par voie i.v. (2,0 mg/kg pour les patients pesant ≤ 40 kg) ou 3 mg/kg d'AmBisome i.v. à raison d'une perfusion d'une durée d'une heure effectuée à l'insu.

Le principal paramètre d'évaluation était la réussite thérapeutique d'après la réponse clinique (complète ou partielle) et mycologique (éradication ou éradication présumée) à la fin du traitement i.v. sans avoir eu recours à un autre traitement antifongique systémique. Les décès qui sont survenus au cours du traitement i.v. par le médicament à l'étude ont été considérés comme des échecs thérapeutiques.

En tout, dans cette étude, 32 patients adultes sur 248 (12,9 %) du groupe traité par micafungine et 25 patients adultes sur 246 (10 %) du groupe traité par AmBisome étaient neutropéniques au départ (numération absolue des neutrophiles inférieure à 500 cellules/mcl). Au début de l'étude, 61 patients sur 226 (27 %) du groupe traité par micafungine et 53 patients sur 219 (24,2 %) du groupe traité par AmBisome présentaient un score APACHE II > 20. Le Tableau 11 présente les données sur les résultats chez les adultes, les rechutes et la mortalité pour la dose recommandée de Mycamine (100 mg/jour) et celle d'AmBisome.

Tableau 11 : Analyse d'efficacité : Réussite thérapeutique chez les patients atteints de candidémie ou d'une autre infection à <i>Candida</i> dans l'étude FG-463-21-08 (patients adultes)		
	Mycamine 100 mg/jour n (%)	Comparateur[†] n (%)
Réussite thérapeutique à la fin du traitement i.v.¹ Différence entre les traitements (%) (IC à 95 %) ²	156/248 (62,9) 2,3 (-5,7, 11,4)	149/246 (60,6)
Réussite thérapeutique chez les patients neutropéniques au départ³	15/32 (46,9)	11/25 (44,0)
Réussite selon le type d'infection		
Candidémie	131/206 (63,6)	129/209 (61,7)
Candidose invasive	24/40 (60,0)	20/37 (54,1)
Réussite en fonction du foyer		
Abcès	4/5 (80)	4/6 (66,7)
Sang	127/203 (62,6)	129/207 (62,3)
Os	0/0	0/1 (0,0)
Cathéter central/liée au cathéter	4/4 (100,0)	0/2 (0,0)
Disséminé	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Endocarde	1/2 (50,0)	3/5 (60,0)
Rein	0/0	0/1 (0,0)
Péritonite	13/20 (65,0)	8/14 (57,1)

Tableau 11 : Analyse d'efficacité : Réussite thérapeutique chez les patients atteints de candidémie ou d'une autre infection à <i>Candida</i> dans l'étude FG-463-21-08 (patients adultes)		
	Mycamine 100 mg/jour n (%)	Comparateur[†] n (%)
Réussite en fonction du micro-organisme⁴		
<i>C. albicans</i>	67/103 (65,0)	65/109 (59,6)
<i>C. dubliniensis</i>	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)
<i>C. famata</i>	3/3 (100,0)	1/1 (100,0)
<i>C. glabrata</i>	14/30 (46,7)	8/19 (42,1)
<i>C. guilliermondii</i>	4/5 (80,0)	4/5 (80,0)
<i>C. inconspicua</i>	1/1 (100,0)	0/0
<i>C. intermedia</i>	0/0	2/3 (66,7)
<i>C. kefyr</i>	0/0	1/2 (50,0)
<i>C. krusei</i>	4/9 (44,4)	5/10 (50,0)
<i>C. lipolytica</i>	0/0	1/1 (100,0)
<i>C. lusitaniae</i>	1/1 (100,0)	1/2 (50,0)
<i>C. non-albicans</i>	0/0	0/1 (0,0)
<i>C. palmiophila</i>	0/0	0/1 (0,0)
<i>C. parapsilosis</i>	30/42 (71,4)	24/38 (63,2)
<i>C. pelliculosa</i>	0/0	0/4 (0,0)
<i>C. rugosa</i>	0/2 (0,0)	1/1 (100,0)
<i>C. sake</i>	0/0	2/3 (66,7)
<i>C. espèces sap</i>	3/3 (100,0)	4/7 (57,1)
<i>C. tropicalis</i>	39/66 (59,1)	39/62 (62,9)
<i>C. utilis</i>	1/1 (100,0)	0/1 (0,0)
<i>Trichosporon asahii</i>	0/1 (0,0)	0/0
<i>Levures, espèces sap</i>	1/1 (100,0)	3/3 (100,0)
Rechutes jusqu'à la fin de l'étude		
Globales	57/156 (36,5)	60/149 (40,3)
Confirmées par culture	6/156 (3,8)	5/149 (3,4)
Traitement antifongique systémique durant la période post-thérapeutique	18/156 (11,5)	19/149 (12,8)
Décès pendant le suivi ⁵	33/156 (21,2)	36/149 (24,2)
Mortalités globales durant l'étude	106/264 (40,2)	108/267 (40,4)
Mortalité au cours du traitement i.v. ⁶	50/264 (18,9)	53/267 (19,9)
Mortalité due à une infection fongique	34/264 (12,9)	25/267 (9,4)

[†] AmBisome 3 mg/jour

¹ La réussite est définie comme une réponse clinique positive (complète ou partielle) et une réponse microbiologique positive (éradication ou éradication présumée) à la fin du traitement administré à l'insu. Les patients décédés durant le traitement (du jour de la première dose au jour de la dernière dose + 1 jour), ceux qui ont raté l'évaluation et ceux qui ont satisfait à l'un des trois critères suivants en cas de traitement antifongique systémique furent considérés comme des échecs thérapeutiques : 1) usage préthérapeutique (dans les 72 heures suivant l'administration du médicament à l'étude) d'un antifongique systémique (i.v., p.o., accès i.v. central) à des fins thérapeutiques non prophylactiques pendant > 2 jours ; 2) usage de tout antifongique systémique en cours de traitement pendant > 1 jour; ou 3) usage post-thérapeutique d'un antifongique systémique à des fins thérapeutiques amorcé dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement à l'étude.

² Micafungine 100 – AmBisome. IC à 95 % pour la différence en fonction de la méthode Cochran-Mantel-Haenszel servant de contrôle en cas de neutropénie au début de l'étude.

³ La neutropénie a été évaluée par le chercheur clinicien

⁴ Un patient peut avoir présenté au départ une infection fongique causée par plus d'une espèce.

⁵ Jour du décès > jour de la dernière dose + 1

⁶ La durée du traitement i.v. s'échelonne du jour de la première dose au jour de la dernière dose +1.

Pédiatrie

Le taux de réaction au terme de la thérapie pour les patients pédiatriques traités par Mycamine était de 32 sur 48 (67 %) comparés à 32 sur 50 (64 %) pour les patients traités par AmBisome. Dans le groupe traité par micafungin, 3 patients pédiatriques ayant connu un succès thérapeutique ont montré une infection récurrente. Dans le groupe AmBisome, aucun des patients pédiatriques ayant connu un succès thérapeutique n'a subi d'infection récurrente.

Traitement de la candidose œsophagienne

Données démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Tableau 12: Résumé des données démographiques sur les patients atteints de candidose œsophagienne et ayant participé aux études cliniques sur Mycamine (patients adultes uniquement)				
Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe	Race
Étude 03-7-005: Étude de phase III, randomisé, multicentrique, multinationale, à double insu et avec essai parallèle visant à établir la non-infériorité.				
Mycamine: 150 mg/jour en une dose quotidienne par perfusion intraveineuse pendant un minimum de 14 jours ou de 7 jours après la résolution des symptômes cliniques	260	37,2 ± 10,59 (17,0 - 80,0)	M = 131 (50 %) F = 129 (50 %)	Noire = 176 (68 %) Blanche = 38 (15 %) Métis = 32 (12 %) Autre = 14 (5 %)
Fluconazole: 200 mg/jour en une dose quotidienne par perfusion intraveineuse pendant un minimum de 14 jours ou de 7 jours après la résolution des symptômes cliniques	258	37,5 ± 11,16 (17,0 - 87,0)	M = 116 (45 %) F = 142 (55 %)	Noire = 178 (69 %) Blanche = 35 (14 %) Métis = 29 (11 %) Autre = 16 (6 %)
Étude FG463-21-09: Étude de phase II, multicentrique, prospective, randomisée, avec témoins sous médicament de référence, à double insu et avec groupe parallèle				
Mycamine: 50 mg/jour en une dose quotidienne par perfusion intraveineuse pendant 14 jours	64	33,9 ± 7,5 (19 - 54)	M = 30 F = 34	Noire = 31 (48 %) Blanche = 25 (39 %) Autre = 8 (13 %)
Mycamine: 100 mg/jour en une dose quotidienne par perfusion intraveineuse pendant 14 jours	62	36,8 ± 8,1 (24 - 68)	M = 26 F = 36	Noire = 33 (53 %) Blanche = 26 (42 %) Autre = 3 (5 %)
Mycamine: 150 mg/jour en une dose quotidienne par perfusion intraveineuse pendant 14 jours	59	36,7 ± 8,8 (23 - 68)	M = 33 F = 26	Noire = 30 (51 %) Blanche = 25 (42 %) Autre = 4 (7 %)
Fluconazole: 200 mg/jour en une dose quotidienne par perfusion intraveineuse pendant 14 jours	60	35,5 ± 8,1 (19 - 56)	M = 28 F = 32	Noire = 32 (53 %) Blanche = 22 (37 %) Autre = 6 (10 %)

Résultats de l'étude

Lors de deux études contrôlées auxquelles ont participé 763 patients atteints de candidose œsophagienne, 445 adultes atteints de candidose confirmée par endoscopie ont reçu Mycamine,

tandis que 318 autres sujets ont reçu du fluconazole pendant une durée médiane de 14 jours (entre 1 et 33 jours).

Mycamine a été évalué dans le cadre d'une étude de phase III, randomisée et à double insu qui comparait 150 mg/jour de Mycamine (n = 260) à 200 mg/jour de fluconazole intraveineux (n = 258) chez des adultes présentant une candidose œsophagienne confirmée par endoscopie. La plupart des patients de cette étude souffraient d'une infection au VIH et présentaient des numérations de CD4 < 100 cellules/mm³.

Les résultats ont été évalués par endoscopie et par mesure de la réponse clinique à la fin du traitement. La guérison endoscopique a été définie comme un grade endoscopique 0, selon une échelle de 0 à 3. La guérison clinique a été définie comme une résolution complète des symptômes cliniques de candidose œsophagienne (dysphagie, odynophagie et douleur rétrosternale). La guérison thérapeutique globale a été définie comme la guérison tant clinique qu'endoscopique. L'éradication mycologique a été déterminée par le biais de cultures et par évaluation histologique ou cytologique de spécimens obtenus par biopsie ou brossage œsophagien lors de l'endoscopie à la fin du traitement. Comme l'illustre le Tableau 13 ci-dessous, la guérison endoscopique, la guérison clinique et la guérison thérapeutique globale, de même que l'éradication mycologique étaient comparables chez les patients des groupes traités par Mycamine et fluconazole.

Tableau 13: Résultats endoscopiques, cliniques et mycologiques pour la candidose œsophagienne en fin de traitement			
Résultat du traitement*	Mycamine 150 mg/jour N=260	Comparateur[§] N=258	% différence[†] (IC à 95 %)
Guérison endoscopique	228 (87,7 %)	227 (88,0 %)	-0,3 % (-5,9, +5,3)
Guérison clinique	239 (91,9 %)	237 (91,9 %)	0,06 % (-4,6, +4,8)
Guérison thérapeutique globale	223 (85,8 %)	220 (85,3 %)	0,5 % (-5,6, +6,6)
Éradication mycologique	141/189 (74,6 %)	149/192 (77,6 %)	-3,0 % (-11,6, +5,6)

* Les résultats endoscopiques et cliniques ont été mesurés dans une population en intention de traiter modifiée, y compris tous les patients randomisés qui ont reçu ≥ 1 dose du traitement expérimental. Les résultats mycologiques ont été déterminés auprès de la population selon protocole (évaluable), y compris des patients atteints de candidose œsophagienne avérée qui ont reçu au moins dix doses du médicament à l'étude et n'ont commis aucune infraction majeure au protocole.

[§] Fluconazole 200 mg/jour

[†] Calculée selon le rapport Mycamine – fluconazole

La plupart des patients (96 %) de cette étude étaient porteurs de *Candida albicans* au départ. L'efficacité de Mycamine a été évaluée chez moins de dix patients porteurs d'autres souches de *Candida* que *C. albicans*, dont la plupart ont été isolées concomitamment avec *C. albicans*.

La rechute a été évaluée à deux puis quatre semaines après le traitement chez les patients qui présentaient une guérison thérapeutique globale à la fin du traitement. La rechute était définie comme une récurrence des symptômes cliniques ou des lésions endoscopiques (grade endoscopique > 0). On n'a noté aucune différence statistiquement significative quant aux taux de

rechutes après deux ou quatre semaines suivant le traitement chez les patients des groupes traités par Mycamine et fluconazole, comme l'illustre le Tableau 14 ci-dessous.

Tableau 14: Rechute de la candidose œsophagienne à la semaine 2 et jusqu'à la semaine 4 suivant le traitement chez des patients présentant une guérison thérapeutique globale en fin de traitement			
Rechute	Mycamine 150 mg/jour N=223	Comparateur[§] N=220	% différence* (IC à 95 %)
Rechute [†] à la semaine 2	40 (17,9 %)	30 (13,6 %)	4,3 % (-2,5, 11,1)
Rechute [†] jusqu'à la semaine 4 (cumulative)	73 (32,7 %)	62 (28,2 %)	4,6 % (-4,0, 13,1)

[§]Fluconazole 200 mg/jour

*Calculée selon le rapport Mycamine – fluconazole; n = nombre de patients présentant une guérison thérapeutique globale (tant clinique qu'endoscopique en fin de traitement).

[†]Les rechutes incluaient les patients décédés ou perdus de vue et ceux qui ont reçu des traitements antifongiques systémiques après leur traitement.

Au cours de cette étude, 459 patients sur 518 (88,6 %) souffraient de candidose oropharyngée en plus de candidose œsophagienne au départ. À la fin du traitement, 192 patients traités par Mycamine sur 230 (83,5 %) et 188 patients traités par fluconazole sur 229 (82,1 %) ont connu une résolution de leurs signes et symptômes de candidose oropharyngée. Parmi ces patients, 32,3 % du groupe sous Mycamine et 18,1 % du groupe sous fluconazole (différence entre les traitements = 14,2 %; intervalle de confiance à 95 % [5,6, 22,8]) ont présenté une rechute symptomatique à la semaine 2 suivant le traitement. Les rechutes incluaient les patients qui sont décédés ou qui ont été perdus de vue et ceux qui ont reçu des traitements antifongiques systémiques durant la période suivant leur traitement. Les rechutes cumulatives à la semaine 4 suivant le traitement étaient de 52,1 % pour le groupe sous Mycamine et de 39,4 % pour le groupe sous fluconazole (différence entre les traitements = 12,7 %, intervalle de confiance à 95 % [2,8, 22,7]).

L'efficacité chez les patients pédiatriques a été déterminée grâce à une étude clinique ouverte et à des données pharmacocinétiques.

Prophylaxie des infections à *Candida* chez des greffés de cellules souches hématopoïétiques

Données démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Tableau 15: Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'essai clinique sur la prophylaxie des infections fongiques par Mycamine (patients adultes et pédiatriques)				
Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets de l'étude	Âge moyen	Sexe	Race
Étude 98-0-050: Étude comparative de phase III, randomisée et à double insu				
Une dose quotidienne par perfusion intraveineuse de Mycamine : 50 mg chez les patients pesant plus de 50 kg et 1 mg/kg chez les patients de 50 kg ou moins pendant un maximum de 42 jours.	Adultes			
	382	47,7 (17,7 - 73,2)	M = 230 (60,2 %) F = 152 (39,8 %)	Blanche = 350 (91,6 %) Noire = 26 (6,8 %) Autres = 6 (1,6 %)
	Pédiatrie			
	43	8,7 (0,6 - 16,9)	M = 23 (53,5 %) F = 20 (46,5 %)	Blanche = 37 (86 %) Noire = 4 (9,3 %) Autres = 2 (4,7 %)
Fluconazole : Perfusion intraveineuse de 400 mg chez les patients pesant plus de 50 kg et 8 mg/kg chez les patients pesant 50 kg ou moins pendant un maximum de 42 jours.	Adultes			
	409	46,4 (17 - 72)	M = 245 (59,9 %) F = 164 (40,1 %)	Blanche = 368 (90,0 %) Noire = 33 (8,1 %) Autres = 8 (2,0 %)
	Pédiatrie			
	48	8,2 (0,6 - 16,7)	M = 29 (60,4 %) F = 19 (39,6 %)	Blanche = 43 (89,6 %) Noire = 4 (8,3 %) Autres = 1 (2,1 %)

Résultats de l'étude

Adultes

Lors d'une étude randomisée à double insu, Mycamine (50 mg i.v., une fois par jour) a été comparé au fluconazole (400 mg i.v., une fois par jour) chez 882 patients (791 adultes et 91 enfants) subissant une greffe de cellules souches autologue ou syngénique (46 %) ou allogénique (54 %). Le statut de la malignité sous-jacente des patients au moment de la randomisation était : 365 patients (41 %) présentant une maladie évolutive, 326 patients (37 %) en rémission et 195 patients (22 %) en rechute. Les maladies sous-jacentes les plus fréquentes au départ chez les 476 patients subissant une greffe allogénique étaient : leucémie myélogène chronique (22 %), leucémie myélogène aiguë (21 %), leucémie lymphocytaire aiguë (13 %) et lymphome non hodgkinien (13 %). Chez les 404 patients subissant une greffe autologue ou syngénique, les maladies sous-jacentes les plus courantes au départ étaient: myélome multiple (37,1 %), lymphome non hodgkinien (36,4 %) et maladie de Hodgkin (15,6 %). Au cours de l'étude, 198 patients subissant une greffe sur 882 (22,4 %) avaient une maladie du greffon contre l'hôte avérée, et 475 patients

subissant une greffe sur 882 (53,9 %) ont reçu des médicaments immunosuppresseurs pour le traitement ou la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte.

Le médicament à l'étude a été maintenu chez les patients jusqu'au retour des neutrophiles à une numération absolue des neutrophiles (NAN) ≥ 500 cellules/mm³ ou jusqu'à 42 jours au maximum suivant la greffe. La durée moyenne d'administration du médicament était de 18 jours (entre 1 et 51 jours).

La réussite du traitement prophylactique a été définie comme l'absence d'infection fongique systémique avérée, probable, ou soupçonnée jusqu'à la fin du traitement (en général 18 jours) et l'absence d'une infection fongique systémique avérée ou probable jusqu'à la fin de la période de quatre semaines suivant le traitement. Un diagnostic d'infection fongique systémique soupçonnée était posé chez les patients présentant une neutropénie (NAN < 500 cellules/mm³), une fièvre persistante ou récurrente (avec NAN < 500 cellules/mm³) d'étiologie inconnue et l'absence de réponse à une antibiothérapie à large spectre d'une durée d'au moins 96 heures. Une fièvre persistante était définie comme la présence pendant quatre jours consécutifs d'une température supérieure à 38 °C. Une fièvre récurrente était définie comme la présence pendant au moins une journée de température $\geq 38,5$ °C après avoir connu au moins un épisode de température > 38 °C ou le fait d'avoir présenté pendant deux jours des températures > 38 °C après avoir connu au moins un épisode de température > 38 °C. Les patients ayant subi une greffe qui sont décédés ou qui ont été perdus de vue en cours d'étude ont été considérés comme des échecs du traitement prophylactique.

La réussite du traitement prophylactique a été documentée chez 80,7 % des greffés qui ont été traités par Mycamine et chez 73,7 % des greffés qui ont été traités par fluconazole (différence de 7,0 % [IC à 95 % = 1,5, 12,5]), comme l'illustre le Tableau 16, avec d'autres paramètres d'évaluation de l'étude. Un traitement antifongique systémique post-thérapeutique a été administré à 42 % des sujets des deux groupes.

Le nombre d'infections à *Candida* avérées et survenant en cours de traitement était de 4 (0,9 %) dans le groupe sous Mycamine et de 2 (0,4 %) dans le groupe sous fluconazole.

L'efficacité de Mycamine contre les infections causées par des champignons autres que *Candida* n'a pas été établie.

Résultat du traitement prophylactique	Mycamine 50 mg/jour (n=425)	Comparateur [§] (n=457)
	Probable/avérée	Probable/avérée
Réussite*	343 (80,7 %)	337 (73,7 %)
Échec :	82 (19,3 %)	120 (26,3 %)
Tous les décès ¹	18 (4,2 %)	26 (5,7 %)
Infection fongique avérée/probable avant le décès	1 (0,2 %)	3 (0,7 %)
Infection fongique avérée/probable (ne causant pas la mort) ¹	6 (1,4 %)	8 (1,8 %)

Tableau 16: Résultats d'une étude clinique sur la prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez des greffés de cellules souches hématopoïétiques (patients adultes et pédiatriques)		
Résultat du traitement prophylactique	Mycamine 50 mg/jour (n=425)	Comparateur[§] (n=457)
	Probable/avérée	Probable/avérée
Infection fongique soupçonnée ²	53 (12,5 %)	83 (18,2 %)
Perdu de vue	5 (1,2 %)	3 (0,7 %)

[§] Fluconazole 400 mg/jour

* Définie comme l'absence d'infection fongique avérée, probable ou soupçonnée jusqu'à la fin du traitement et l'absence d'infection avérée ou probable à la fin des quatre semaines de la période post-thérapeutique. Différence (Mycamine - fluconazole) : + 7,0 % [IC à 95 % = 1,5, 12,5]

¹ Jusqu'à la fin de l'étude (4 semaines après le traitement)

² Jusqu'à la fin du traitement

Pédiatrie

La réussite clinique a été signalée chez 72% (n=31) des patients pédiatriques traités par Mycamine en comparaison aux 54 % (N=26) du groupe comparateur. L'échec du traitement a été signalé chez 28 % (n=12) et 46 % (n=22) des patients traités par Mycamine et le comparateur respectivement. La mortalité à la fin de l'étude (4 semaines après le traitement) a été signalée chez 12 % (n=5) et 13 % (n=6) des groupes de patients traités par Mycamine et le comparateur respectivement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La pharmacocinétique humaine de la micafungine a été étudiée chez des sujets en bonne santé, des greffés de cellules souches hématopoïétiques et des patients atteints de candidose œsophagienne jusqu'à concurrence d'une dose quotidienne maximale de 8 mg/kg de poids corporel. Le lien entre l'aire sous la courbe (ASC) et la dose de micafungine était linéaire avec toutes les doses quotidiennes allant de 50 mg à 150 mg et de 3 mg/kg à 8 mg/kg de poids corporel. La pharmacocinétique détaillée pour des groupes de patients pertinents et des populations particulières a été décrite précédemment à la section Action et pharmacologie clinique.

MICROBIOLOGIE

Activité *In Vitro*

La micafungine a manifesté une activité *in vitro* contre *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis*, *C. pelliculosa* et *C. tropicalis*.

Méthodes d'analyses de sensibilité

Les normes d'interprétation relatives à la micafungine contre les espèces de *Candida* ne s'appliquent qu'aux tests réalisés par microdilution en bouillon du Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) (CMI; fondée sur les paramètres d'inhibition partielle) et par la méthode standard de la diffusion en disques du CLSI; les résultats de la CMI et de la zone d'inhibition peuvent être lus après 24 heures.

Lorsque cela est possible, le laboratoire de microbiologie clinique doit fournir périodiquement au médecin les résultats des tests réalisés *in vitro* sur la sensibilité aux produits antimicrobiens utilisés dans les hôpitaux. Ces résultats doivent décrire le profil de sensibilité des pathogènes, ce

qui permettra au médecin de choisir le bon produit antifongique à utiliser dans le traitement. Les méthodes de microdilution en bouillon et de diffusion en disques sont décrites ci-dessous.

Méthode de microdilution en bouillon

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les CMI des antifongiques. Ces CMI fournissent des estimations de la susceptibilité des espèces de *Candida* aux agents antifongiques. Les CMI doivent être déterminées à l'aide de la procédure standard du CLSI. Les procédures standardisées sont basées sur la méthode de microdilution en bouillon avec des concentrations standardisées d'inoculum et de poudre de micafungine. Les valeurs des CMI doivent être interprétées conformément aux critères indiqués dans le Tableau 17.

Méthode de diffusion en disques

Des méthodes qualitatives qui nécessitent la mesure des diamètres des zones fournissent également des estimations reproductibles de la susceptibilité des espèces de *Candida* aux agents antifongiques. La procédure du CLSI utilise des concentrations standardisées d'inoculum, et des disques de papier imprégnés de 10 µg de micafungine doivent être utilisés afin de tester la sensibilité des espèces de *Candida* à la micafungine après 24 heures. Les critères d'interprétation pour la méthode de diffusion en disques sont présentés dans le Tableau 17.

	CMI obtenues par méthode de microdilution en bouillon (µg/mL) après 24 heures			Diffusion en disques après 24 heures (diamètres des zones en mm)		
	Susceptible (S)	Intermédiaire	Résistant (R)	Susceptible (S)	Intermédiaire	Résistant (R)
<i>Candida albicans</i>	≤ 0,25	0,5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
<i>Candida tropicalis</i>	≤ 0,25	0,5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
<i>Candida krusei</i>	≤ 0,25	0,5	≥ 1	≥ 22	20-21	≤ 19
<i>Candida parapsilosis</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 16	14-15	≤ 13
<i>Candida guilliermondii</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 16	14-15	≤ 13
<i>Candida glabrata</i>	≤ 0,06	0,12	≥ 0,25	Sans objet [†]	Sans objet [†]	Sans objet [†]

CMI : concentration minimale inhibitrice

[†] Les diamètres des zones n'ont pas été établies par méthode de diffusion en disques pour cette combinaison de souche/agent antifongique.

La mention « susceptible » signifie que l'isolat est susceptible d'être inhibé si la concentration sanguine de l'antimicrobien atteint celle normalement prévue.

La mention « intermédiaire » signifie qu'une infection due à l'isolat peut être traitée de façon appropriée dans des foyers du corps où le médicament est physiologiquement concentré ou dans des situations où une forte dose du médicament est utilisée. La mention « résistant » signifie que les isolats ne sont pas inhibés par les concentrations du médicament normalement prévues avec la posologie habituelle et que l'efficacité clinique du médicament par rapport au pathogène n'a pas été démontrée de manière fiable lors des études expérimentales.

Contrôle de qualité

Les procédures standardisées des tests de sensibilité exigent l'utilisation des organismes de contrôle de la qualité afin de suivre et de veiller à l'exactitude et la précision des fournitures et réactifs employés dans l'essai et des méthodes employées par la personne qui réalise le test. L'utilisation de la poudre de micafungine standard et des disques de 10 µg devrait fournir la plage des valeurs indiquée dans le Tableau 18.

Tableau 18 : Plages admissibles du contrôle de qualité de la micafungine à utiliser pour valider les résultats des tests de sensibilité		
Souches utilisées pour contrôler la qualité	Microdilution en bouillon (CMI en µg /mL) après 24 heures	Diffusion en disques (diamètre des zones en mm) après 24 heures
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC [†] 22019	0,5 – 2,0	14-23
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0,12 – 0,5	23-29
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 750	Sans objet [§]	24-30
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	Sans objet [§]	24-31

CMI : concentration minimale inhibitrice

[†]ATCC est une marque déposée de l'American Type Culture Collection.

[§] Les plages du contrôle de qualité n'ont pas été établies pour cette combinaison de souche/agent antifongique.

Activité dans des études sur les animaux

La micafungine sodique a révélé une activité dans le cadre de modèles murins de candidose des muqueuses et de candidose disséminée. La micafungine sodique, administrée à des souris immunodéprimées dans le cadre de modèles de candidose disséminée, a prolongé la survie et/ou diminué le fardeau mycologique.

TOXICOLOGIE

Des doses élevées de micafungine sodique (5 à 8 fois la dose la plus élevée recommandée chez l'humain selon les comparaisons en fonction de l'ASC) ont été associées à des changements irréversibles au foie lorsqu'elles sont administrées sur des périodes de 3 à 6 mois, changements qui pourraient être évocateurs de processus prémalins.

Cancérogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

Des carcinomes et adénomes hépatiques ont été observés lors d'une étude de toxicologie de six mois avec période de récupération de 18 mois portant sur l'administration par voie intraveineuse de micafungine sodique à des rats et dont l'objectif était l'évaluation de la réversibilité des lésions hépatocellulaires.

Les rats qui ont reçu la micafungine sodique pendant trois mois à raison de 32 mg/kg/jour (soit 8 fois la plus forte dose recommandée chez l'humain [150 mg/jour] selon les comparaisons en fonction de l'ASC), ont présenté des plaques/zones colorées, des hépatocytes multinucléés et des foyers hépatocellulaires altérés, lesquels ont été notés après des périodes de récupération de un ou trois mois, et des adénomes ont été observés après une période de récupération de 20 mois. Des rats soumis à la même dose de micafungine sodique pendant six mois ont présenté des adénomes après une période de récupération de 12 mois; à la suite d'une période de récupération de 18 mois, on a relevé une incidence accrue d'adénomes et, en plus, on a décelé des carcinomes. Une dose plus faible de micafungine sodique (équivalant à 5 fois l'ASC chez l'humain) administrée dans le

cadre de l'étude de six mois chez le rat a donné lieu à une moindre incidence d'adénomes et de carcinomes après une période de récupération de 18 mois. La durée d'administration de la micafungine dans ces études chez le rat (3 ou 6 mois) est supérieure à la durée habituelle d'administration de Mycamine chez l'humain, qui est normalement inférieure à un mois dans le cas du traitement de la candidose œsophagienne, mais qui peut dépasser un mois dans le cas de la prophylaxie d'infections à *Candida*.

Bien que l'augmentation des carcinomes observée dans l'étude de six mois chez le rat n'ait pas atteint le seuil de signification statistique, la persistance de foyers hépatocellulaires altérés subséquemment à l'administration de micafungine et la présence d'adénomes et de carcinomes au cours des périodes de récupération dénotent un lien de causalité entre la micafungine sodique et la présence de foyers hépatocellulaires altérés et de néoplasmes hépatiques. Aucune étude de la cancérogenèse de Mycamine chez des animaux observés durant toute leur vie n'a été menée, et l'on ignore si les néoplasmes hépatiques relevés chez les rats traités se produisent dans d'autres espèces ou s'il existe une dose-seuil pour cet effet.

La micafungine sodique ne s'est pas révélée mutagène ou clastogène lorsqu'elle a été évaluée dans le cadre d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo* standard (p. ex., réversion bactérienne - *S. typhimurium*, *E. coli*; aberration chromosomique; test intraveineux du micronoyau de la souris).

Des rats mâles traités par voie intraveineuse par micafungine sodique pendant neuf semaines ont présenté une vacuolisation des cellules épithéliales de l'épididyme avec une dose de 10 mg/kg ou plus (environ 0,6 fois la dose clinique recommandée dans les cas de candidose œsophagienne, selon les comparaisons en fonction de la surface corporelle). Des doses plus élevées (environ deux fois la dose clinique recommandée, selon les comparaisons en fonction de la surface corporelle) ont donné lieu à une augmentation du poids des épididymes et une réduction du nombre de spermatozoïdes. Lors d'une étude par voie intraveineuse de 39 semaines menée chez des chiens, l'atrophie des tubes séminifères et une diminution du sperme dans l'épididyme ont été observées avec des doses de 10 et de 32 mg/kg, doses équivalant à environ 2 et 7 fois la dose clinique recommandée, selon les comparaisons en fonction de la surface corporelle. Il n'y a pas eu d'altération de la fertilité dans les études animales avec la micafungine sodique.

RÉFÉRENCES

1. De Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ. *et al.*, A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:899–907.
2. De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J. *et al.*, A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Dose-Response Study of Micafungin Compared with Fluconazole for the Treatment of Esophageal Candidiasis in HIV-Positive Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:842–9.
3. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, *et al.* Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomized double-blind trial. *Lancet*. 2007 May 5;369(9572):1519-27.
4. Pappas PG, Rotstein CMF, Betts RF, *et al.*, Micafungin versus Caspofungin for Treatment of Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 2007 Oct 1;45(7):883-93.
5. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan D, *et al.*, Micafungin versus Fluconazole for Prophylaxis against Invasive Fungal Infections during Neutropenia in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:1407–16.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts – Approved Standard – Third Edition. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2008.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement. CLSI document M27-S4. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2012.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline - Second Edition. CLSI document M44-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2009.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrMycamine^{MD}
Micafungine sodique pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mycamine et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mycamine. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

Votre médecin vous a prescrit Mycamine pour traiter une des infections fongiques de différents types décrites ci-dessous.

- Mycamine est utilisé pour traiter certaines infections fongiques de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac). Ces infections sont appelées candidoses œsophagiennes et sont causées par un organisme appelé *Candida* (champignon). Les sujets en bonne santé sont habituellement porteurs de *Candida* dans leur bouche et leur gorge sans effet négatif. Une infection survient lorsque la résistance de l'organisme est affaiblie.
- Mycamine est utilisé pour traiter les patients atteints de certaines infections fongiques causées par *Candida*, notamment la candidémie, ainsi que d'autres infections à *Candida* comme le médecin l'aura établi.
- Mycamine est utilisé pour favoriser la prévention des infections fongiques à *Candida* chez les patients qui doivent subir une transplantation de cellules souches.

Mycamine n'a pas été étudié pour le traitement d'autres types d'infections fongiques.

Les effets de ce médicament:

Mycamine est un antifongique qui appartient à une classe de médicaments appelés échinocandines. Mycamine interfère avec la fabrication d'un élément (polysaccharide glucan) de la paroi cellulaire fongique qui est nécessaire au maintien de la vie et à la croissance du champignon. Les cellules fongiques exposées à Mycamine présentent des parois cellulaires incomplètes ou défectueuses, ce qui les rend fragiles et incapables de proliférer.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

N'utilisez pas Mycamine si vous êtes allergique à ce médicament, à d'autres échinocandines (par ex. acétate de caspofongine (Cancidas) ou anidulafongine (Eraxis)) ou à l'un des ingrédients que renferme Mycamine (voir **Les ingrédients non médicinaux importants**).

Utilisation chez les enfants:

Mycamine ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins de 4 mois.

L'ingrédient médicinal est:

Micafungine sodique

Les ingrédients non médicinaux sont:

Lactose, acide citrique et/ou hydroxyde de sodium

Il s'agit d'une liste complète de tous les ingrédients non médicinaux.

Les formes posologiques sont:

Mycamine pour injection (micafungine sodique) est présenté sous forme de poudre stérile pour injection dans des fioles renfermant 50 mg ou 100 mg de micafungine sodique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes:

- L'utilisation de Mycamine peut parfois causer de graves réactions allergiques, y compris le choc (voir Effets secondaires).
- De graves problèmes au foie, y compris une inflammation du foie ou une aggravation de l'insuffisance hépatique (voir Effets secondaires).
- Mycamine peut causer des problèmes rénaux, une insuffisance rénale ou des anomalies aux tests de fonction rénale.
- Mycamine peut causer la destruction des globules rouges appelée hémolyse ou anémie hémolytique.

Grossesse et allaitement:

Mycamine n'a pas été étudié auprès de femmes enceintes. Mycamine ne doit pas être utilisé durant la grossesse, à moins que le médecin ne détermine que l'avantage potentiel surclasse le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si Mycamine est excrété dans le lait maternel. Vous devez discuter de cette éventualité avec votre médecin.

Utilisation chez les patients ayant des problèmes au foie:

Les patients qui ont des problèmes au foie peuvent nécessiter une surveillance supplémentaire de leur médecin qui vérifiera leur fonction hépatique. Assurez-vous d’aviser votre médecin si vous souffrez ou avez souffert de problèmes au foie.

AVANT d’utiliser Mycamine, assurez-vous de parler à votre médecin ou à votre pharmacien si:

- vous prenez ou prévoyez prendre d’autres médicaments, y compris des médicaments vendus sans ordonnance;
- vous avez des problèmes au foie;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez;
- vous êtes allergique à l’un ou l’autre des ingrédients de Mycamine.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mycamine et d’autres médicaments peuvent interagir les uns avec les autres. Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance, les vitamines et les suppléments dérivés de plantes médicinales. Il est particulièrement important d’informer votre professionnel de la santé si vous prenez :

- sirolimus (Rapamune)
- nifédipine (Adalat)
- itraconazole (Sporanox)
- amphotéricine B

Les doses de ces médicaments peuvent devoir être diminuées pendant que vous recevez Mycamine.

COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT

Dose habituelle (pour adultes et enfants de 4 mois et plus):

Le schéma thérapeutique et la posologie seront établis par votre médecin qui surveillera votre réponse et l’évolution de votre état de santé. Mycamine doit être administré une fois par jour en perfusion intraveineuse lente, échelonnée sur environ une heure.

Surdosage:

En cas de surdosage du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d’un hôpital ou le centre antipoison de votre région, et ce, même si vous ne présentez aucun symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES CORRECTIVES

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Courants			
Inflammation des veines (phlébite, thrombophlébite)		✓	
Problèmes au foie (par ex. teinte jaune de la peau et des yeux, douleurs abdominales, nausées, vomissements et fatigue)		✓	
Rares			
Réactions allergiques graves et symptômes tels que les éruptions cutanées graves, les démangeaisons, l’enflure des mains et des pieds, la gêne respiratoire			✓

Tout médicament peut produire des effets imprévus ou indésirables appelés effets secondaires.

Les effets secondaires courants de Mycamine incluent les éruptions cutanées, la confusion mentale, les nausées, les vomissements, les démangeaisons, l’enflure du visage, la diarrhée, la fièvre, la fatigue et la relaxation des vaisseaux sanguins (vasodilatation). Mycamine peut aussi causer des réactions au point d’injection telles que l’inflammation des veines.

D’autres effets indésirables liés au médicament ont été rapportés, notamment : anémie, baisse de la numération des globules blancs, douleur abdominale, douleur au point d’injection, démangeaisons, gêne respiratoire, enflure des mains, des chevilles ou des pieds, dysfonction du foie, troubles du sommeil et altérations de certains résultats d’analyses sanguines de laboratoire. Des réactions allergiques pouvant mettre la vie en danger ont été signalées, quoique rarement, durant l’administration de Mycamine.

D'autres effets secondaires peuvent survenir, quoique rarement, et, comme avec tout médicament prescrit, certains effets secondaires peuvent être graves. Informez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Avisez votre médecin rapidement si l'un de ces symptômes ou d'autres symptômes inhabituels se manifestent.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Mycamine, veuillez communiquer avec votre médecin.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffect
- [Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345](tel:1-866-234-2345)
- En remplissant un [formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir](#) :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
 - par la poste au :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice postal 0701D
 - Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site MedEffect^{MC} Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.astellas.ca>

ou en communiquant avec le promoteur, Astellas Pharma Canada, Inc., au : 1 888 338-1824

Ce dépliant a été rédigé par Astellas Pharma Canada, Inc. Dernière révision : le 24 mars 2014.

Mycamine est une marque déposée d'Astellas Pharma, Inc.

12K074-MYC-CA