

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %

Solution stérile,
1 mg / mL (50 mg / 50 mL, 100 mg / 100 mL and 150 mg / 150 mL) micafungine
(sous forme de micafungine sodique)
Administration intraveineuse

Norme du fabricant

Agent Antifongique

Corporation Baxter
7125 Mississauga Road,
Mississauga, Ontario
L5N 0C2

Date de préparation :
17 SEPTEMBRE 2025

Numéro de contrôle : 268188

BAXTER ET GALAXY SONT DES MARQUES DÉPOSÉES DE BAXTER INTERNATIONAL INC.

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.....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	15
SURDOSAGE	17
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	22
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	23
INFORMATION PHARMACEUTIQUE	23
ESSAIS CLINIQUES.....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	35
MICROBIOLOGIE	35
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	40

PrMicafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution / 50 mg par 50 mL, 100 mg par 100 mL et 150 mg par 150 mL micafungine (sous forme de micafungine sodique)	Acide citrique, chlorure de sodium, citrate de sodium, eau pour injection

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (micafungine sodium) est indiquée chez 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. La micafungine sodium n'a pas été suffisamment évaluée 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.

Personnes âgées (≥ 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.

Enfants (4 mois à 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la micafungine sodium chez les patients pédiatriques âgés de quatre (4) mois à 16 ans sont appuyées par des études adéquates et bien contrôlées ayant été menées auprès d'adultes et de patients pédiatriques ainsi que par des données pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques.

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

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

CONTRE-INDICATIONS

La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité à la micafungine, aux échinocandines ou à l'un des ingrédients de ce médicament (pour obtenir la liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE** 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 un choc anaphylactique), de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été signalés chez des patients traités par la micafungine sodique. Si de telles réactions se produisent, il faut cesser la perfusion de micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % et administrer le traitement qui s'impose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Cancérogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Des carcinomes et adénomes hépatiques ont été observés lors d'une étude de toxicologie de 6 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. La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ne doit pas être utilisée en doses excessives et pendant des périodes prolongées puisque le risque potentiel de 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'aire sous la courbe [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 6 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 micafungine sodique 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 6 mois chez le rat n'ait pas atteint le seuil de signification statistique, la persistance de foyers hépatocellulaires altérés subséquentement 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 micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % 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**).

Hépatique

Des anomalies aux tests de fonction hépatique de laboratoire ont été observées chez des volontaires en bonne santé et chez des patients traités par la micafungine sodium. Chez certains patients atteints d'affection sous-jacente grave qui ont reçu la micafungine sodium 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Rénal

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 la micafungine sodium. Lors d'études contrôlées au moyen du fluconazole, l'incidence des effets indésirables rénaux liés aux médicaments a été de 0,4 % chez les patients traités par la micafungine sodium % 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % doivent être surveillés à l'affût de tout signe d'aggravation de leur fonction rénale (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Effets hématologiques

Une hémolyse intravasculaire aiguë et une hémoglobinurie ont été observées chez un volontaire en bonne santé recevant une perfusion de micafungine sodium (200 mg) et de la prednisolone par voie orale (20 mg). Cet événement a été transitoire et l'anémie du sujet n'a pas été importante. Des cas isolés d'hémolyse significative et d'anémie hémolytique ont aussi été rapportés chez des patients traités par la micafungine sodium. 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fonction sexuelle/reproduction

Des rats mâles recevant de la micafungine sodique par voie intraveineuse pendant 9 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 épидидymes 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. La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ne doit être utilisée pendant 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 comprenaient des malformations des lobes pulmonaires, une lévocardie, un uretère rétrocaudal, des anomalies de l'artère sous-clavière droite et une dilatation de l'uretère. Par contre, les études chez les animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez les humains (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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % est administrée à des mères qui allaitent.

Enfants (< 4 mois) : L'innocuité et l'efficacité de la micafungine sodium n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 4 mois. La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 4 mois.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Un total de 418 participants aux études cliniques sur la micafungine sodium étaient âgés de 65 ans ou plus, et 124 sujets avaient 75 ans ou plus. Aucune différence globale n'a été observée sur le plan 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 la micafungine sodium, notamment des éruptions cutanées, du prurit, une enflure du visage et une vasodilatation. De graves réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, y compris le choc) ont été signalées lors de l'administration de la micafungine sodium.

Des réactions au point d'injection, y compris des phlébites et des thrombophlébites, ont été signalées avec des doses de 50 à 150 mg/jour de micafungine sodium. Ces réactions ont eu tendance à survenir plus souvent chez les patients recevant la micafungine sodium au moyen d'une tubulure intraveineuse périphérique.

Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Adultes

Candidémie et autres infection à *Candida* :

Lors d'une étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu portant sur le traitement de la candidémie et d'autres infections à *Candida*, des effets indésirables sont survenus en cours de traitement 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 la micafungine sodium à 100 mg/jour, la micafungine sodium à 150 mg/jour et la caspofungine (70/50 mg/jour). Les effets indésirables sélectionnés survenus en cours de traitement chez $\geq 5\%$ des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement de l'étude sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Effets indésirables sélectionnés survenus en cours de traitement* chez des patients adultes atteints de candidémie ou d'autres infections à <i>Candida</i>			
Classe d'organe ou de système[†] (terme privilégié[‡])	Micafungine sodium à 100 mg n (%)	Micafungine sodium à 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 du métabolisme et de la nutrition	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/réactions au point d'administration	59 (30)	56 (28)	51 (26)
Pyrexie	14 (7)	22 (11)	15 (8)
Explorations	36 (18)	49 (24)	37 (19)

Tableau 1 : Effets indésirables sélectionnés survenus en cours de traitement* chez des patients adultes atteints de candidémie ou d'autres infections à <i>Candida</i>			
Classe d'organe ou de système[†] (terme privilégié[‡])	Micafungine sodium à 100 mg n (%)	Micafungine sodium à 150 mg n (%)	Comparateur[§] n (%)
Nombre de patients	200	202	193
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 répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude

* Pendant le traitement i.v. + 3 jours

[†] MedDRA v5.0

[‡] Au sein d'une classe d'organe ou de système, les patients peuvent présenter plus d'un effet indésirable.

[§] Dose d'attaque de 70 mg le jour 1, suivie d'une dose de 50 mg/jour par la suite (casprofungine)

Dans une deuxième étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu portant sur le traitement de la candidémie et d'autres infections à *Candida*, des effets indésirables sont survenus en cours de traitement chez 245 patients sur 264 (93 %) et chez 250 patients sur 265 (94 %) respectivement des groupes traités par la micafungine sodium (100 mg/jour) et Amphotéricine B (3 mg/kg/jour). Les effets indésirables notables suivants sont survenus en cours de traitement chez les patients âgés d'au moins 16 ans : nausées (10 % p/r à 8 %), diarrhée (11 % p/r à 11 %), vomissements (13 % p/r à 9 %), anomalies aux tests de la fonction hépatique (4 % p/r à 3 %), augmentation de l'aspartate aminotransférase (3 % p/r à 2 %) et augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang (3 % p/r à 2 %), respectivement, dans les groupes traités par la micafungine sodium et Amphotéricine B.

Candidose œsophagienne : Lors d'une étude de phase III à répartition aléatoire et à double insu sur le traitement de la candidose œsophagienne, un total de 202 patients adultes sur 260 (78 %) traités par la micafungine sodium à 150 mg/jour et 186 patients sur 258 (72 %) traités par le fluconazole intraveineux à 200 mg/jour ont présenté des effets indésirables.

Des effets indésirables survenus en cours de traitement et ayant entraîné l'arrêt du médicament ont été signalés chez 17 (7 %) patients traités par la micafungine sodium et 12 (5 %) patients traités par le fluconazole. Les effets indésirables sélectionnés survenus en cours de traitement chez ≥ 5 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables sélectionnés survenus en cours de traitement* chez les patients adultes atteints de candidose œsophagienne		
Classe d'organe ou de système[†] (terme privilégié)[‡]	Micafungine sodium 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)

Tableau 2 : Effets indésirables sélectionnés survenus en cours de traitement* chez les patients adultes atteints de candidose œsophagienne		
Classe d'organe ou de système† (terme privilégié) ‡	Micafungine sodium 150 mg/jour n (%)	Comparateur§ n (%)
Nombre de patients	260	258
Vomissements	17 (7)	17 (7)
Douleurs abdominales SAP	10 (3,8)	15 (5,8)
Troubles généraux/réactions au point d'administration	52 (20)	45 (17)
Pyrexie	34 (13)	21 (8)
Troubles du système nerveux	42 (16)	40 (16)
Céphalées	22 (9)	20 (8)
Troubles vasculaires	54 (21)	21 (8)
Phlébite	49 (19)	13 (5)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	36 (14)	26 (10)
Éruption cutanée	14 (5)	6 (2)

Base de patients : tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude

* Pendant le traitement + 3 jours

† MedDRA v5.0

‡ Au sein d'une classe d'organe ou de système, les patients peuvent présenter plus d'un effet indésirable

§ Fluconazole à 200 mg/jour

Prophylaxie des infections à *Candida* chez les receveurs d'une greffe de cellules souches

hématopoïétiques : Une étude de phase III à double insu a été menée auprès d'un total de 791 patients adultes devant subir une greffe autologue ou allogène de cellules souches hématopoïétiques. La durée médiane du traitement était de 18 jours (plage de 1 à 46 jours) dans les deux groupes de traitement.

L'ensemble des patients traités par la micafungine sodium (382) et traités par le fluconazole (409) ont présenté au moins un effet indésirable pendant l'étude. Des effets indésirables survenus en cours de traitement et ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été signalés chez 15 (4 %) patients traités par la micafungine sodium et 32 (8 %) patients traités par le fluconazole. Les effets indésirables sélectionnés survenus en cours de traitement chez ≥ 15 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés au tableau 3.

Tableau 3 : Effets indésirables survenus en cours de traitement* chez les patients adultes recevant une prophylaxie contre les infections à <i>Candida</i> après une greffe de cellules souches hématopoïétiques		
Classe d'organe ou de système[‡] (terme privilégié) [†]	Micafungine sodium 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)
Douleur abdominale	100 (26)	93 (23)
Troubles du sang et du système lymphatique	368 (96)	385 (94)
Neutropénie	288 (75)	297 (73)
Thrombocytopénie	286 (75)	280 (69)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	257 (67)	275 (67)
Éruption cutanée	95 (25)	91 (22)
Troubles du système nerveux	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 répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude

* Pendant le traitement + 3 jours

[‡] MedDRA v12.0

[†] Au sein d'une classe d'organe ou de système, les patients peuvent présenter plus d'un effet indésirable.

[‡] Fluconazole à 400 mg/jour

Effets indésirables sélectionnés survenus en cours de traitement signalés chez < 5 % des patients dans l'ensemble des études cliniques menées chez les adultes

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

Parmi l'ensemble des patients adultes traités par la micafungine sodium, 2 497 (91 %) ont présenté un effet indésirable.

Les effets indésirables graves les plus fréquents chez les patients adultes traités par la micafungine sodium ont été la septicémie (63 cas ou 2 %), l'insuffisance respiratoire (86 cas ou 3 %), le choc septique (50 cas ou 2 %), la pneumonie (39 cas ou 1 %), l'hypotension (36 cas ou 1 %), la défaillance multi-organique (32 cas ou 1%), l'insuffisance rénale (32 cas ou 1 %), l'arrêt cardiaque (24 cas ou 1 %), la pyrexie (23 cas ou 1 %) et la septicémie bactérienne (21 cas ou

1 %).

Les autres effets indésirables survenus en cours de traitement signalés chez < 5 % de l'ensemble des patients adultes traités par la micafungine sodium sont énumérés ci-dessous :

- *Troubles du sang et du système lymphatique* : coagulopathie, pancytopenie, purpura thrombocytopénique thrombotique
- *Troubles cardiaques* : arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, épanchement péricardique
- *Troubles généraux et réactions au point d'administration* : réaction à la perfusion, thrombose au point d'injection
- *Troubles hépatobiliaires* : lésions hépatocellulaires, y compris des cas mortels, hépatomégalie, jaunisse, insuffisance hépatique
- *Troubles du système immunitaire* : hypersensibilité, réaction anaphylactique
- *Troubles du système nerveux* : convulsions, encéphalopathie, hémorragie intracrânienne
- *Troubles psychiatriques* : délire
- *Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés* : urticaire

Enfants

L'innocuité globale de la micafungine sodium a été évaluée chez 479 patients âgés de 3 jours à 16 ans qui ont reçu au moins une dose de micafungine sodium dans le cadre de 11 études cliniques. La durée moyenne du traitement était de 24,8 jours. Au total, 246 patients ont reçu au moins une dose de micafungine sodium de 2 mg/kg ou plus.

Parmi ces patients pédiatriques, 264 (55 %) étaient des garçons et 319 (67 %) étaient de race blanche. La répartition par âge était comme suit : 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 l'ensemble des études menées chez des enfants portant sur la micafungine sodium, 439 patients sur 479 (92 %) ont présenté au moins un effet indésirable en cours de traitement.

Deux études comprenant des patients pédiatriques étaient à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par traitement actif : L'étude sur la candidose invasive et la candidémie a évalué l'efficacité et l'innocuité de la micafungine sodium (dose de 2 mg/kg/jour chez les patients pesant ≤ 40 kg et dose de 100 mg/jour chez les patients pesant > 40 kg) comparativement à Amphotéricine B (3 mg/kg/jour) chez un total de 112 enfants. Des effets indésirables sont survenus en cours de traitement chez 51 patients sur 56 (91 %) dans le groupe traité par la micafungine sodium et chez 52 patients sur 56 (93 %) dans le groupe traité par Amphotéricine B. Les effets indésirables apparus en cours de traitement ayant entraîné l'arrêt de la micafungine sodium ont été signalés chez 2 (4 %) patients pédiatriques; ces effets étaient une insuffisance rénale aiguë et un arrêt cardiaque.

L'étude sur la prophylaxie chez les patients ayant subi une GCSH ont analysé l'efficacité de la micafungine sodium (1 mg/kg/jour pour les patients pesant ≤ 50 kg et 50 mg/jour pour les patients pesant > 50 kg) comparativement au fluconazole (8 mg/kg/jour pour les patients pesant ≤ 50 kg et 400 mg/jour pour les patients pesant > 50 kg). Les 91 patients pédiatriques ont tous

présenté au moins un effet indésirable en cours de traitement. Trois patients pédiatriques (7 %) ont cessé de recevoir la micafungine sodium en raison d'effets indésirables; ces effets étaient une arthralgie, une hémorragie intracrânienne et une méningite.

L'incidence des effets indésirables suivants survenus en cours de traitement était plus élevée chez les patients pédiatriques que chez les adultes : éruption cutanée, prurit, urticaire, réactions liées à la perfusion et augmentation de l'alanine aminotransférase.

Les effets indésirables sélectionnés survenus en cours de traitement (≥ 15 %) chez les patients pédiatriques et plus fréquemment dans le groupe traité par la micafungine sodium, dans l'ensemble des études pédiatriques sur la micafungine sodium et dans les deux études comparatives (candidémie et prophylaxie) décrits dans la section ci-dessus sont présentés au tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables sélectionnés survenus en cours de traitement chez ≥ 15 % des patients pédiatriques dans l'ensemble des études cliniques, chez les patients pédiatriques atteints de candidémie et d'autres infections à <i>Candida</i> (C/CI) et chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques pendant la prophylaxie des infections à <i>Candida</i>					
Classe d'organe ou de système ^y (terme privilégié) [†]	Tous les patients traités par la micafungine sodium n = 479 n (%)	C/CI		Prophylaxie	
		Micafungine sodium n = 56 n (%)	Comparateur [‡] n = 56 n (%)	Micafungine sodium 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 et réactions au point d'administration	256 (53)	14 (25)	14 (25)	41 (95)	46 (96)
Pyrexie	103 (22)	5 (9)	9 (16)	26 (61)	31 (65)
Réaction liée à la perfusion	24 (5)	0	3 (5)	7 (16)	4 (8)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	197 (41)	11 (20)	8 (14)	33 (77)	38 (79)
Prurit	54 (11)	0	1 (2)	14 (33)	15 (31)
Éruption cutanée	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)

Tableau 4 : Effets indésirables sélectionnés survenus en cours de traitement chez ≥ 15 % des patients pédiatriques dans l'ensemble des études cliniques, chez les patients pédiatriques atteints de candidémie et d'autres infections à *Candida* (C/CI) et chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques pendant la prophylaxie des infections à *Candida*

Classe d'organe ou de système [¥] (terme privilégié) [†]	Tous les patients traités par la micafungine sodium n = 479 n (%)	C/CI		Prophylaxie	
		Micafungine sodium n = 56 n (%)	Comparateur [‡] n = 56 n (%)	Micafungine sodium n = 43 n (%)	Comparateur [§] n = 48 n (%)
Épistaxis	45 (9)	0	0	4 (9)	8 (17)
Troubles du sang et du système 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)
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 répartis aléatoirement ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

[¥] MedDRA v12.0

[†] Au sein d'une classe d'organe ou de système, les patients peuvent présenter plus d'un effet indésirable.

[‡] Amphotéricine B

[§] Fluconazole

Les autres effets indésirables apparus en cours de traitement signalés chez < 15 % des enfants recevant la micafungine sodium dans l'ensemble des études cliniques ont été les suivants :

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

Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant l'utilisation de la micafungine sodium après son approbation. Comme ces réactions sont signalées sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable.

- *Troubles du sang et du système lymphatique* : anémie hémolytique, coagulation intravasculaire disséminée
- *Troubles hépatobiliaires* : hyperbilirubinémie, troubles hépatiques, lésions hépatocellulaires
- *Explorations* : fonction hépatique anormale, diminution du nombre de globules blancs
- *Troubles rénaux et urinaires* : insuffisance rénale aiguë et insuffisance rénale
- *Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés* : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe
- *Troubles vasculaires* : choc

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Au total, 14 études cliniques sur les interactions médicament-médicament ont été menées chez des volontaires en bonne santé afin d'évaluer le risque d'interaction entre la micafungine sodium 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. Dans ces études, aucune interaction n'a modifié la pharmacocinétique de la micafungine.

L'administration concomitante de micafungine sodium et de désoxycholate d'amphotéricine B a été associée à une augmentation de 30 % de l'exposition au désoxycholate d'amphotéricine B. La signification clinique de cette augmentation n'est pas claire, mais cette administration concomitante ne devrait être utilisée que lorsque les bienfaits l'emportent clairement sur les risques, et ce, dans le contexte d'une surveillance étroite des effets toxiques du désoxycholate d'amphotéricine B.

L'administration concomitante de voriconazole et de micafungine sodium a été associée à une réduction moyenne d'environ 20 % de l'exposition au voriconazole. Dans la même étude, l'administration concomitante du placebo et du voriconazole a été associée à une réduction semblable de l'exposition au voriconazole. Après correction de l'effet de la micafungine sodium en fonction de l'effet du placebo, aucun effet significatif de la micafungine sodium sur la pharmacocinétique du voriconazole n'a été observé.

Les doses uniques ou multiples de micafungine sodium 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 micafungine sodium 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 micafungine 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 micafungine à l'état d'équilibre comparativement à l'itraconazole seul. Les patients recevant le sirolimus, l'itraconazole ou la nifédipine en association avec La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler toute toxicité liée au sirolimus, à l'itraconazole ou à la nifédipine. La dose de sirolimus, d'itraconazole ou de nifédipine doit être réduite au besoin.

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

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les herbes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les tests de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % dans un contenant GALAXY (plastique PL 2501) est une solution prémélangée destinée uniquement à la perfusion intraveineuse.

- Aucune dilution supplémentaire n'est nécessaire.
- Vérifier s'il y a des micro-fuites en pressant fermement le contenant. En cas de fuite, jeter la solution, car la stérilité pourrait être compromise.

Ne pas mélanger ou perfuser la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % conjointement avec d'autres médicaments. Il a été démontré que la micafungine précipite lorsqu'elle est mélangée directement avec certains autres médicaments couramment utilisés.

La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de particules ou de décoloration avant l'administration, lorsque la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser s'il y a des signes de précipitation ou de corps étrangers.

- La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ne contient aucun agent de conservation. Jeter les sacs partiellement utilisés.
Ne pas congeler.
- La solution est stable jusqu'à 30 jours dans son emballage d'origine à température ambiante allant jusqu'à 25 °C (77 °F).
- Le produit n'a pas besoin d'être protégé de la lumière pendant l'administration.

Dose recommandée et modification posologique

Tableau 5 : Posologie de la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % chez les adultes	
Indication	Dose recommandée
	Adultes
Traitement de la candidémie, de la candidose disséminée aiguë, de la péritonite à <i>Candida</i> et des abcès infectieux	100 mg/jour ¹
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les receveurs d'une GCSH	50 mg/jour ²
Traitement de la candidose œsophagienne	150 mg/jour ³

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

² Chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) traités avec succès par prophylaxie, la durée moyenne de la prophylaxie était de 19 jours (plage de 6 à 51 jours)

³ Chez les patients traités avec succès pour une candidose œsophagienne, la durée moyenne du traitement était de 15 jours (plage de 10 à 30 jours)

Dose et calendrier d'injection de la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % chez les patients pédiatriques

Les doses recommandées pour les enfants selon l'indication et le poids sont présentées au tableau 6.

Tableau 6 : Micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % chez les patients pédiatriques âgés de 4 mois et plus		
Indication	Dose administrée une fois par jour chez les enfants (âgés ≥ 4 mois)	
	30 kg ou moins	Plus de 30 kg
Traitement de la candidémie, de la candidose disséminée aiguë, de la péritonite à <i>Candida</i> et des abcès infectieux	2 mg/kg (dose quotidienne maximale de 100 mg)	

Tableau 6 : Micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % chez les patients pédiatriques âgés de 4 mois et plus		
Indication	Dose administrée une fois par jour chez les enfants (âgés ≥ 4 mois)	
	30 kg ou moins	Plus de 30 kg
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les receveurs d'une GCSH	1 mg/kg (dose quotidienne maximale de 50 mg)	
Traitement de la candidose œsophagienne	3 mg/kg	2,5 mg/kg (dose quotidienne maximale de 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 micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %.

Sexe/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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % 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**).

Administration

DIRECTIVES POUR L'ADMINISTRATION DE LA MICA FUNGINE DANS UNE SOLUTION DE CHLORURE DE SODIUM INJECTABLE À 0,9 % FOURNIE DANS UN CONTENANT GALAXY (PLASTIQUE PL 2501)

Préparation pour l'administration

- Suspendre le contenant au support.
- Retirer le protecteur de l'orifice de sortie au bas du contenant.
- Fixer le dispositif d'administration intraveineuse au port de sortie.

SURDOSAGE

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

La micafungine sodium est très fortement liée aux protéines et, par conséquent, ne peut être dialysée. Aucun cas de surdosage à la micafungine sodium % n'a été signalé. Des doses quotidiennes répétées allant jusqu'à 8 mg/kg (dose totale maximale de 896 mg) chez les patients adultes, jusqu'à 6 mg/kg chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 4 mois, et jusqu'à 10 mg/kg chez les patients pédiatriques âgés de < 4 mois ont été administrées dans le cadre d'études cliniques, et aucune toxicité limitant la dose n'a été signalée. La dose létale minimale de micafungine sodium est de 125 mg/kg chez le rat, ce qui équivaut à 8 fois la dose clinique maximale recommandée chez l'adulte (150 mg) et environ 7 fois la dose clinique maximale 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 composé lipopeptidique semi-synthétique (échinocandine) produit par modification chimique d'un produit de fermentation de *Coleophoma empetri* F-11899. La micafungine fait partie d'une classe de médicaments antifongiques appelés échinocandines. La micafungine inhibe la synthèse du 1,3-bêta-D glucan, un composant essentiel des parois cellulaires fongiques, qui n'est pas présent dans les cellules des mammifères.

Résistance aux médicaments

Des cas d'échec clinique ont été signalés chez des patients recevant la micafungine en raison de l'apparition d'une résistance au médicament. Certains de ces rapports ont identifié des mutations particulières dans la composante protéique *FKS* de l'enzyme glucane synthase, qui sont associées à des concentrations minimales inhibitrices (CMI) plus élevées et à des infections perthérapeutiques.

Pharmacocinétique

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

Le rapport aire sous la courbe concentration (ASC)-temps 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.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques de la micafungine chez les 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)	Cl (mL/min/kg)
Patients présentant une CI [Jour 1] [État d'équilibre]	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 Patients présentant une 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
Receveurs de GCSH [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; HSCT = greffe de cellules souches hématopoïétiques; 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 ± 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 mcg/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 ω -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*.

Dans quatre études menées auprès de 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 les 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 dose intraveineuse de micafungine sodique marquée au ^{14}C 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

Enfants (4 mois à 16 ans) : La pharmacocinétique de la micafungine chez 229 enfants âgés de 4 mois ou plus à 16 ans a été caractérisée selon la pharmacocinétique de population. L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients pédiatriques a montré que le poids corporel était le principal facteur déterminant de la clairance systémique totale. Par conséquent, une dose ajustée en fonction du poids (mg/kg) a été utilisée pour réduire la variabilité de l'exposition d'un sujet à l'autre et pour faire correspondre l'exposition chez les patients pédiatriques à celle des adultes. L'exposition à la micafungine était proportionnelle à la dose dans les plages de dose et d'âge étudiées (tableau 8).

Tableau 8 : Résumé (moyenne +/- écart-type) des paramètres pharmacocinétiques de la micafungine chez les patients pédiatriques âgés de 4 mois et plus (à l'état d'équilibre)						
Groupe de poids corporel	N	Dose[§] mg/kg	C_{max}-éé[†] (mcg/mL)	ASC_{éé}[†] (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)

[†] Dérivé des simulations du modèle de pharmacocinétique de population

[‡] Dérivé du modèle de pharmacocinétique de population

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'exposition et l'élimination d'une dose de 50 mg de micafungine sodium 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 personnes âgées.

Race et sexe : Aucun ajustement posologique de la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % n'est nécessaire en fonction du sexe ou de la race. Après l'administration de 14 doses quotidiennes de 150 mg à des sujets en bonne santé, l'ASC de la micafungine chez les femmes était plus élevée d'environ 23 % par rapport aux hommes, en raison de leur poids corporel plus faible. Aucune différence notable n'a été observée entre les sujets de race blanche, de race noire et hispaniques. L'ASC de la micafungine était 26 % plus élevée chez les sujets japonais, comparativement aux sujets noirs, en raison de leur poids corporel plus faible.

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une perfusion unique d'une heure de 100 mg de micafungine sodium a été administrée à neuf sujets adultes atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et à neuf sujets appariés pour 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 modifiées de façon significative 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 micafungine sodium a été administrée à huit sujets adultes présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) et à huit sujets appariés pour l'âge, le sexe et le poids, et présentant une fonction hépatique normale. Les valeurs des C_{max} et de l'ASC de la micafungine étaient inférieures d'environ 22 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée, comparativement aux sujets normaux. Cette différence d'exposition à la micafungine ne requiert pas d'ajustement posologique de la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Une perfusion unique d'une heure de 100 mg de micafungine sodium a été administrée à huit sujets adultes atteints d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh de 10 à 12) et à huit sujets appariés pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le poids, et présentant une fonction hépatique normale. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC de la micafungine étaient inférieures d'environ 30 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave, comparativement aux sujets normaux. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC du métabolite M-5 étaient environ 2,3 fois plus élevées chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave comparativement aux sujets normaux; cependant, 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 la micafungine n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Aucune étude n'a été menée chez des sujets pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % au réfrigérateur entre 2°C et 8°C dans l'emballage d'origine. Le médicament est sensible à la lumière; gardez-le dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation. Ne pas utiliser après la date de péremption imprimée sur l'emballage et l'étiquette du contenant.

Le produit médicamenteux doit être conservé dans les conditions prescrites au réfrigérateur. Dans de rares cas, le produit non ouvert/stérile dans son emballage d'origine peut être conservé à la température ambiante de 25 °C pour un maximum de 10 jours au besoin. Si un produit reste à température ambiante pendant plus de 10 jours, il doit être jeté.

Ne pas congeler, et ne pas utiliser la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % si elle a été congelée.

Remarque : La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ne contient aucun agent de conservation.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % est offerte dans des contenants GALAXY à dose unique de 50 mL, 100 mL ou 150 mL réfrigérés dans les présentations suivantes :

50 mg/50 mL (1 mg/mL) : contenant 50 mg de micafungine (équivalent à 50,87 mg de micafungine sodique); 36 mg d'acide citrique anhydre, USP; 450 mg de chlorure de sodium, USP; 92 mg de citrate de sodium dihydraté, USP.

100 mg/100 mL (1 mg/mL) : contenant 100 mg de micafungine (équivalent à 101,73 mg de micafungine sodique); 72 mg d'acide citrique anhydre, USP; 900 mg de chlorure de sodium, USP; 184 mg de citrate de sodium dihydraté, USP.

150 mg/150 mL (1 mg/mL) : contenant 150 mg de micafungine (équivalent à 152,60 mg de micafungine sodique); 108 mg d'acide citrique anhydre, USP; 1350 mg de chlorure de sodium, USP; 276 mg de citrate de sodium dihydraté, USP.

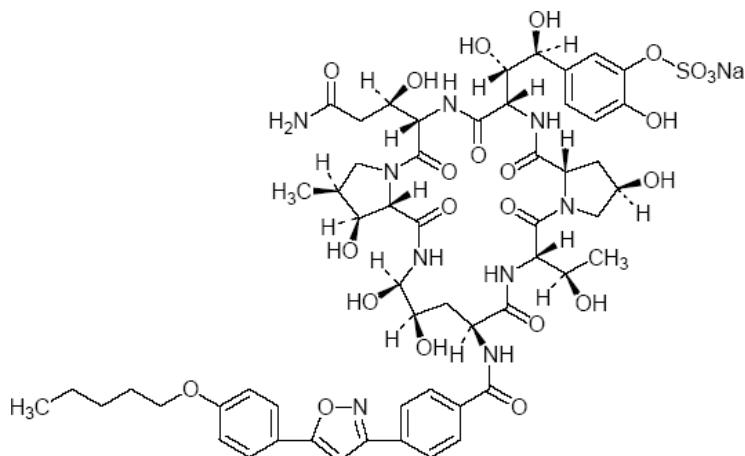
La solution prémélangée est limpide et incolore et possède un pH variant de 4,5 à 5,1.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom propre :	micafungine sodique
Nom chimique :	sel monosodique de pneumocandine A0, 1-[(4R,5R)-4,5-dihydroxy-N ² -[4-[5-[4-(pentyloxy)phényle]-3-isoxazolyl]benzoyle]-L-ornithine]-4-[(4S)-4-hydroxy-4-[4-hydroxy-3-(sulfooxy)phényle]-L-thréonine]-
Formule moléculaire :	C ₅₆ H ₇₀ N ₉ NaO ₃ S
Masse moléculaire :	1 292,26
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :	<p><i>Forme physique</i> : 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.</p> <p><i>pH</i> : Le pH de la solution reconstituée, avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP, se situe entre 5,0 et 7,0.</p>
-------------------------------	---

ESSAIS CLINIQUES

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

L'innocuité et l'efficacité de la micafungine sodium chez les patients pédiatriques âgés de quatre (4) mois à 16 ans sont appuyées par des données probantes provenant de deux études menées auprès d'adultes et d'enfants, ainsi que par des données pharmacocinétiques chez les enfants.

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

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur la micafungine sodium utilisée pour traiter la candidémie et d'autres infections à <i>Candida</i>				
Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans	Âge moyen (plage)	Sexe	Race
Étude 03-0-192 : Étude de non-infériorité de phase III, à répartition aléatoire (1:1:1), à double insu et à groupes parallèles (menée chez des patients adultes seulement)				
Micafungine sodium à 0,9 % à 100 mg/jour, par voie perfusion, d'un minimum de 14 jours à un maximum de 4 semaines*.	191	56,61 (18 à 92)	H = 107 (56 %) F = 84 (44 %)	Blanc = 134 (70 %) Noir = 21 (11 %) Autre = 36 (19 %)
Micafungine sodium à 150 mg/jour, par voie intraveineuse perfusion, minimum de 14 jours et maximum de 4 semaines*.	199	55,41 (18 à 90)	H = 117 (59 %) F = 82 (41 %)	Blanc = 129 (65 %) Noirs = 36 (18 %) Autre = 34 (17 %)
Caspofungine à 70 mg le jour 1 et à 50 mg/jour par la suite, par voie intraveineuse perfusion, d'un minimum de 14 jours à un maximum de 4 semaines*.	188	55,84 (19 à 95)	H = 112 (60 %) F = 76 (40 %)	Blanc = 129 (69 %) Noir = 26 (14 %) Autre = 33 (18 %)
Étude FG-463-21-08 : Étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles				
Perfusion i.v. une fois par jour de Micafungine sodium à 100 mg/jour [†] chez les patients pesant moins de 40 kg et à 2 mg/kg chez les patients pesant 40 kg ou plus pendant un minimum de 14 jours et un maximum de 4 semaines*.	Adultes			
	247 [‡]	52,7 (18 à 89)	H = 155 (63 %) F = 92 (37 %)	Blanc = 149 (60 %) Noir = 13 (5 %) Autre = 85 (34 %)
	Enfants			
	48	4,0 (0 à 15)	H = 31 (65 %) F = 17 (35 %)	Blanc = 27 (56 %) Noir = 5 (10 %)

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur la micafungine sodium utilisée pour traiter la candidémie et d'autres infections à <i>Candida</i>				
Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans	Âge moyen (plage)	Sexe	Race
				Autre = 16 (33 %)
Perfusion i.v. une fois par jour de Amphotéricine B à 3 mg/kg pendant un minimum de 14 jours et un maximum de 4 semaines [*] .	Adultes			
	247 [†]	53,6 (16 à 97)	H = 147 (60 %) F = 100 (40 %)	Blanc = 153 (62 %) Noir = 10 (4 %) Autre = 84 (34 %)
	Enfants			
	50	2,2 (0 à 15)	H = 30 (60 %) F = 20 (40 %)	Blanc = 25 (50 %) Noir = 9 (18 %) Autre = 16 (32 %)

* L'administration du médicament à l'étude pouvait être prolongée jusqu'à un maximum de 8 semaines chez les patients atteints de candidose disséminée chronique, d'ostéomyélite à *Candida* ou d'endocardite à *Candida*.

† Des augmentations de la dose de micafungine à 200 mg/jour (patients pesant > 40 kg) ou à 4 mg/kg/jour (patients pesant ≤ 40 kg) étaient permises. Des augmentations de la dose d'Amphotéricine B allant jusqu'à 5 mg/kg étaient permises.

‡ L'ensemble d'analyse intégral modifié par le comité d'examen indépendant des données (EAIM-CEID) a été utilisé dans la présentation de l'analyse de l'efficacité pour l'étude FG-463-21-08 (tableau 11). La population EAIM-CEID s'établissait comme suit : N = 248 pour la micafungine sodium et N = 246 pour Amphotéricine B.

Résultats des études

Étude portant sur des adultes seulement

Deux doses de micafungine sodium ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu visant à déterminer l'efficacité et l'innocuité de la micafungine par rapport à celles de la caspofungine chez des adultes atteints de candidose invasive et de candidémie. Les patients étaient répartis aléatoirement pour recevoir une perfusion intraveineuse (i.v.) de micafungine sodium une fois par jour, à raison de 100 mg/jour ou 150 mg/jour, ou une perfusion i.v. de caspofungine (dose d'attaque de 70 mg suivie d'une dose d'entretien de 50 mg). Les patients étaient stratifiés selon leur score APACHE II (≤ 20 ou > 20) et leur région géographique. Les patients atteints d'endocardite à *Candida* étaient exclus de cette analyse. Les résultats étaient évalués selon la réussite globale du traitement d'après la réponse clinique (résolution complète ou réduction des signes et symptômes attribuables à l'infection ainsi que des anomalies radiographiques de l'infection à *Candida*, en l'absence de traitement antifongique supplémentaire) et mycologique (éradication ou éradication présumée) à la fin du traitement i.v. Les décès survenus pendant le traitement i.v. par le médicament à l'étude étaient considérés comme des échecs thérapeutiques.

Dans cette étude, 111 patients sur 578 (19,2 %) ont présenté un score APACHE II initial > 20, et 50 patients sur 578 (8,7 %) étaient neutropéniques au départ (nombre absolu de neutrophiles inférieur à 500 cellules/mm³). Le tableau 10 présente les données sur les résultats, les rechutes et la mortalité avec la dose recommandée de micafungine sodium (100 mg/jour) et celle de la caspofungine.

Tableau 10 : Analyse de l'efficacité : Réussite du traitement chez les patients atteints de candidémie ou d'une autre infection à <i>Candida</i> dans l'étude 03-0-192 (patients adultes seulement)		
	Micafungine sodium à 100 mg/jour n (%) Différence entre les traitements (%) (IC à 95 %)	Comparateur¹ n (%)
Réussite du traitement 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 présentant une neutropénie au départ	14/22 (63,6)	5/11 (45,5)
Réussite par site d'infection		
Candidémie	116/163 (71,2)	103/161 (64)
Abcès	4/5 (80)	5/9 (55,6)
Aiguë disséminée³	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
Poumons/peau	0/1	0
Poumons/rate	0/1	0
Foie	0	0/2
Abcès intra-abdominal	0	3/5
Chronique disséminée	0/1	0
Péritonite	4/6 (66,7)	2/5 (40,0)
Réussite par 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
Rechute après 6 semaines⁵	49/135 (36,3)	44/119 (37)
Globalement	5	4
Confirmées par culture	11	5
Traitement antifongique systémique requis	17	16
Décès pendant le suivi	16	19
Non évaluée		
Mortalité globale dans l'étude	58/200 (29)	51/193 (26,4)
Mortalité pendant le traitement i.v.	28/200 (14)	27/193 (14)
Mortalité attribuable à une infection fongique	7/200 (3,5)	7/193 (3,6)

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

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

³ Les patients pouvaient présenter une atteinte disséminée touchant > 1 organe

⁴ Les patients pouvaient présenter au départ une infection causée par > 1 espèce

⁵ Tous les patients présentant une rechute confirmée par culture ou nécessitant un traitement antifongique à action générale au cours de la période post-traitement pour une infection à *Candida* soupçonnée ou avérée, y compris les patients décédés ou non évalués pendant le suivi.

Étude portant sur des adultes et des enfants

Adultes

Dans une deuxième étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles menée auprès de 494 adultes et 98 enfants, l'efficacité et l'innocuité de la micafungine sodium par rapport à Amphotéricine B ont été évaluées chez des patients atteints de candidose invasive ou de candidémie, neutropéniques (nombre absolu de neutrophiles [NAN] < 500 cellules/mcL) ou sans neutropénie. Les patients ont reçu une dose initiale de micafungine à 100 mg 1 f.p.j. (2,0 mg/kg pour les patients pesant ≤ 40 kg) ou d'Amphotéricine B à 3 mg/kg par perfusion i.v. d'une heure à l'insu.

Le principal critère d'évaluation était la réussite du traitement selon la réponse clinique (complète ou partielle) et mycologique (éradication ou éradication présumée) à la fin du traitement i.v. et en l'absence de traitement antifongique à action générale supplémentaire. Les décès survenus pendant le traitement i.v. par le médicament à l'étude étaient considérés comme des échecs thérapeutiques.

Dans cette étude, un total de 32 patients adultes sur 248 (12,9 %) dans le groupe micafungine et 25 patients adultes sur 246 (10 %) dans le groupe Amphotéricine B étaient neutropéniques au départ (nombre absolu de neutrophiles inférieur à 500 cellules/mcL). Au début de l'étude, 61 patients sur 226 (27 %) du groupe micafungine et 53 patients sur 219 (24,2 %) du groupe Amphotéricine B présentaient un score APACHE II > 20. Le tableau 11 présente les données sur les résultats, les rechutes et la mortalité chez les adultes avec la dose recommandée de micafungine sodium (100 mg/jour) et celle d'Amphotéricine B.

	Micafungine sodium 100 mg/jour n (%)	Comparateur[†] n (%)
Réussite du traitement à la fin du traitement i.v.¹	156/248 (62,9)	149/246 (60,6)
Différence entre les traitements (%) (IC à 95 %)²	2,3 (-5,7, 11,4)	
Réussite chez les patients présentant une neutropénie au départ³	15/32 (46,9)	11/25 (44,0)
Réussite par type d'infection		
Candidémie	131/206 (63,6)	129/209 (61,7)
Candidose invasive	24/40 (60,0)	20/37 (54,1)
Réussite par site d'infection		
Abscess	4/5 (80)	4/6 (66,7)

Tableau 11 : Analyse de l'efficacité : Réussite du traitement chez les patients atteints de candidémie ou d'une autre infection à *Candida* dans l'étude FG-463-21-08 (patients adultes)

	Micafungine sodium 100 mg/jour n (%)	Comparateur [†] n (%)
Sang	127/203 (62,6)	129/207 (62,3)
Os	0/0	0/1 (0,0)
Liée à la tubulure/au cathéter central	4/4 (100,0)	0/2 (0,0)
Disséminée	5/10 (50,0)	5/10 (50,0)
Endocardie	1/2 (50,0)	3/5 (60,0)
Rein	0/0	0/1 (0,0)
Péritonite	13/20 (65,0)	8/14 (57,1)
Réussite par 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		
Globalement	57/156 (36,5)	60/149 (40,3)
Confirmées par culture	6/156 (3,8)	5/149 (3,4)
Traitement antifongique à action générale après le traitement	18/156 (11,5)	19/149 (12,8)
Décès pendant le suivi ⁵	33/156 (21,2)	36/149 (24,2)
Mortalité globale dans l'étude		
Mortalité pendant le traitement i.v. ⁶	50/264 (18,9)	53/267 (19,9)
Mortalité attribuable à une infection fongique	34/264 (12,9)	25/267 (9,4)

[†] Amphotéricine B à 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 à l'insu. Les patients décédés pendant le traitement (du jour de la première dose au jour de la dernière dose + 1 jour), ceux ayant raté l'évaluation et ceux ayant satisfait à l'un des trois critères suivants en cas de traitement antifongique à action générale furent considérés comme des échecs thérapeutiques : 1) usage préthérapeutique (dans les 72 heures précédant l'administration du médicament à l'étude) d'un antifongique à action générale (i.v., par voie orale ou par accès i.v. central) à des fins thérapeutiques non prophylactiques pendant > 2 jours; 2) usage de tout antifongique à action générale durant le traitement à l'étude pendant > 1 jour; ou 3) usage post-thérapeutique d'un antifongique à action générale à des fins thérapeutiques amorcé dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement à l'étude.

² Micafungine 100 et Amphotéricine B. IC à 95 % pour la différence selon la méthode de Cochran-Mantel-Haenszel, contrôlant le statut neutropénique initial.

³ La neutropénie était évaluée par l'investigateur

⁴ Les patients pouvaient présenter au départ une infection fongique causée par plus d'une espèce.

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

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

Enfants

Le taux de réponse à la fin du traitement chez les enfants traités par la micafungine sodium était de 32/48 (67 %), comparativement à 32/50 (64 %) chez les patients traités par Amphotéricine B. Dans le groupe traité par la micafungine, 3 enfants dont le traitement était réussi ont présenté une infection récurrente confirmée. Dans le groupe Amphotéricine B, aucun des patients pédiatriques traités avec succès n'a présenté d'infection récurrente.

Traitement de la candidose œsophagienne

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 12 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de candidose œsophagienne ayant participé aux études cliniques sur la micafungine sodium (patients adultes seulement)				
Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe	Race
Étude 03-7-005 : Essai de non-infériorité de phase III, multicentrique, international, à répartition aléatoire, à double insu et avec groupes parallèles				
Micafungine sodium : 150 mg/jour une fois par jour par perfusion intraveineuse pendant un minimum de 14 jours, ou 7 jours après la résolution des symptômes cliniques	260	37,2 ± 10,59 (17,0 à 80,0)	H = 131 (50 %) F = 129 (50 %)	Noir = 176 (68 %) Blanc = 38 (15 %) Métis = 32 (12 %) Autre = 14 (5 %)
Fluconazole : 200 mg/jour une fois par jour par perfusion intraveineuse pendant un minimum de 14 jours, ou 7 jours après la résolution des symptômes cliniques	258	37,5 ± 11,16 (17,0 à 87,0)	H = 116 (45 %) F = 142 (55 %)	Noir = 178 (69 %) Blanc = 35 (14 %) Métis = 29 (11 %) Autre = 16 (6 %)
Étude FG463-21-09 : Étude de phase II, multicentrique, prospective, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par un traitement de référence, avec groupes parallèles				

Tableau 12 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients atteints de candidose œsophagienne ayant participé aux études cliniques sur la micafungine sodium (patients adultes seulement)

Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets dans l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe	Race
Micafungine sodium: 50 mg/jour une fois par jour par perfusion intraveineuse pendant 14 jours	64	33,9 ± 7,5 (19 à 54)	H = 30 F = 34	Noir = 31 (48 %) Blanc = 25 (39 %) Autre = 8 (13 %)
Micafungine sodium : 100 mg/jour une fois par jour par perfusion intraveineuse pendant 14 jours	62	36,8 ± 8,1 (24 à 68)	H = 26 F = 36	Noir = 33 (53 %) Blanc = 26 (42 %) Autre = 3 (5 %)
Micafungine sodium : 150 mg/jour une fois par jour par perfusion intraveineuse pendant 14 jours	59	36,7 ± 8,8 (23 à 68)	H = 33 F = 26	Noir = 30 (51 %) Blanc = 25 (42 %) Autre = 4 (7 %)
Fluconazole : 200 mg/jour une fois par jour par perfusion intraveineuse pendant 14 jours	60	35,5 ± 8,1 (19 à 56)	H = 28 F = 32	Noir = 32 (53 %) Blanc = 22 (37 %) Autre = 6 (10 %)

Résultats des études

Lors de deux études contrôlées auxquelles ont participé 763 patients atteints de candidose œsophagienne, 445 adultes présentant une candidose confirmée par endoscopie ont reçu la micafungine sodium, tandis que 318 sujets ont reçu le fluconazole pendant une durée médiane de 14 jours (plage de 1 à 33 jours).

La micafungine sodium a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu qui a comparé la micafungine sodium à 150 mg/jour (n = 260) avec le fluconazole à 200 mg/jour par voie intraveineuse (n = 258) chez des adultes présentant une candidose œsophagienne confirmée par endoscopie. La plupart des patients de cette étude étaient infectés par le VIH et présentaient un nombre de CD4 < 100 cellules/mm³.

Les résultats ont été évalués par endoscopie et selon la réponse clinique à la fin du traitement. La guérison endoscopique était définie comme un grade endoscopique de 0 sur une échelle de 0 à 3. La guérison clinique était définie comme une résolution complète des symptômes cliniques de la candidose œsophagienne (dysphagie, odynophagie et douleur rétrosternale). La guérison thérapeutique globale était définie comme une guérison tant clinique qu'endoscopique.

L'éradication mycologique était déterminée au moyen de cultures et d'évaluations histologiques ou cytologiques d'échantillons 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 dans les groupes traités par la micafungine sodium et le fluconazole.

Tableau 13 : Résultats endoscopiques, cliniques et mycologiques pour la candidose œsophagienne à la fin du traitement			
Résultat du traitement*	Micafungine sodium 150 mg/jour N = 260	Comparateur[§] N = 258	% de 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 étaient mesurés dans la population en intention de traiter modifiée, y compris tous les patients répartis aléatoirement ayant reçu ≥ 1 dose du traitement à l'étude. Les résultats mycologiques étaient déterminés dans la population évaluable selon le protocole, y compris les patients présentant une candidose œsophagienne confirmée ayant reçu au moins 10 doses du médicament à l'étude et n'ayant pas commis d'infraction majeure au protocole.

[§]Fluconazole à 200 mg/jour

[†]Calculé avec le rapport micafungine sodium/fluconazole

La plupart des patients (96 %) de cette étude étaient porteurs de *Candida albicans* au départ. L'efficacité de la micafungine sodium a été évaluée chez moins de 10 patients porteurs d'autres souches de *Candida* que *C. albicans*, dont la plupart ont été isolées conjointement avec *C. albicans*.

Les rechutes étaient évaluées 2 et 4 semaines après le traitement chez les patients présentant une guérison thérapeutique globale à la fin du traitement. Les rechutes étaient définies comme une récurrence des symptômes cliniques ou des lésions endoscopiques (grade endoscopique > 0). Aucune différence statistiquement significative quant aux taux de rechute n'a été observée à la semaine 2 ou à la semaine 4 suivant le traitement chez les patients des groupes micafungine sodium et fluconazole, comme l'illustre le tableau 14.

Tableau 14 : Rechute de la candidose œsophagienne à la semaine 2 et jusqu'à la semaine 4 après le traitement chez les patients présentant une guérison thérapeutique globale à la fin du traitement			
Rechute	Micafungine sodium 150 mg/jour N = 223	Comparateur[§] N = 220	% de 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 (cumulatif)	73 (32,7 %)	62 (28,2 %)	4,6 % (-4,0 à 13,1)

[§]Fluconazole à 200 mg/jour

* Calculée selon le rapport micafungine sodium/fluconazole; N = nombre de patients présentant une guérison thérapeutique globale (guérison clinique et endoscopique à la fin du traitement)

[†]Les rechutes comprenaient les patients décédés ou perdus de vue et ceux ayant reçu un traitement antifongique à action générale après leur traitement

Dans cette étude, 459 des 518 patients (88,6 %) présentaient une candidose oropharyngée en plus de leur candidose œsophagienne au départ. À la fin du traitement, 192 patients sur 230 (83,5 %) traités par la micafungine sodium et 188 patients sur 229 (82,1 %) traités par le fluconazole ont connu une résolution de leurs signes et symptômes de candidose oropharyngée. Parmi ceux-ci, 32,3 % dans le groupe recevant la micafungine sodium et 18,1 % dans le groupe recevant le fluconazole (différence entre les traitements = 14,2 %; intervalle de confiance à 95 % [5,6; 22,8]) ont présenté une rechute symptomatique deux semaines après le traitement. Les rechutes comprenaient les patients décédés ou perdus de vue et ceux qui ont reçu un traitement antifongique à action générale après le traitement. Les rechutes cumulatives à la semaine 4 suivant le traitement étaient de 52,1 % dans le groupe micafungine sodium et de 39,4 % dans le groupe 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 à partir d'une étude clinique ouverte et de données pharmacocinétiques.

Prophylaxie des infections à *Candida* chez les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

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

Résultats des études

Adultes

Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu, la micafungine sodium (50 mg par voie i.v. une fois par jour) a été comparée au fluconazole (400 mg par voie i.v. une fois par jour) chez 882 (791 adultes et 91 enfants) patients 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 répartition aléatoire était comme suit : 365 (41 %) patients présentant une maladie active, 326 (37 %) patients en rémission et 195 (22 %) patients en rechute. Les maladies sous-jacentes les plus courantes au départ chez les 476 receveurs d'une greffe allogénique étaient les suivantes : leucémie myéloïde chronique (22 %), leucémie myéloïde aiguë (21 %), leucémie lymphoïde aiguë (13 %) et lymphome non hodgkinien (13 %). Chez les 404 receveurs de greffe

autologue et syngénique, les maladies sous-jacentes les plus courantes au départ étaient le myélome multiple (37,1 %), les lymphomes non hodgkiniens (36,4 %) et la maladie de Hodgkin (15,6 %). Au cours de l'étude, 198 des 882 (22,4 %) greffés ont présenté une réaction du greffon contre l'hôte avérée et 475 des 882 (53,9 %) des greffés ont reçu des médicaments immunosuppresseurs pour le traitement ou la prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte.

Le médicament à l'étude a été maintenu chez les patients jusqu'au retour des neutrophiles à un nombre absolu (NAN) de ≥ 500 cellules/mm³ ou pendant un maximum de 42 jours après la greffe. La durée moyenne d'administration du médicament a été de 18 jours (plage de 1 à 51 jours).

La réussite du traitement prophylactique était 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 post-traitement de quatre semaines. Un diagnostic d'infection fongique systémique soupçonnée a été posé chez les patients présentant une neutropénie (NAN < 500 cellules/mm³), une fièvre persistante ou récurrente (avec un 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 de plus de 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

1. 38 °C ou le fait d'avoir présenté pendant deux jours des températures > 38 °C après avoir connu au moins un épisode de température
2. 38 °C. Les receveurs de greffe décédés ou perdus de vue pendant l'étude étaient considérés comme des échecs du traitement prophylactique.

La réussite du traitement prophylactique a été documentée chez 80,7 % des greffés traités par la micafungine sodium et chez 73,7 % des greffés traités par le 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 a été de 4 (0,9 %) dans le groupe recevant la micafungine sodium et de 2 (0,4 %) dans le groupe recevant le fluconazole.

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

Tableau 16 : Résultats d'une étude clinique sur la prophylaxie des infections à *Candida* chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (patients adultes et pédiatriques)

Résultat du traitement prophylactique	Micafungine sodium 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 %)
Infection fongique soupçonnée ²	53 (12,5 %)	83 (18,2 %)
Perdu de vue	5 (1,2 %)	3 (0,7 %)

[§] Fluconazole à 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 (micafungine sodium/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

Une réussite clinique a été rapportée chez 72 % (n = 31) des patients pédiatriques traités par la micafungine sodium, comparativement à 54 % (n = 26) des patients des groupes de comparaison. Un échec thérapeutique a été signalé chez 28 % (n = 12) et 46 % (n = 22) des patients des groupes micafungine sodium et comparateurs, respectivement. Des décès ont été signalés à la fin de l'étude (4 semaines après le traitement) chez 12 % (n = 5) et 13 % (n = 6) des patients des groupes micafungine sodium et comparateurs, respectivement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La pharmacocinétique humaine de la micafungine sodium 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 montré 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 diffusion sur disque du CLSI; les résultats de la CMI et de la zone d'inhibition peuvent être interprétés 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 agents 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 sur disque 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 sensibilité 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 sur disque

Des méthodes qualitatives qui nécessitent la mesure des diamètres des zones fournissent également des estimations reproductibles de la sensibilité 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 d'évaluer la sensibilité des espèces de *Candida* à la micafungine après 24 heures. Les critères d'interprétation pour la méthode de diffusion sur disque sont présentés dans le tableau 17.

Tableau 17 : Critères d'interprétation de la sensibilité à la micafungine						
	CMI obtenues avec la méthode de microdilution en bouillon (µg/mL) après 24 heures			Diffusion sur disque après 24 heures (diamètres des zones en mm)		
	Sensible (S)	Intermédiaire (I)	Résistant (R)	Sensible (S)	Intermédiaire (I)	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 de diffusion des disques n'ont pas été établis pour cette combinaison souche/agent antifongique.

La mention « sensible » 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 à l'agent 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 le test et des méthodes employées par la personne qui réalise le test. L'utilisation de la poudre de micafungine standard et des disques de 10 mcg 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 mcg/mL) après 24 heures	Diffusion sur disque (diamètre des zones en mm) après 24 heures
<i>Candida parapsilosis</i> ATCC [†] 22019	0,5 à 2,0	14 à 23
<i>Candida krusei</i> ATCC 6258	0,12 à 0,5	23 à 29
<i>Candida tropicalis</i> ATCC 750	Sans objet [§]	24 à 30
<i>Candida albicans</i> ATCC 90028	Sans objet [§]	24 à 31

CMI : concentration minimale inhibitrice

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

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

Activité dans les modèles animaux

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

TOXICOLOGIE

Des doses élevées de micafungine sodique (5 à 8 fois la dose la plus élevée recommandée chez les humains selon les comparaisons des 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.

Cancérogenèse, mutagenèse et altération de la fertilité

Des carcinomes et adénomes hépatiques ont été observés lors d'une étude de toxicologie de 6 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 des ASC), ont présenté des plaques/zones colorées, des hépatocytes multinucléés et des foyers hépatocellulaires altérés après des périodes de récupération de un ou trois mois, ainsi que des adénomes après une période de récupération de 20 mois. Des rats soumis à la même dose de micafungine sodique pendant 6 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 la micafungine sodium 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 6 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 sur la carcinogénicité de la micafungine sodium 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 forment chez d'autres espèces ou s'il existe une dose-seuil pour cet effet.

La micafungine sodique ne s'est pas révélée mutagène ou clastogène après une série 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 recevant de la micafungine sodique par voie intraveineuse pendant 9 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 épидидymes et une réduction du nombre de spermatozoïdes. Lors d'une étude par voie intraveineuse de 39 semaines menée chez des chiens, une 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 sur les animaux 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*. 5 mai 2007; 369(9572): 1519-1527.
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*. 1er oct. 2007; 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 – Troisième édition. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne (PA), É.-U., 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), É.-U., 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), É.-U., 2009.
9. ^{Pr}Mycamine[®] (La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable, 50 mg et 100 mg de micafungine sodique par fiole) numéro de contrôle 294524. Monographie de produit, Sandoz Canada Inc. 20 mars 2025

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}Micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %[®]

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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %. 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % pour traiter l'un des différents types d'infections fongiques décrites ci-dessous.

- La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % est utilisée 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.
- La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % est utilisée 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.
- La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % est utilisée pour favoriser la prévention des infections fongiques à *Candida* chez les patients qui doivent subir une

greffe de cellules souches.

La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % n'a pas été étudiée pour le traitement d'autres types d'infections fongiques.

Les effets de ce médicament :

La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % est un antifongique qui appartient à une classe de médicaments appelés échinocandines. La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % si vous êtes allergique à ce médicament, à d'autres échinocandines (p. ex. l'acétate de caspofungine [Cancidas] ou anidulafungine [Eraxis]) ou à l'un des ingrédients que renferme la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (voir *Les ingrédients non médicinaux importants* sont).

Utilisation chez les enfants :

- La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ne doit pas être utilisée chez les patients âgés de moins de 4 mois.

L'ingrédient médicinal :

Micafungine sodique

Les ingrédients non médicinaux sont :

Acide citrique, chlorure de sodium, citrate de sodium et eau pour injection

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

Les formes posologiques sont :

Micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % est offerte sous forme de solution stérile réfrigérée dans les présentations suivantes :

50 mg/50 mL : contient 50 mg de micafungine (sous forme de micafungine sodique)

100 mg/100 mL : contient 100 mg de micafungine (sous forme de micafungine sodique)

150 mg/150 mL : contient 150 mg de micafungine (sous forme de micafungine sodique)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes :

- L'utilisation de la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % peut parfois causer de graves réactions allergiques, y compris un 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*).
- La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % peut causer des problèmes rénaux, une insuffisance rénale et des résultats anormaux aux tests de la fonction rénale.
- La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % peut causer la destruction des globules rouges appelée hémolyse ou anémie hémolytique.

Grossesse et allaitement :

La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % n'a pas été étudiée chez les femmes enceintes. La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins que le médecin ne détermine que les bienfaits potentiels justifient les risques potentiels pour le fœtus.

On ignore si la micafungine sodium est excrétée dans le lait maternel. Vous devez discuter de cette

éventualité avec votre médecin.

Utilisation chez les patients présentant 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % 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 de foie; vous êtes enceinte;
- vous allaitez;
- vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients de la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % 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
- nifédipine
- itraconazole
- amphotéricine B

Les doses de ces médicaments peuvent devoir être réduites pendant que vous recevez la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %.

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. La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % doit être administrée une fois par jour en perfusion intraveineuse lente, échelonnée sur environ une heure.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

vomissements et fatigue)			
Peu courants			
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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % comprennent les éruptions cutanées, la confusion mentale, les nausées, les vomissements, les démangeaisons, l'enflure du visage, la diarrhée, la fièvre, la fatigue et la distension des vaisseaux sanguins (vasodilatation).

La micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % peut également causer des réactions au point d'injection comme une inflammation des veines.

Les autres effets indésirables liés au médicament ayant été signalés comprennent les suivants : anémie, faible nombre de globules blancs, douleur abdominale, douleur au point d'injection, démangeaisons, difficulté à respirer, enflure des mains, des chevilles ou des pieds, altération de la fonction hépatique, troubles du sommeil, et altérations de certaines analyses sanguines de laboratoire. Des réactions allergiques potentiellement mortelles ont été signalées, quoique rarement, pendant l'administration de la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Courants			
Inflammation des veines (phlébite, thrombophlébite)		✓	
Problèmes au foie (p. ex. teinte jaune de la peau et des yeux, douleurs abdominales, nausées,		✓	

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Consultant la page web des déclarations des effets indésirables (canada.ca/drug-device-reporting) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

D'autres effets secondaires peuvent aussi survenir, quoique rarement, et, comme avec tout médicament sur ordonnance, 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 la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, veuillez communiquer avec votre médecin.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans l'emballage d'origine. Le médicament est sensible à la lumière; gardez-le dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation. Le produit médicamenteux doit être conservé dans les conditions prescrites au réfrigérateur. Dans de rares cas, le produit non ouvert/stérile dans son emballage d'origine peut être conservé à la température ambiante de 25 °C pour un maximum de 10 jours au besoin. Si un produit reste à

température ambiante pendant plus de 10 jours, il doit être jeté.

Ne pas congeler, et ne pas utiliser la micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 % si elle a été congelée.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir plus sur micafungine dans une solution de chlorure de sodium injectable à 0,9 %

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)), le site Web du fabricant <http://www.baxter.ca> ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-719-9955.

Ce dépliant a été rédigé par Corporation Baxter, située à Mississauga, en Ontario (L5N 0C2), au Canada

BAXTER ET GALAXY SONT DES MARQUES DÉPOSÉES DE BAXTER INTERNATIONAL INC.

Date de préparation : 17 SEPTEMBRE 2025