Cancidas®

MSD Merck Sharp & Dohme AG

OEMéd

Composition

Principe actif: Caspofungine sous forme de diacétate de caspofungine.

Excipients: Saccharose, D-mannitol, acide acétique glacial et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH).

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Poudre pour solution concentrée destinée à la préparation d'une solution pour perfusion.

50 mg ou 70 mg par flacon ponctionnable.

Indications/Possibilités d'emploi

- Traitement empirique en cas de suspicion d'une mycose chez les patients présentant de la fièvre et une neutropénie.
- Traitement de la candidose invasive y compris candidémie chez les patients neutropéniques et non neutropéniques.
- Traitement de la candidose œsophagienne chez les patients ne répondant pas à d'autres traitements (fluconazole, voir sous «Propriétés/Effets»).
- Traitement de la candidose oropharyngée chez les patients ne répondant pas à d'autres traitements (fluconazole, voir sous «Propriétés/Effets»).
- Traitement d'aspergilloses invasives chez les patients réfractaires ou intolérants à d'autres traitements (amphotéricine B, formules lipidiques d'amphotéricine B et/ou itraconazole). L'efficacité de la caspofungine a été évaluée lors d'une petite étude non comparative menée principalement chez des patients souffrant d'affections systémiques hématologiques malignes ou ayant subi une transplantation de moelle osseuse. On ne dispose d'aucune étude sur le traitement primaire lors d'aspergillose invasive ni d'aucune expérience clinique sur l'association avec d'autres traitements antifongiques (voir sous «Propriétés/Effets»).

Posologie/Mode d'emploi

Recommandation générale chez l'adulte

Cancidas est perfusé lentement par voie intraveineuse en l'espace d'une heure environ.

Posologie chez l'adulte

Traitement empirique

Le traitement doit être instauré avec une dose initiale de 70 mg par voie i.v. le premier jour, et doit être poursuivi avec 50 mg par jour par voie i.v. La durée du traitement varie en fonction de la réponse clinique au traitement. Le traitement empirique doit être poursuivi jusqu'à la rémission de la neutropénie. Les patients atteints d'une mycose avérée devraient être traités pendant 14 jours au moins. Après rémission de la neutropénie et disparition des symptômes cliniques, le traitement doit être poursuivi durant 7 jours au moins.

Si la dose de 50 mg est bien tolérée mais que la réponse clinique est insuffisante, la dose quotidienne peut être augmentée à 70 mg. Bien que les études n'aient pas démontré une efficacité améliorée pour la dose de 70 mg, celle-ci a été bien tolérée.

Candidose invasive

Le traitement doit être instauré avec une dose initiale de 70 mg par voie i.v. le premier jour puis poursuivi avec 50 mg par jour par voie i.v. La durée du traitement varie en fonction de la réponse clinique et microbiologique. En général, le traitement antifongique doit être poursuivi au moins durant 14 jours après la dernière culture positive. Une neutropénie persistante peut justifier une durée de traitement plus longue jusqu'au rétablissement du taux de neutrophiles.

Dans le cas d'une réponse insuffisante, on pourra envisager une augmentation de la dose. La sécurité et la tolérance de doses multiples jusqu'à 150 mg par jour ont été démontrées (voir sous «Propriétés/Effets»).

Candidose œsophagienne et oropharyngée

50 mg par jour.

Aspergillose invasive

Le traitement doit être instauré avec une dose initiale de 70 mg par voie i.v. le premier jour puis poursuivi avec 50 mg par jour par voie i.v.

Instructions spéciales pour le dosage

Patients âgés

Un ajustement de la dose en fonction de l'âge n'est pas nécessaire.

Enfants et adolescents (âgés de 3 mois à 17 ans)

La posologie est calculée sur la base de la surface corporelle du patient (voir les recommandations pour l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent, formule de Mosteller[1]). Pour toutes les indications, le traitement doit commencer le premier jour par une dose initiale de 70 mg/m^2, puis être poursuivi avec 50 mg/m^2 par jour. Ni la dose initiale, ni la dose d'entretien ne doit dépasser 70 mg par jour. La durée du traitement dépend de l'indication individuelle.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Cancidas n'ont pas à ce jour été suffisamment étudiées dans des études cliniques prospectives chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois.

Les effets de Cancidas chez l'enfant ou l'adolescent souffrant d'une méningite, d'une ostéomyélite ou d'une endocardite due à Candida n'ont pas été étudiés. Le traitement initial de l'aspergillose invasive n'a pas été étudié chez l'enfant et l'adolescent.

[1] Mosteller RD: Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22; 317(17): 1098 (letter).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients adultes souffrant d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6). Chez les patients adultes présentant une infection à Candida œsophagienne et/ou oropharyngée et une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), une dose de 35 mg par jour de Cancidas est recommandée.

Chez les patients souffrant d'une candidose invasive ou d'une aspergillose invasive ou lors du traitement empirique dans le cadre de la neutropénie fébrile et d'une insuffisance hépatique modérée, une dose de 35 mg de Cancidas par jour est néanmoins recommandée après la dose initiale de 70 mg. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh supérieur à 9) (voir sous «Pharmacocinétique»).

Insuffisance rénale

Une adaptation de la dose n'est pas nécessaire.

Co-médication avec des inducteurs

Lors d'une administration simultanée de Cancidas et de rifampicine chez l'adulte, il faudrait envisager l'emploi d'une dose de 70 mg de Cancidas par jour. Aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour d'autres inducteurs enzymatiques (voir sous «Interactions»).

Chez l'enfant et l'adolescent, lors d'une administration simultanée de Cancidas et d'un inducteur enzymatique tel que rifampicine, éfavirenz, névirapine, phénytoïne, dexaméthasone ou carbamazépine, on envisagera une dose quotidienne de 70 mg/m^2, sans toutefois dépasser une dose quotidienne totale de 70 mg.

Contre-indications

Hypersensibilité au diacétate de caspofungine ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions

Des réactions anaphylactiques ont été rapportées lors de l'administration de caspofungine. Dans ce cas, le traitement par Cancidas doit être arrêté et un traitement approprié administré. De plus, des réactions potentiellement induites par l'histamine, incluant éruption cutanée, prurit, sensation de chaud, gonflement du visage, angio-œdème ou bronchospasme ont été rapportées après perfusion de caspofungine qui peuvent nécessiter l'arrêt du traitement et/ou l'administration d'un traitement approprié.

Après la commercialisation, des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de nécrolyse épidermique toxique (NET), y compris à issue fatale, ont également été rapportés chez des adultes et des adolescents. Les patients présentant des réactions allergiques cutanées dans l'anamnèse doivent donc être traités avec une prudence particulière.

Les données sur la sécurité concernant un traitement de plus de 4 semaines sont limitées. Lors d'un traitement prolongé (jusqu'à 162 jours de traitement chez l'adulte, jusqu'à 87 jours chez l'enfant et l'adolescent), aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé.

Sous traitement de caspofungine, des tests de la fonction hépatique anormaux ont été observés tant chez des volontaires sains que chez des patients (indépendamment de l'âge). Des cas isolés de dysfonctionnement hépatique cliniquement important, d'hépatite et/ou d'insuffisance hépatique ont été rapportés chez quelques patients ayant des affections graves sous-jacentes et ayant reçu, outre Cancidas, plusieurs médications concomitants. Les données disponibles ne permettent pas de conclure de façon définitive à l'existence possible d'un lien de causalité. Les patients présentant des tests de fonction hépatique anormaux sous traitement par Cancidas devraient être surveillés pour tout signe

d'aggravation de la fonction hépatique et le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Cancidas devrait être réévalué.

L'utilisation concomitante de caspofungine et de ciclosporine a été étudiée chez des sujets volontaires sains et des patients adultes (voir aussi sous «Interactions»). Certains volontaires sains ayant reçu deux doses de 3 mg/kg de ciclosporine en même temps que la caspofungine ont présenté des élévations transitoires de l'alanine amino-transférase (ALAT) et de l'aspartate amino-transférase (ASAT) allant jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale, qui se sont normalisées à l'arrêt du traitement. Dans une étude rétrospective post-commercialisation évaluant 40 patients traités par la caspofungine et par la ciclosporine de 1 à 290 jours (médiane 17,5 jours), aucun effet indésirable hépatique grave n'a été constaté. Ces données suggèrent que la caspofungine peut être utilisée chez des patients recevant de la ciclosporine si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel, auquel cas il est recommandé de procéder à une surveillance étroite des valeurs des enzymes hépatiques.

Interactions

Des études *in vitro* ont montré que la caspofungine n'inhibe aucune enzyme du système du cytochrome P450 (CYP). Dans le cadre des études cliniques, la caspofungine n'a pas induit le métabolisme d'autres médicaments par la voie du CYP3A4. La caspofungine n'est pas un substrat de la P-glycoprotéine et elle est un substrat faible des enzymes du cytochrome P450.

Dans le cadre de deux études cliniques chez l'adulte, la ciclosporine (à raison d'une dose de 4 mg/kg ou de deux doses de 3 mg/kg) a augmenté l'AUC de la caspofungine d'environ 35%. Ces augmentations de l'AUC sont probablement dues à une réduction de la capture hépatique de la caspofungine. La caspofungine n'a pas augmenté les concentrations plasmatiques de ciclosporine. Dans le cadre d'une étude clinique, des élévations transitoires de l'alanine amino-transférase (ALAT) (égales à 2 à 3 fois la valeur normale) ont été observées au jour 11 chez 3 des 4 volontaires ayant reçu 70 mg de caspofungine par jour du jour 1 au jour 10 et deux doses de 3 mg/kg de ciclosporine toutes les 12 heures au jour 10. Dans le cadre de la même étude, dans un groupe séparé, 2 des 8 volontaires adultes ayant reçu 35 mg de caspofungine par jour durant 3 jours et de la ciclosporine (2 doses de 3 mg/kg toutes les 12 heures) au jour 1 ont présenté de légères augmentations de l'ALAT (légèrement supérieures à la valeur normale) au jour 2. Dans les deux groupes, les augmentations de l'aspartate amino-transférase (ASAT) étaient parallèles à celles de l'ALAT mais de plus faible amplitude.

Deux études d'interaction ont été réalisées avec la rifampicine, qui n'ont mis en évidence aucune influence sur l'AUC et sur la C_{max}. Dans une étude, une réduction de 30% du trough level de la caspofungine a été mise en évidence. En outre, l'analyse des données de pharmacocinétique de la population acquises jusqu'à présent a montré que la co-médication d'autres inducteurs du métabolisme (éfavirenz, névirapine, phénytoïne, dexaméthasone ou carbamazépine) avec Cancidas peut provoquer une réduction cliniquement significative de la concentration de la caspofungine chez l'adulte. Pour l'association de Cancidas et de la rifampicine, une augmentation de la dose d'entretien de la caspofungine à 70 mg est recommandée chez l'adulte. En l'absence d'autres données cliniques, en revanche, aucune recommandation posologique spécifique pour d'autres inducteurs ne peut être donnée.

Les résultats d'analyses de régression de données pharmacocinétiques chez l'enfant et l'adolescent suggèrent qu'une administration concomitante de dexaméthasone et de Cancidas peut entraîner des réductions cliniquement significatives des concentrations minimales de la caspofungine. Cela pourrait signifier que les enfants et les adolescents présentent des réductions similaires à celles des adultes avec les inducteurs enzymatiques. Chez l'enfant et l'adolescent, lors d'une administration de Cancidas avec un inducteur enzymatique tel que rifampicine, éfavirenz, névirapine, phénytoïne, dexaméthasone ou carbamazépine, on envisagera une dose quotidienne de 70 mg/m^2, sans toutefois dépasser une dose totale de 70 mg/jour.

La caspofungine a réduit de 26% la concentration sanguine à 12 heures (C_{12h}) du tacrolimus (FK-506) chez l'adulte sain. Chez les patients recevant les deux traitements en même temps, il est indiqué de faire des contrôles réguliers de la concentration sanguine du tacrolimus et d'adapter la dose de tacrolimus en conséquence.

Des études cliniques chez des volontaires adultes ont montré que la pharmacocinétique de la caspofungine n'est pas modifiée par l'itraconazole, l'amphotéricine B, le mycophénolate, le nelfinavir ou le tacrolimus. La caspofungine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la rifampicine, de l'itraconazole, de l'amphotéricine B ou du mycophénolate.

Grossesse/Allaitement

On ne dispose pas de données sur l'utilisation pendant la grossesse. Cancidas ne devrait pas être employé durant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Les données obtenues dans des expérimentations chez l'animal n'ont fourni aucun indice d'effets tératogènes. Toutefois, des effets toxiques sur l'embryon ont aussi été observés aux doses toxiques pour la mère (voir sous «Données précliniques»).

Allaitement: On ignore si la caspofungine passe dans le lait maternel humain. Les femmes traitées par Cancidas ne doivent pas allaiter.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de Cancidas sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Effets indésirables

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées (voir sous «Mises en garde et précautions»).

Dans le cadre d'études cliniques, 1865 adultes ont été traités avec des doses uniques ou multiples de Cancidas: 564 patients avec fièvre et neutropénie (étude sur le traitement empirique), 382 patients souffrant de candidose invasive, 228 patients avec une aspergillose invasive, 297 patients avec une candidose localisée et 394 personnes incluses dans des études cliniques de phase I. Dans l'étude sur le traitement empirique, les patients ont reçu une chimiothérapie en raison de tumeurs malignes ou avaient bénéficié d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (y compris 39 transplantations allogéniques).

Dans les études auprès de patients atteints de candidose invasive, la majorité des patients avaient des maladies de base sévères (p.ex. des tumeurs malignes hématologiques ou autres, des opérations majeures récentes, une infection à VIH) nécessitant plusieurs médications concomitantes. Les patients participant à l'étude non comparative sur l'aspergillose présentaient souvent parallèlement des maladies de base sérieuses prédisposant à une aspergillose (p.ex. transplantations de moelle osseuse ou de cellules souches, cancers hématologiques, tumeurs solides, greffes d'organes) nécessitant une médication concomitante multiple.

Comme effet indésirable localisé fréquent au site d'application, on a rapporté des phlébites dans tous les groupes de patients. Les autres effets indésirables localisés ont englobé des érythèmes, une douleur/sensibilité, des démangeaisons, des sécrétions et une sensation de brûlure.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans des études cliniques ou depuis la mise sur le marché:

[Très fréquents (≥1/10), fréquents (<1/10, ≥1/100), occasionnels (<1/100, ≥1/1000), rares (<1/1000, ≥1/10'000), très rares (<1/10'000), inconnus (basés principalement sur des notifications spontanées depuis la mise sur le marché, dont la fréquence exacte ne peut pas être évaluée.)]

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents: diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, diminution du nombre de leucocytes.

Occasionnels: anémie, thrombocytopénie, troubles de la coagulation, leucopénie, augmentation du nombre d'éosinophiles, diminution du nombre de plaquettes sanguines, augmentation du nombre de plaquettes sanguines, diminution du nombre de lymphocytes, augmentation du nombre de leucocytes, diminution du nombre de neutrophiles.

Affections du système immunitaire:

Inconnus: réactions d'hypersensibilité (voir sous «Mises en garde et précautions»).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: hypokaliémie.

Occasionnels: surcharge liquidienne, hypomagnésémie, anorexie, troubles de l'équilibre électrolytique, hyperglycémie, hypocalcémie, acidose métabolique.

Inconnus: hypercalcémie.

Affections psychiatriques

Occasionnels: anxiété, confusion.

Affections du système nerveux:

Fréquents: céphalées.

Occasionnels: sensation vertigineuse, dysgueusie, paresthésie, insomnie, somnolence, tremblements, hypoesthésie.

Affections oculaires:

Occasionnels: ictère scléral, vision trouble, œdème palpébral, augmentation de la sécrétion lacrymale.

Affections cardiaques:

Occasionnels: palpitations, tachycardie, arythmie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive.

Affections vasculaires:

Occasionnels: thrombophlébite, bouffées vasomotrices, hypertension artérielle, hypotension artérielle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Fréquent: dyspnée.

Occasionnels: congestion nasale, douleur pharyngolaryngée, tachypnée, bronchospasme, toux, dyspnée paroxystique nocturne, hypoxie, râles, sifflements respiratoires.

Affections gastro-intestinales:

Fréquents: nausées, diarrhée, vomissements.

Occasionnels: douleurs abdominales, douleurs épigastriques, bouche sèche, dyspepsie, ballonnements, ascite, constipation, dysphagie, flatulences.

Affections hépatobiliaires:

Fréquents: élévation des valeurs hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatase alcaline, bilirubine directe, bilirubine totale).

Occasionnels: cholestase, hépatomégalie, hyperbilirubinémie, ictère, dysfonctionnement hépatique.

Inconnus: élévation de la γ-glutamyltransférase, dysfonctionnement hépatique cliniquement important, y compris hépatite et insuffisance hépatique (en particulier chez des patients prenant de multiples co-médications).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquents: éruption cutanée, prurit, érythème, hyperhidrose.

Occasionnels: érythème polymorphe, exanthèmes localisés et généralisés (maculeux, maculo-papuleux, érythémateux, morbilliforme) avec ou sans prurit, urticaire, dermatite allergique, prurit généralisé, lésions cutanées.

Très rares: nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson (rapporté exclusivement depuis la mise sur le marché).

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif:

Fréquent: arthralgie.

Occasionnels: douleur lombaire, douleur aux extrémités, douleur osseuse, faiblesse musculaire, myalgie.

Affections du rein et des voies urinaires:

Occasionnels: élévation de la créatinine sérique, insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents: fièvre, frissons fébriles, démangeaisons au site de perfusion.

Occasionnels: épuisement, sensation de froid, sensation de chaleur, œdème périphérique, gêne thoracique, douleurs thoraciques, œdème facial, sensation de variation de la température du corps, malaise, réactions au site d'injection resp. perfusion (érythème, exanthème, irritation, tuméfaction, œdème, induration, extravasation, douleurs, phlébite).

Chez des patients présentant une aspergillose invasive, des cas d'œdème pulmonaire, de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et d'infiltrations pulmonaires identifiées sur examens radiologiques ont également été rapportés.

Patients pédiatriques

Dans le cadre d'études cliniques, 171 enfants et adolescents ont été traités avec des doses uniques ou multiples de Cancidas: 104 patients avec fièvre et neutropénie, 56 patients avec candidose invasive, 1 patient avec candidose œsophagienne et 10 patients avec aspergillose invasive. Globalement, le profil de sécurité de Cancidas chez les patients pédiatriques a été généralement comparable à celui constaté chez des patients adultes. Des effets indésirables isolés ont été observés avec une incidence plus élevée chez les enfants/adolescents que chez les adultes (notamment fièvre [*très fréquent (≥1/10)*], éosinophiles augmentés, hypomagnésémie, élévation du glucose, tachycardie, hypotension, douleurs au site d'injection et bouffées vasomotrices [*fréquents (≥1/100, <1/10)*]). Chez les enfants, on a en outre aussi rapporté des cas de taux de phosphate élevé ou abaissé [*fréquent (≥1/100, <1/10)*].

Surdosage

Dans le cadre d'études cliniques de phase I, la dose unique la plus élevée de 210 mg a été administrée à 6 sujets adultes et a généralement été bien tolérée. En outre, des doses allant jusqu'à 150 mg/jour ont été administrées sur une période allant jusqu'à 21 jours à 100 patients adultes et ont généralement été bien tolérées.

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage de caspofungine. Il est recommandé de recourir à des mesures de soutien selon le besoin.

La caspofungine n'est pas dialysable.

Propriétés/Effets

Code ATC: J02AX04

Mécanisme d'action

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

Microbiologie

Des études pharmacologiques montrent une activité *in vitro* de la caspofungine vis-à-vis de différentes espèces d'*Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus, A. niger, A. nidulans*, *A. terreus, A. candidus*) ainsi que de différentes espèces de *Candida* (*C. albicans, C. dubliniensis, C. glabrata, C. guilliermondii, C. kefyr, C. krusei, C. lipolytica, C. lusitaniae, C. parapsilosis, C. rugosa, C. tropicalis*).

La sensibilité a été déterminée à l'aide d'une forme modifiée des deux méthodes M38-A2 (pour les espèces d'*Aspergillus*) et M27-A3 (pour les espèces de *Candida*) du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, anciennement National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS).

Des techniques standardisées pour déterminer la sensibilité des levures ont été établies par l'EUCAST.

Il n'existe pas de seuils établis pour la caspofungine vis-à-vis des espèces de *Candida* selon la méthode de l'EUCAST (European Comittee for Antimicrobial Susceptibility Testing).

Au cours du traitement, des isolats de *Candida* présentant une sensibilité réduite à la caspofungine ont été identifiés chez quelques patients. Le mécanisme de résistance identifié jusqu'à présent concernait des mutations du gène FKS1/2. Les infections par des souches de *Candida* présentant cette mutation étaient en corrélation avec des résultats cliniques insuffisants.

Aucune interprétation standardisée pour les seuils concernant les espèces d'*Aspergillus* ou d'autres champignons filamenteux n'a été établie avec utilisation des méthodes du CLSI ou de l'EUCAST.

Le développement d'une résistance à la caspofungine a été constaté *in vitro* chez *Aspergillus* spp. Des résistances à la caspofungine ont été observées dans le cadre de l'expérience clinique auprès de patients souffrant d'aspergillose invasive. Le mécanisme de résistance est encore inconnu.

L'incidence du développement d'une résistance est faible dans les différents isolats cliniques de *Candida* et d'*Aspergillus* spp.

Études cliniques

Les résultats d'études effectuées auprès d'adultes sont présentés pour les différentes indications. Les résultats des études effectuées auprès d'enfants ou d'adolescents sont présentés ensuite.

Traitement empirique chez des patients adultes avec fièvre et neutropénie

Une étude clinique a inclus au total 1111 patients présentant une fièvre prolongée et une neutropénie. Ces patients ont été traités soit avec 50 mg de Cancidas par jour à la suite d'une dose initiale de 70 mg, soit avec 3,0 mg/kilo/jour d'amphotéricine liposomale. Les patients inclus dans cette étude avaient reçu une chimiothérapie en raison de tumeurs malignes ou avaient subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et présentaient une neutropénie (<500 cellules/mm^3 depuis 96 heures) et de la fièvre (>38,0 °C), qui ne répondaient pas à un traitement antibactérien. Les patients traités en même temps à la ciclosporine avaient été exclus de ces études (voir sous «Mises en garde et précautions» et «Interactions»). Les patients devaient être traités jusqu'à la rémission de la neutropénie, au maximum durant 28 jours. Les patients atteints d'une mycose avérée pouvaient toutefois être traités pendant plus longtemps. Si le médicament était bien toléré, que la fièvre d'un patient persistait et que l'état clinique s'aggravait après cinq jours de traitement, la dose pouvait être portée à 70 mg de Cancidas par jour (13,3% des patients traités) ou 5,0 mg/kg/jour d'amphotéricine liposomale (14,3% des patients traités).

Pour être considéré comme un répondeur, un patient devait remplir les 5 critères suivants de façon cumulative: (1) traitement efficace de toute mycose présente au moment de l'inclusion dans l'étude mais prouvée plus tard (infection au début de l'étude), (2) pas d'apparition de mycoses durant l'administration de la médication d'étude ou dans les 7 jours suivant la fin du traitement, (3) une survie de 7 jours après la fin du traitement étudié, (4) pas d'interruption de la médication d'étude suite à une toxicité médicamenteuse ou à un manque d'efficacité, (5) la disparition de la fièvre durant la neutropénie. 1095 patients ont été inclus dans l'analyse primaire de l'efficacité MITT (Modified Intention-To-Treat): Cancidas (33,9%) était tout aussi efficace que l'amphotéricine liposomale (33,7%) [différence de 0,2% (intervalle de confiance de 95,2% [IC] −5,6; 6,0)] et présentait des résultats significativement meilleurs que l'amphotéricine liposomale en ce qui concerne le nombre de patients dont l'infection initiale avait été traitée efficacement (Cancidas 51,9% [14/27], amphotéricine liposomale 25,9% [7/27]) et en ce qui concerne le pourcentage de patients n'ayant pas interrompu prématurément le traitement d'étude en raison d'une toxicité ou d'un manque d'efficacité (Cancidas 89,7% [499/556], amphotéricine liposomale 85,5% [461/539]). Les taux de réponse à la caspofungine et à l'amphotéricine liposomale étaient de 41,7% (5/12) et de 8,3% (1/12) pour les infections initiales à *Aspergillus* et de 66,7% (8/12) et 41,7% (5/12) pour les infections à *Candida*.

Candidose invasive

239 patients ont été inclus dans une étude pivot destinée à comparer l'amphotéricine B et la caspofungine dans le traitement de la candidose invasive. 24 patients (11%) présentaient une neutropénie. Les diagnostics les plus fréquents étaient ceux d'une candidémie (83%, N=186) et d'une péritonite à *Candida*(8%; N=19); les patients souffrant d'endocardite, d'ostéomyélite ou de méningite à *Candida* ont été exclus de l'étude; une endophtalmite démontrée par une culture positive était présente chez un patient au début de l'étude. Après une dose initiale de 70 mg, les patients ont reçu des doses journalières de 50 mg de caspofungine, alors que l'amphotéricine B a été administrée à des doses situées entre 0,6 et 0,7 mg/kg/jour chez les patients non neutropéniques et à des doses situées entre 0,7 et 1,0 mg/kg/jour chez les patients neutropéniques. Un succès thérapeutique exigeait aussi bien une disparition des symptômes cliniques de l'infection *à Candida* qu'une éradication de *Candida* des échantillons microbiologiques. 224 patients ont été inclus dans l'analyse primaire de l'efficacité pour la réponse après la fin du traitement intraveineux avec la médication étudiée. Les taux de réponse dans le traitement de la candidose invasive étaient comparables pour la caspofungine (73% [80/109]) et l'amphotéricine B (62% [71/115]). 185 patients ayant reçu le traitement intraveineux avec la médication étudiée durant 5 jours au moins ont été intégrés dans une analyse pré-définie de l'efficacité destinée à soutenir l'analyse primaire. Dans le cadre de cette analyse, la caspofungine (taux de réponse de 81% [71/88]) était statistiquement supérieure à l'amphotéricine B (65% [63/97]) à la fin de la thérapie intraveineuse. Chez les patients souffrant de candidémie, les taux de réponse lors de l'analyse primaire de l'efficacité à la fin de la thérapie intraveineuse avec la médication étudiée étaient de 72% (66/92) dans le groupe caspofungine et de 63% (59/94) dans le groupe amphotéricine B. Dans le cadre de l'analyse pré-définie sur l'efficacité destinée à soutenir l'analyse primaire, les taux de réponse étaient de 80% (57/71) dans le groupe caspofungine et de 65% (51/79) dans le groupe amphotéricine B. Dans le cadre des deux analyses, la caspofungine utilisée dans le traitement de la candidémie était comparable à l'amphotéricine B à la fin de la thérapie intraveineuse.

Dans une deuxième étude randomisée de phase III effectuée en double aveugle, 204 patients avec une candidose invasive objectivée ont été traités avec des doses quotidiennes de 50 mg (après une dose initiale de 70 mg par jour) ou de 150 mg de Cancidas. Les patients avec suspicion d'endocardite, méningite ou ostéomyélite à Candida étaient exclus, de même que les patients ayant été réfractaires à d'autres antifongiques. Les critères diagnostiques et les paramètres d'efficacité examinés et analysés dans cette étude étaient comparables à ceux de l'étude décrite ci-dessus. Il s'agissait essentiellement d'une étude de sécurité dans le cadre de laquelle l'efficacité n'a été examinée qu'en tant que critère secondaire. Aucune différence significative du taux de réponse à la fin du traitement par Cancidas n'a été constatée entre les deux groupes de traitement:

72% (73/102) dans le groupe sous Cancidas 50 mg et 78% (74/95) dans le groupe sous Cancidas 150 mg (différence de 6,3% [IC à 95%: -5,9; 18,4]). La sécurité et la tolérance ont été comparables entre les deux groupes de dosage. La mortalité a été de 33,0% dans le groupe traité à la dose élevée et de 28,8% dans le groupe traité à la dose standard (différence statistiquement non significative).

Candidose œsophagienne

Trois études comparatives avec un total de 393 patients ont été réalisées afin de déterminer l'efficacité de la caspofungine dans le traitement de la candidose œsophagienne. Tous les patients de toutes les études présentaient une candidose œsophagienne microbiologiquement objectivée et associée aux symptômes cliniques correspondants, et la plupart des patients souffraient du sida à un stade avancé (nombre de cellules CD4 inférieur à 50/mm^3). Dans toutes les études, une réponse positive nécessitait l'absence complète de symptômes et une amélioration endoscopique significative en l'espace de 5 à 7 jours après la fin du traitement. Dans le cadre d'une étude randomisée menée en double aveugle, des patients souffrant de candidose œsophagienne ont été traités durant 7 à 21 jours avec 50 mg de caspofungine par jour ou avec 200 mg de fluconazole i.v. par jour. Le pourcentage de patients ayant connu un succès thérapeutique était statistiquement comparable: 81,5% (66/81) sous caspofungine et 85,1% (80/94) sous le fluconazole, ce qui correspond à une différence de 3,6% (IC à 95%: -14,7; 7,5). Les pourcentages de patients ayant présenté une amélioration des symptômes (Cancidas 90% *vs*. fluconazole 89%) ou une amélioration des résultats endoscopiques (Cancidas 85% *vs*. fluconazole 90%) étaient également statistiquement comparables.

Dans le cadre de deux études de phase II menées en double aveugle, destinées à déterminer la dose, 3 doses différentes de caspofungine (35 mg, 50 mg et 70 mg par jour) et l'amphotéricine B (0,5 mg/kg par jour) ont été examinées. Dans la première étude, le taux de réponse de la caspofungine (50 mg par jour) était de 74% (34/46), celui de l'amphotéricine B était de 63% (34/54). Dans la deuxième étude, le taux de réponse de la caspofungine (50 mg par jour) était de 90% (18/20), celui de l'amphotéricine B de 61% (14/23). Des doses supérieures à 50 mg de Cancidas n'ont pas démontré de bénéfice supplémentaire dans le traitement de la candidose œsophagienne.

Les données sur l'efficacité de Cancidas lors d'infections œsophagiennes à *Candida* réfractaires au fluconazole sont limitées. Cancidas a été associé à un succès thérapeutique pour 7 infections à *C. albicans*sur 10 n'ayant pas répondu après 7 jours à au moins 200 mg de fluconazole.

Candidose oropharyngée (COP)

Il n'existe aucune étude contrôlée randomisée destinée à démontrer l'efficacité lors de COP. Les données suggérant une efficacité du traitement proviennent de 2 groupes de patients. Le premier groupe ne souffrait que de COP (N=52), le deuxième groupe souffrait aussi bien de COP que de candidose œsophagienne (N=122). Dans les deux groupes, le succès thérapeutique a été défini comme une rémission complète de tous les symptômes de l'affection oropharyngée et de toutes les lésions visibles.

Les patients qui souffraient exclusivement de COP ont été traités durant 7 à 10 jours soit avec Cancidas (N=40), soit avec l'amphotéricine B (N=12). Quatorze des 40 patients ayant reçu Cancidas ont été traités avec la dose recommandée de 50 mg par jour. Le taux de succès aux jours 3 à 4 après le traitement était de 93% (13/14) pour Cancidas (50 mg/jour) et de 67% (8/12) pour l'amphotéricine B (0,5 mg/kg/jour). Des doses supérieures à 50 mg de Cancidas (70 mg/jour) n'ont pas apporté de bénéfice clinique supplémentaire dans le traitement de la COP.

Dans le cadre de l'étude ayant examiné la non-infériorité de Cancidas par rapport au fluconazole dans le traitement de la candidose œsophagienne, un sous-groupe de patients (N=122) souffrait de candidose aussi bien oropharyngée qu'œsophagienne. Le taux de réponse de la candidose oropharyngée 5 à 7 jours après la fin du traitement était de 71,4% (40/56) dans le groupe traité par Cancidas et de 83,3% (55/66) dans le groupe traité au fluconazole. Le taux de rechute, déterminé 14 et 28 jours après la fin du traitement chez les patients ayant connu un succès thérapeutique, était de 42,5% (17/40) dans le groupe traité par Cancidas et de 13,2% (7/53) dans le groupe traité au fluconazole 14 jours après la fin du traitement, et de 59% (23/39) pour Cancidas et de 35,3% (18/51) pour le fluconazole au bout de 28 jours.

Aspergillose invasive

La sécurité, l'innocuité et l'efficacité de Cancidas ont été étudiées chez 69 patients âgés de 18 à 80 ans souffrant d'aspergillose invasive (poumons, disséminée, sinus nasaux ou système nerveux central) dans le cadre d'une étude ouverte non comparative. L'étude comportait des patients qui soit ne répondaient pas à l'un (des) autre(s) traitement(s) antifongique(s) – amphotéricine B, formulations lipidiques de l'amphotéricine B, itraconazole – (progression de la maladie ou absence d'amélioration avec d'autres traitements) soit ne le(s) supportaient pas (néphrotoxicité, réactions dues à la perfusion ou autres réactions aiguës). Le diagnostic d'aspergillose invasive a été établi selon les critères du Mycoses Study Group. Chez les patients présentant une affection pulmonaire, l'aspergillose invasive devait être confirmée soit par un test tissulaire histopathologique positif, soit par la culture positive d'un tissu obtenu par une méthode invasive ou alors, en cas de preuve radiologique positive, sa présence devait être étayée par une culture positive d'un lavage broncho-alvéolaire ou d'un crachat, par la mise en évidence de l'antigène dans un ELISA (Galactomannan enzyme-linked immunoabsorbent assay) et/ou par une amplification en chaîne par polymérase (ACP). Chez les patients présentant une atteinte extra-pulmonaire, l'aspergillose invasive devait être démontrée sur le plan histologique. 84% des patients n'avaient pas répondu à un traitement antifongique antérieur et la plupart des patients souffraient de malignomes hématologiques ou avaient subi une transplantation allogène de moelle osseuse.

Les patients ont reçu une dose initiale de 70 mg de Cancidas et, par la suite, des doses de 50 mg par jour. La durée moyenne de traitement était de 33,7 jours, dans une fourchette allant de 1 à 162 jours.

Le succès thérapeutique a été défini comme une régression complète (réponse complète) ou comme une amélioration cliniquement significative (réponse partielle) de tous les symptômes subjectifs et objectifs et des radiographies correspondantes. Une maladie stable, non progressive, a été considérée comme un échec thérapeutique.

Tous les patients ont été évalués par un comité d'experts indépendants et 63 d'entre eux ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité.

Le taux de réponse a été de 41% (26/63) chez les patients ayant reçu au moins une dose de caspofungine et de 50% (26/52) chez les patients traités plus de 7 jours à la caspofungine. Le taux de succès thérapeutique a été de 36% (19/53) chez les patients n'ayant pas répondu à d'autres traitements et de 70% (7/10) chez les patients n'ayant pas toléré ces traitements.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Cancidas ont été examinées dans deux études prospectives multicentriques auprès d'enfants et d'adolescents (âgés de 3 mois à 17 ans).

La première étude était une étude randomisée en double aveugle qui a comparé Cancidas (50 mg/m^2 i.v. une fois par jour, avec une dose initiale de 70 mg/m^2 le 1er jour [sans dépasser une dose totale de 70 mg par jour]) et AmBisome® (3 mg/kg i.v. par jour) en tant que traitement empirique chez 82 patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans et présentant une fièvre persistante et une neutropénie [randomisation dans un rapport de 2:1 (56 patients sous caspofungine, 26 sous AmBisome®)]. La conception de l'étude et les critères d'efficacité étaient similaires à ceux de l'étude auprès de patients adultes (cf. Études cliniques, Traitement empirique chez des patients adultes présentant de la fièvre et une neutropénie). Les patients ont été stratifiés par catégories de risque; les patients à risque élevé s'étaient soumis à une transplantation allogénique de cellules souches ou avaient subi une récidive de leucémie aiguë. 27% des patients des deux groupes de traitement étaient à risque élevé. Les taux de

succès global dans la population MITT, ajustés pour les catégories de risque, ont été les suivants: 46% (26/56) pour Cancidas et 32% (8/25) pour AmBisome®. Les patients de la catégorie à «risque élevé» ont atteint un taux de réponse de 60% (9/15) dans le groupe traité par Cancidas et de 0% (0/7) dans le groupe traité par AmBisome®.

La deuxième étude était une étude prospective ouverte non-comparative qui a examiné l'efficacité et la sécurité de la caspofungine chez des enfants et adolescents (âgés de 3 mois à 17 ans) souffrant d'une candidose invasive, d'une candidose œsophagienne ou d'une aspergillose invasive (traitement de dernier recours). Cette étude a appliqué des critères de diagnostic basés sur les critères établis de la classification EORTC/MSG pour les infections établies ou suspectées. Ces critères étaient similaires à ceux utilisés dans les études auprès d'adultes traités dans ces indications. De façon analogue, les critères d'efficacité et les moments où se sont effectuées les évaluations de cette étude étaient similaires à ceux choisis dans les études correspondantes chez les adultes. Tous les patients ont reçu Cancidas 50 mg/m^2 i.v. une fois par jour après une dose initiale de 70 mg/m^2 le 1er jour (sans dépasser 70 mg par jour). Sur les 49 patients ayant reçu Cancidas, 48 ont été inclus dans l'analyse MITT. Sur ces 48 patients, 37 avaient une candidose invasive, 10 une aspergillose invasive et 1 patient avait une candidose œsophagienne. Les analyses MITT ont constaté les taux de réponse suivants à la fin du traitement à la caspofungine: 81% (30/37) chez les patients avec une candidose invasive, 50% (5/10) chez les patients avec une aspergillose invasive et 100% (1/1) chez le patient avec une candidose œsophagienne.

Pharmacocinétique

Distribution

La caspofungine est essentiellement liée à l'albumine (environ 97%). La distribution dans les tissus joue un rôle prédominant dans la pharmacocinétique de la caspofungine et en détermine la clairance plus que l'élimination ou le métabolisme. La distribution dans les tissus a atteint un pic entre 1,5 et 2 jours après l'administration de la dose. Une pénétration dans le cerveau n'a pas été démontrée.

Métabolisme

La caspofungine est métabolisée lentement par hydrolyse et N-acétylation. La caspofungine subit également une dégradation spontanée avec ouverture du cycle. Après une dose unique de caspofungine marquée au [^{3}H], il apparaît ≥5 jours après l'administration un taux faible (≤7 picomoles/mg de protéine ou ≤1,3% de la dose) d'une substance liée de manière covalente aux protéines plasmatiques, attribuée à deux produits réactifs intermédiaires apparaissant durant la dégradation de la caspofungine. La suite du métabolisme comprend l'hydrolyse en acides aminés constitutifs et leurs dérivés, y compris la dihydroxyhomotyrosine et la N-acétyl-dihydroxyhomotyrosine. Ces deux dérivés de la tyrosine ne se trouvent que dans l'urine, ce qui laisse supposer une clairance rapide par les reins.

Des études *in vitro* montrent que la caspofungine n'est pas un inhibiteur des enzymes 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 du système du cytochrome P450. La caspofungine n'est pas un substrat de la glycoprotéine P et est un substrat faible des enzymes du cytochrome P450.

Élimination et excrétion

L'élimination plasmatique de la caspofungine est lente, avec une clairance située entre 10 et 12 ml/min.

La courbe d'élimination de la caspofungine est multiphasique. Une brève phase alpha intervient immédiatement après la perfusion, suivie d'une phase bêta avec une demi-vie de 9 à 11 heures. Une phase gamma supplémentaire apparaît également avec une demi-vie allant de 40 à 50 heures. Près de 75% d'une dose radiomarquée ont été retrouvés; 41% de la dose ont été retrouvés dans les urines et 34% dans les fèces. La biotransformation et l'excrétion de la caspofungine sont très faibles durant les 30 premières heures qui suivent l'administration. L'élimination s'effectue lentement et la demi-vie terminale de la radioactivité a été de 12 jours. Une faible quantité de caspofungine est excrétée sous forme inchangée dans les urines (environ 1,4% de la dose).

Cinétique pour certains groupes de patients

Aucune adaptation de la dose en fonction du sexe ou de l'appartenance ethnique n'est nécessaire.

Patients âgés

Après administration d'une dose unique de 70 mg de caspofungine, les concentrations plasmatiques de la caspofungine chez des hommes et femmes âgés sains (≥65 ans) ne sont que légèrement accrues (augmentation de l'AUC d'environ 28%) en comparaison avec des volontaires jeunes de sexe masculin. L'âge n'est pas un facteur déterminant de la cinétique de la caspofungine chez les patients sous traitement empirique ou présentant une candidose invasive.

Insuffisance rénale

Une adaptation de la dose n'est pas nécessaire.

Insuffisance hépatique

Chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6), l'AUC de la caspofungine après une dose unique de 70 mg était supérieure de 55% environ à celle des

volontaires sains. Dans le cadre d'une étude de deux semaines avec des doses multiples (70 mg le 1er jour, suivis de 50 mg par jour), les concentrations plasmatiques chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère étaient légèrement plus élevées (AUC plus élevée de 19 à 25%) aux jours 7 et 14 par rapport au groupe témoin. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) ont présenté, après une dose unique de 70 mg, une hausse moyenne de l'AUC de près de 76% par rapport au groupe témoin (voir sous «Posologie/Mode d'emploi»).

On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh supérieur à 9).

Enfants et adolescents

Cancidas a été examiné dans cinq études prospectives auprès d'enfants et d'adolescents de moins de 18 ans, dont trois études pharmacocinétiques pédiatriques (étude initiale auprès d'adolescents [âgés de 12 à 17 ans] et d'enfants [âgés de 2 à 11 ans], suivie d'une étude auprès de patients plus jeunes [âgés de 3 à 23 mois] et d'une étude auprès de nouveau-nés et de nourrissons [<3 mois]).

- Chez les adolescents (de 12 à 17 ans) traités par 50 mg/m^2 de caspofungine par jour (dose maximale de 70 mg par jour au total), l'AUC_{0-24h} plasmatique de la caspofungine était globalement comparable à celle d'adultes traités par 50 mg par jour. Tous les adolescents ont reçu des doses de >50 mg par jour; 6 des 8 adolescents inclus ont reçu la dose maximale de 70 mg/jour. Les concentrations plasmatiques de caspofungine étaient plus faibles chez ces adolescents que chez les adultes traités par 70 mg par jour (dose la plus souvent utilisée chez les adolescents).
- Chez les enfants (de 2 à 11 ans) traités par 50 mg/m^2 de caspofungine par jour (dose maximale de 70 mg par jour au total), l'AUC_{0-24h} plasmatique de la caspofungine après l'administration de doses multiples était comparable à celle d'adultes traités par 50 mg par jour. Le premier jour de l'administration, l'AUC_{0-24h} était légèrement plus grande chez les enfants que chez les adultes (augmentation de 37% pour la dose de 50 mg/m^2/jour en comparaison avec 50 mg/jour). Les valeurs de l'AUC du 1er jour étaient cependant plus faibles chez ces enfants que chez les adultes à l'état stationnaire.
- Chez les jeunes enfants (de 3 à 23 mois) traités par 50 mg/m^2 de caspofungine par jour (dose maximale de 70 mg par jour au total), l'AUC_{0-24h} plasmatique de la caspofungine après l'administration de doses multiples était comparable à celle d'adultes traités par 50 mg de caspofungine par jour. Comme les enfants plus âgés, ces jeunes enfants traités par 50 mg/m^2/jour de caspofungine avaient eux aussi une AUC_{0-24h} légèrement augmentée le 1er jour en comparaison avec les adultes traités à la dose standard de 50 mg par jour. Les résultats pharmacocinétiques chez les jeunes enfants (âgés de 3 à 23 mois) traités par 50 mg/m^2/jour de caspofungine étaient comparables aux résultats pharmacocinétiques observés chez les enfants plus grands (âgés de 2 à 11 ans) soumis au même schéma thérapeutique.
- Chez les nouveau-nés et nourrissons (<3 mois) traités par 25 mg/m^2 de caspofungine par jour, les pics de concentration de la caspofungine (C_{1h}) et la concentration minimale de la caspofungine (C_{24h}) après administration de doses multiples étaient comparables aux valeurs observées chez les adultes traités par 50 mg de caspofungine par jour. Le jour 1, la C_{1h} de ces nouveau-nés et nourrissons était comparable à celle des adultes et la C_{24h} était légèrement augmentée (36%). Vu le faible nombre d'échantillons de plasma disponibles dans cette étude, on n'a pas mesuré l'AUC_{0-24h}. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Cancidas chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois n'ont pas à ce jour été suffisamment étudiées dans des études cliniques prospectives.

Données précliniques

Toxicité sur la reproduction:

Chez le rat, la caspofungine à la dose toxique de 5 mg/kg/jour pour la mère a provoqué chez les fœtus une perte de poids et une incidence accrue d'ossification incomplète de la tête et du thorax. En outre, à cette dose toxique pour les mères, on a observé l'apparition accrue de côtes cervicales surnuméraires chez les petits. Les essais sur l'animal ont montré un passage de la caspofungine à travers la barrière placentaire.

Mutagénicité:

La caspofungine a été examinée dans une série de tests *in vitro* et n'a montré aucun effet mutagène ou génotoxique. En outre, aucun indice de génotoxicité n'a été trouvé lors du test chromosomique *in vivo* sur des cellules de la moelle osseuse de souris après une administration intraveineuse de caspofungine à des doses jusqu'à 12,5 mg/kg.

Le potentiel immunotoxicologique de la caspofungine et des adduits qu'elle forme avec des protéines est inconnu.

Remarques particulières

Conservation

Conserver la poudre lyophilisée dans le flacon ponctionnable à une température située entre 2 °C et 8 °C.

Avant la préparation de la solution pour perfusion destinée au patient, la solution concentrée de Cancidas peut être conservée jusqu'à 24 h à des températures ne dépassant pas 25 °C.

Solution diluée pour perfusion destinée au patient: la solution diluée pour perfusion pour le patient peut être conservée en poche ou en flacon pour perfusion jusqu'à 24 h à des températures ne dépassant pas 25 °C ou jusqu'à 48 h au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Cancidas ne contient pas d'agent conservateur. D'un point de vue de sécurité microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. Lorsque le produit n'est pas utilisé immédiatement, les délais et les conditions de conservation avant l'emploi ne devraient pas dépasser les conditions mentionnées plus haut.

Remarques concernant la manipulation

Préparation de Cancidas

Il ne faut pas utiliser de solutions contenant du glucose car Cancidas n'est pas stable dans des solutions contenant du glucose. Cancidas *ne peut pas être mélangé à d'autres médicaments ou perfusé en même temps que d'autres médicaments* car on ne dispose d'aucune donnée sur la compatibilité de Cancidas avec d'autres substances, excipients ou médicaments administrés par voie intraveineuse. Il faut vérifier que la solution de perfusion est exempte de particules visibles ou de coloration.

Cancidas est préparé en deux étapes. Dans la première étape, une solution concentrée est préparée à partir de la poudre lyophilisée; la solution pour perfusion est préparée dans une deuxième étape à partir de cette solution concentrée.

Remarques concernant les patients adultes

Étape 1. Préparation de la solution concentrée:

Pour dissoudre la poudre de médicament, laisser le flacon ponctionnable refroidi de Cancidas revenir à température ambiante et ajouter dans des conditions aseptiques 10,5 ml d'eau ou de solution de NaCl à 0,9% pour préparations injectables. La concentration de la solution dans le flacon ponctionnable est alors de 7,2 mg/ml (flacon ponctionnable de 70 mg) ou de 5,2 mg/ml (flacon ponctionnable de 50 mg).

La poudre compacte blanchâtre va se dissoudre complètement. Mélanger doucement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Celle-ci sera examinée visuellement afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale. Pour des raisons microbiologiques, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement car Cancidas ne contient pas d'agent conservateur. Cette solution reste stable du point de vue physico-chimique jusqu'à 24 heures à une température égale ou inférieure à 25 °C. Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

Étape 2: Préparation de la solution pour perfusion destinée au patient à partir de la solution concentrée:

Les solutions qui peuvent être utilisées pour obtenir la solution finale pour perfusion destinée au patient sont: sérum physiologique stérile injectable ou solution de lactate de Ringer. La perfusion standard pour le patient est préparée en ajoutant dans des conditions aseptiques la quantité appropriée de solution concentrée de Cancidas (comme indiqué dans le Tableau 1) dans une poche ou un flacon de 250 ml pour perfusion intraveineuse. Des perfusions d'un volume plus faible, de 100 ml, peuvent être utilisées, en cas de nécessité médicale, pour les doses quotidiennes de 50 ou de 35 mg. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou contient un précipité. Pour des raisons de sécurité microbiologique, cette solution de perfusion doit être utilisée immédiatement car Cancidas ne contient pas d'agent conservateur. La stabilité physico-chimique est de 24 heures à une température inférieure ou égale à 25 °C et de 48 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C. Cancidas sera administré en perfusion intraveineuse lente en 1 heure environ.

Si des doses quotidiennes >70 mg sont administrées, la perfusion devra être faite plus lentement (sur 2 heures).

Tableau 1:

Préparation des solutions pour perfusion chez le patient adulte

Dose*	Volume de solution concentrée de Cancidas à transférer dans la poche ou le flacon pour perfusion intraveineuse	*Préparation standard* (solution concentrée de Cancidas ajoutée à un volume de 250 ml) Concentration finale	*Perfusion de volume réduit* (solution concentrée de Cancidas ajoutée à un volume de 100 ml) Concentration finale
70 mg	10 ml	0,28 mg/ml	non recommandé

Dose*	Volume de solution concentrée de Cancidas à transférer dans la poche ou le flacon pour perfusion intraveineuse	*Préparation standard* (solution concentrée de Cancidas ajoutée à un volume de 250 ml) Concentration finale	*Perfusion de volume réduit* (solution concentrée de Cancidas ajoutée à un volume de 100 ml) Concentration finale
70 mg (à partir de deux flacons ponctionnables à 50 mg)**	14 ml	0,28 mg/ml	non recommandé
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	0,47 mg/ml
35 mg en cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir d'un flacon à 70 mg)	5 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml
35 mg en cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir d'un flacon à 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	0,34 mg/ml

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

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

Instructions pour l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent

Calcul de la surface corporelle (BSA) pour les dosages pédiatriques

Calculer la surface du corps (BSA) du patient au moyen de la formule suivante (formule de Mosteller) avant la préparation de la perfusion:

$$BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Height\ (cm)\ X\ Weight\ (kg)}{3600}}$$

Préparation de la perfusion de 70 mg/m^2 pour enfants ≥3 mois en utilisant un flacon ponctionnable de 70 mg:

1. Déterminer la dose initiale à appliquer chez l'enfant en intégrant la BSA du patient (comme calculée ci-dessus) dans l'équation suivante:
   BSA (m^2) × 70 mg/m^2 = dose initiale
   La dose initiale maximale du 1er jour ne doit pas dépasser 70 mg indépendamment de la dose calculée pour le patient.
2. Pour dissoudre le médicament présent sous forme de poudre, on laisse le flacon ponctionnable réfrigéré s'adapter à la température ambiante.
3. Ajouter dans des conditions aseptiques 10,5 ml d'eau ou de solution de NaCl à 0,9% pour préparations injectables. La concentration de la solution dans le flacon ponctionnable est alors de 7,2 mg/ml.
4. Les solutions suivantes peuvent être utilisées pour la reconstitution de la solution injectable prête à l'emploi qui doit être administrée au patient: sérum physiologique stérile injectable ou solution de lactate de Ringer. Dans des conditions aseptiques, le volume correspondant à la dose initiale calculée (cf. point 1) est prélevé du flacon ponctionnable et ajouté à une poche ou à un flacon de perfusion de 250 ml. Pour des raisons microbiologiques, la solution de perfusion doit être utilisée immédiatement car Cancidas ne contient aucun agent conservateur. La stabilité physico-chimique est de 24 heures à une température inférieure ou égale à 25 °C et de 48 heures au réfrigérateur

(entre 2 °C et 8 °C). Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C. Cancidas sera administré en perfusion intraveineuse lente en 1 heure environ.

5. Si la dose initiale calculée est <50 mg, la dose peut être préparée à partir d'un flacon ponctionnable de 50 mg. Suivre dans ce cas les étapes 2 à 4 indiquées pour la «préparation d'une perfusion de 50 mg/m^2 pour enfants âgés de ≥3 mois en utilisant un flacon ponctionnable de 50 mg». La concentration de la solution dans le flacon ponctionnable est alors de 5,2 mg/ml.

Préparation de la perfusion de 50 mg/m^2 pour enfants âgés de ≥3 mois en utilisant un flacon ponctionnable de 50 mg:

1. Déterminer la dose d'entretien quotidienne à appliquer chez l'enfant en intégrant la BSA du patient (comme calculée ci-dessous) dans l'équation suivante:
   BSA (m^2) × 50 mg/m^2 = dose d'entretien quotidienne
   La dose d'entretien maximale par jour ne doit pas dépasser 70 mg indépendamment de la dose calculée pour le patient.
2. Pour dissoudre le médicament présent sous forme de poudre, on laisse le flacon ponctionnable réfrigéré s'adapter à la température ambiante.
3. Ajouter dans des conditions aseptiques 10,5 ml d'eau pour préparations injectables. La concentration de la solution dans le flacon ponctionnable est alors de 5,2 mg/ml.
4. Les solutions suivantes peuvent être utilisées pour la reconstitution de la solution injectable prête à l'emploi qui doit être administrée au patient: sérum physiologique stérile injectable ou solution de lactate de Ringer. Dans des conditions aseptiques, le volume correspondant à la dose initiale calculée (cf. point 1) est prélevé du flacon ponctionnable et ajouté à une poche ou bouteille de perfusion de 250 ml. Pour des raisons microbiologiques, la solution de perfusion doit être utilisée immédiatement car Cancidas ne contient aucun agent conservateur. La stabilité physico-chimique est de 24 heures à une température inférieure ou égale à 25 °C et de 48 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C. Cancidas sera administré en perfusion intraveineuse lente en 1 heure environ.
5. Si la dose d'entretien journalière calculée est >50 mg, elle peut être préparée à partir d'un flacon ponctionnable de 70 mg. Suivre dans ce cas les étapes 2 à 4 indiquées pour la «préparation d'une perfusion de 70 mg/m^2 pour les enfants âgés de ≥3 mois en utilisant un flacon ponctionnable de 70 mg». La concentration de la solution dans le flacon ponctionnable est alors de 7,2 mg/ml.

La solution préparée est presque aussi limpide que la même quantité de solvant ou d'eau purifiée examinée dans un flacon semblable. Si la solution est trouble ou présente un précipité, elle ne doit pas être utilisée.

Stabilité de la solution reconstituée

Solution concentrée reconstituée de Cancidas: la solution doit être utilisée immédiatement. Les données concernant la stabilité ont montré que la solution pour perfusion destinée au patient peut être préparée 24 heures à l'avance lorsque le flacon est conservé à une température inférieure ou égale à 25 °C et que la solution est reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables.

Solution pour perfusion diluée destinée au patient: la solution doit être utilisée immédiatement. Les données concernant la stabilité ont montré que le produit peut être utilisé en l'espace de 24 heures lorsqu'il est conservé à une température inférieure ou égale à 25 °C ou en l'espace de 48 heures lorsque la poche (le flacon) de perfusion intraveineuse est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et que la solution est diluée au moyen d'une solution de chlorure de sodium à 0,9%, 0,45% ou 0,225% pour perfusion ou d'une solution de lactate de Ringer.

Numéro d'autorisation

55584 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

MSD MERCK SHARP & DOHME AG, Lucerne.

Mise à jour de l'information

Juin 2017.

S-WPC-MK0991-IV-102016/MK0991-CHE-2017-015475

Présentation

	Quantité	CHF	Cat. de remise	Cat. de remboursement
CANCIDAS subst sèche 50 mg	flacon 1 pce	691.20	A	LS O (LIM)
CANCIDAS subst sèche 70 mg	flacon 1 pce	874.35	A	LS O (LIM)

Publié le 16.11.2017