

# MONOGRAPHIE

Pr **CANCIDAS®**

acétate de caspofongine pour injection

flacons de 50 mg et de 70 mg de caspofongine

Antifongique

**Merck Canada Inc.**  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland, QC Canada H9H 4M7  
<http://www.merck.ca>

Date de révision :  
le 12 janvier 2011

**Numéro de la demande : 142210**  
11,01-a\_142210

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
DESCRIPTION .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	26
SURDOSAGE.....	33
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	34
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	36
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>37</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	37
ÉTUDES CLINIQUES.....	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	46
MICROBIOLOGIE.....	50
TOXICOLOGIE.....	51
BIBLIOGRAPHIE .....	54
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>56</b>

## Pr CANCIDAS®

acétate de caspofongine pour injection

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Perfusion intraveineuse	Flacon de 50 mg Flacon de 70 mg	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

#### DESCRIPTION

CANCIDAS® (acétate de caspofongine) est un médicament lyophilisé stérile destiné à l'administration par perfusion intraveineuse (IV). Il contient une substance lipopeptidique semi-synthétique (échinocandine) issue d'un produit de la fermentation de *Glarea lozoyensis*. CANCIDAS® fait partie d'une classe d'antifongiques, les échinocandines, qui bloquent la synthèse du  $\beta$  (1,3)-D-glucane, un composant essentiel de la paroi cellulaire des champignons.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CANCIDAS® est indiqué chez les adultes et les enfants de 12 mois et plus dans les cas suivants :

- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles (voir ÉTUDES CLINIQUES).
- Traitement de la candidose invasive, y compris la candidémie, les abcès intra-abdominaux, la péritonite et les infections de la cavité pleurale. CANCIDAS® n'a pas été évalué dans le traitement de l'endocardite, de l'ostéomyélite et de la méningite causées par *Candida* (voir ÉTUDES CLINIQUES).
- Traitement de la candidose œsophagienne (voir ÉTUDES CLINIQUES).
- Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients qui ne répondent pas à d'autres traitements ou qui ne les tolèrent pas. Cette indication est fondée sur les résultats d'une étude non comparative menée au su auprès de 69 adultes présentant une aspergillose invasive établie, qui n'avaient pas répondu aux traitements antifongiques antérieurs ou qui ne les avaient pas tolérés. CANCIDAS® n'a pas été évalué dans le traitement initial de l'aspergillose invasive (voir ÉTUDES CLINIQUES).

### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Chez un nombre limité de patients âgés (≥ 65 ans), on n'a pas observé de différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité de CANCIDAS<sup>®</sup> entre les patients âgés et les sujets plus jeunes.

### **Enfants (≤ 17 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de CANCIDAS<sup>®</sup> chez les enfants de 12 mois à 17 ans sont appuyées par des données probantes tirées d'études cliniques adéquates et bien contrôlées menées chez les adultes, par les données pharmacocinétiques chez les enfants et par d'autres données tirées d'études prospectives menées chez des patients âgés de 12 mois à 17 ans (voir ÉTUDES CLINIQUES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et affections particulières).

CANCIDAS<sup>®</sup> n'a pas été évalué chez les enfants atteints d'endocardite, d'ostéomyélite et de méningite causées par *Candida*. De plus, CANCIDAS<sup>®</sup> n'a pas été évalué dans le traitement initial de l'aspergillose invasive chez les enfants.

L'innocuité et l'efficacité de CANCIDAS<sup>®</sup> n'ont pas fait l'objet d'études appropriées chez les nouveau-nés, les nourrissons de moins de 3 mois et les enfants de 3 à 11 mois.

## **CONTRE-INDICATIONS**

CANCIDAS<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un des composants du produit.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

L'efficacité d'une dose de 70 mg chez les adultes ne répondant pas à la dose quotidienne de 50 mg n'a pas été établie. Des données limitées sur l'innocuité laissent présumer que l'augmentation de la dose quotidienne à 70 mg chez les patients qui ne répondent pas à la dose de 50 mg est bien tolérée (voir EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ÉTUDES CLINIQUES).

L'information concernant l'innocuité de traitements de plus de 4 semaines chez les adultes et les enfants est limitée; cependant, les données dont nous disposons laissent présumer que CANCIDAS<sup>®</sup> est bien toléré pendant des traitements de plus longue durée (soit pendant une période pouvant atteindre 162 jours chez les adultes et 87 jours chez les enfants).

L'utilisation concomitante de CANCIDAS<sup>®</sup> et de cyclosporine devrait être réservée aux patients chez qui les bienfaits escomptés surpassent les risques potentiels. Une hausse des valeurs dans les épreuves de la fonction hépatique a été observée chez 5 des 12 adultes en bonne santé qui avaient reçu CANCIDAS<sup>®</sup> et la cyclosporine de façon concomitante (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans une étude rétrospective après la commercialisation du produit, 40 patients immunodéprimés, incluant 37 sujets ayant reçu une greffe, ont été traités au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup> et de cyclosporine pendant 1 à 290 jours (durée médiane du traitement de 17,5 jours). Quatorze patients (35 %) ont présenté des élévations des taux de transaminases (> 5 fois la limite supérieure des valeurs normales ou > 3 fois la valeur de départ), au cours du traitement concomitant ou de la période de suivi de 14 jours. Cinq de ces cas ont été considérés comme peut-être reliés au traitement concomitant. Un patient a présenté une augmentation du taux de bilirubine, considérée comme peut-être reliée au traitement concomitant. On n'a pas observé de signes cliniques d'hépatotoxicité ni de réactions hépatiques graves. Quatre patients ont dû cesser leur traitement à cause de taux anormaux des enzymes hépatiques, quelle qu'en soit la cause. Chez deux de ces patients, l'anomalie a été considérée comme peut-être reliée au traitement au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup>, administré avec ou sans la cyclosporine, ainsi qu'à d'autres causes possibles.

Quatre adultes ont reçu CANCIDAS<sup>®</sup> (50 mg/jour) et la cyclosporine pendant 2 à 56 jours dans le cadre de l'étude prospective sur l'aspergillose invasive et d'études utilisant le médicament à des fins humanitaires. Aucun de ces patients n'a présenté d'augmentation des taux des enzymes hépatiques.

Compte tenu des données limitées dont on dispose, on devrait réserver l'administration concomitante de CANCIDAS<sup>®</sup> et de cyclosporine aux patients chez qui les bienfaits escomptés surpassent les risques potentiels. On doit surveiller les patients qui présentent des anomalies dans les épreuves de la fonction hépatique au cours du traitement concomitant et évaluer les bienfaits par rapport aux risques avant de poursuivre le traitement.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

On a rapporté des résultats anormaux dans les épreuves de la fonction hépatique chez des volontaires sains ainsi que chez des adultes et des enfants traités avec CANCIDAS<sup>®</sup>. Chez certains adultes et certains enfants présentant un état médical sous-jacent grave, qui prenaient CANCIDAS<sup>®</sup> et plusieurs médicaments en concomitance, on a rapporté des cas de dysfonction hépatique importante sur le plan clinique ainsi que des cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique; aucun lien de causalité avec CANCIDAS<sup>®</sup> n'a été établi. Au cours du traitement avec CANCIDAS<sup>®</sup>, on doit surveiller les patients qui présentent des anomalies dans les épreuves de la fonction hépatique afin de déceler toute détérioration de cette fonction, et évaluer les bienfaits par rapport aux risques associés à la poursuite du traitement.

## **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. CANCIDAS<sup>®</sup> ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère justifient les risques éventuels pour le fœtus.

Il a été démontré que la caspofongine est embryotoxique chez les rats et les lapins. On a observé, entre autres, une ossification incomplète du crâne et du torse et une augmentation de l'incidence des côtes cervicales chez les rats. On a aussi noté une augmentation de l'incidence d'ossification incomplète de l'astragale et du calcanéum chez les lapins. La caspofongine a aussi entraîné une augmentation des résorptions fœtales chez les rates et les lapines et une perte de l'embryon dans la période de nidation chez les rates. Ces observations sont survenues à des posologies correspondant à une exposition au médicament semblable à celle observée chez l'humain à la dose de 70 mg. La caspofongine a traversé la barrière placentaire chez les rates et les lapines et a été décelée dans le plasma des fœtus de femelles traitées au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup> pendant la gestation.

**Femmes qui allaitent :** On ne sait pas si la caspofongine est excrétée dans le lait maternel humain. Cependant, on a retrouvé de la caspofongine dans le lait maternel des animaux de laboratoire. Les femmes traitées au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup> ne devraient pas allaiter leur enfant.

**Enfants (≤ 17 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de CANCIDAS<sup>®</sup> chez les enfants de 12 mois à 17 ans sont appuyées par des données probantes tirées d'études cliniques adéquates et bien contrôlées menées chez les adultes, par les données pharmacocinétiques chez les enfants et par d'autres données tirées d'études prospectives menées chez des patients âgés de 12 mois à 17 ans (voir ÉTUDES CLINIQUES et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et affections particulières).

L'innocuité et l'efficacité de CANCIDAS<sup>®</sup> n'ont pas fait l'objet d'études appropriées chez les nouveau-nés, les nourrissons de moins de 3 mois et les enfants âgés de 3 à 11 mois.

Des cas de réaction défavorable hépatobiliaire ont été rapportés après la commercialisation de CANCIDAS<sup>®</sup> chez des enfants présentant un état médical sous-jacent grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Dans les études cliniques avec CANCIDAS<sup>®</sup>, le nombre de patients de 65 ans et plus n'était pas suffisamment élevé pour établir si la réponse au traitement diffère de celle observée chez les sujets plus jeunes. Chez un nombre limité de patients âgés (≥ 65 ans), on n'a pas observé de différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité de CANCIDAS<sup>®</sup> entre les patients âgés et les sujets plus jeunes. Les concentrations plasmatiques de caspofongine chez des hommes et des femmes âgés (≥ 65 ans) en bonne santé étaient légèrement plus élevées (augmentation d'environ 28 % de l'aire sous la courbe [ASC]) que celles obtenues chez de jeunes hommes en bonne santé. Parmi les patients qui avaient reçu

un traitement empirique ou qui présentaient une candidose invasive, on a aussi observé une légère hausse de l'ASC chez les personnes âgées par rapport aux sujets plus jeunes. Aucun réglage de la posologie n'est recommandé chez les personnes âgées; cependant, on ne peut écarter la possibilité que certains patients âgés soient plus sensibles à l'action du médicament.

## **Maladies ou troubles particuliers**

### **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire de régler la posologie chez les adultes présentant une insuffisance hépatique légère (stade 5 ou 6 de Child-Pugh). Chez les adultes présentant une insuffisance hépatique modérée (stades 7 à 9 de Child-Pugh), il est recommandé d'administrer une dose de 35 mg par jour compte tenu des données pharmacocinétiques dont nous disposons. Cependant, dans les cas indiqués, on doit quand même administrer une dose d'attaque de 70 mg au jour 1. On ne dispose pas de données cliniques concernant les adultes présentant une insuffisance hépatique grave (stade de Child-Pugh > 9) et les enfants atteints d'insuffisance hépatique, peu importe le niveau de gravité (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et affections particulières).

### **Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale légère, modérée ou grave n'affecte pas de façon significative les concentrations plasmatiques de caspofongine et ne requiert pas un réglage de la posologie. La caspofongine n'étant pas dialysable, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose additionnelle après l'hémodialyse (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Insuffisance rénale).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

On a rapporté des symptômes pouvant être reliés à une libération d'histamine, tels des cas d'éruptions cutanées, d'œdème facial, d'œdème angioneurotique, de prurit, de bouffées vasomotrices ou de bronchospasme. Des cas d'anaphylaxie ont été signalés au cours de l'administration de CANCIDAS®.

### **Aperçu des effets indésirables dans les études cliniques menées chez les adultes**

Dans les études cliniques, 1 865 adultes ont reçu une dose unique ou des doses multiples de CANCIDAS®, soit 564 patients atteints de neutropénie fébrile (étude sur le traitement empirique), 382 de candidose invasive, 297 de candidose œsophagienne ou oropharyngée, ou les deux, 228 d'aspergillose invasive et 394 participants aux études de phase I. Dans l'étude sur le traitement empirique, les patients avaient reçu une chimiothérapie anticancéreuse ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans les études sur les candidoses avérées, la majorité des patients présentaient un état médical sous-jacent grave (p. ex. hémopathie maligne ou autre affection maligne, antécédents récents de chirurgie lourde, infection par le VIH [nombre de cellules CD4+ inférieur à 50/mm<sup>3</sup>]) nécessitant la prise concomitante de plusieurs médicaments.

La plupart des patients de l'étude non comparative sur l'aspergillose présentaient un état médical grave prédisposant (p. ex. greffe de cellules souches issues de la moelle osseuse ou du sang périphérique, hémopathie maligne, tumeur solide ou greffe d'organe) nécessitant la prise concomitante de plusieurs médicaments.

Les effets indésirables et les anomalies biochimiques rapportés chez tous les adultes traités au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup> (1 780 au total) ont été généralement légers et ont rarement entraîné l'abandon du traitement.

Fréquents (> 1/100)	Organisme entier	Fièvre, céphalées, frissons, douleur abdominale, douleur
	Appareil digestif	Nausées, diarrhée, vomissements
	Foie	Augmentation du taux des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, bilirubine directe et bilirubine totale)
	Rein	Augmentation du taux de créatinine sérique
	Hématologie	Anémie (diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite)
	Cœur	Tachycardie
	Métabolisme	Hypokaliémie (diminution du potassium dans le sang)
	Vaisseaux sanguins périphériques	Phlébite/thrombophlébite, prurit au site de perfusion, complication liée à la perfusion IV, bouffées vasomotrices
	Appareil musculosquelettique	Arthralgie
	Appareil respiratoire	Dyspnée
Peau et structures cutanées	Éruption cutanée, prurit, sudation, érythème	

#### **Aperçu des effets indésirables dans les études cliniques menées chez les enfants**

Dans les études cliniques, 171 enfants ont reçu une dose unique ou des doses multiples de CANCIDAS<sup>®</sup>, soit 104 patients atteints de neutropénie fébrile, 56 de candidose invasive, 1 de candidose œsophagienne et 10 d'aspergillose invasive. Le profil d'innocuité clinique global de CANCIDAS<sup>®</sup> observé chez les enfants est comparable à celui observé chez les adultes.

Les effets indésirables et les anomalies biochimiques rapportés chez les enfants traités au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup> (171 au total) ont été généralement légers et ont rarement entraîné l'abandon du traitement.

Fréquents (> 1/100)	Organisme entier	Fièvre, céphalées, frissons
	Foie	Augmentation du taux des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)
	Cœur	Tachycardie
	Vaisseaux sanguins périphériques	Douleur au point d'insertion du cathéter, bouffées vasomotrices, hypotension
	Peau	Éruption cutanée, prurit

## **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

## **Études cliniques menées chez les adultes**

### **Traitement empirique**

Dans une étude menée à double insu et avec répartition au hasard portant sur le traitement empirique, les patients ont reçu CANCIDAS<sup>®</sup> à raison de 50 mg/jour (après une dose d'attaque de 70 mg) ou AmBisome<sup>§</sup> (amphotéricine B liposomique pour injection) (3,0 mg/kg/jour). Les effets indésirables reliés au médicament survenus chez  $\geq 2$  % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés au tableau 1.

**TABLEAU 1**

**Effets indésirables reliés au médicament\* chez des patients neutropéniques présentant une fièvre persistante**

**Fréquence  $\geq 2$  % dans au moins un groupe de traitement, par système organique**

	<b>CANCIDAS<sup>®</sup> 50 mg** (n = 564) % (n)</b>	<b>AmBisome<sup>§</sup> 3 mg/kg*** (n = 547) % (n)</b>
<b>Effets indésirables</b>	47,0 (265)	59,6 (326)
<b>Organisme entier</b>		
Fièvre	17,0 (96)	19,4 (106)
Frissons	13,8 (78)	24,7 (135)
Sudation/Diaphorèse	2,8 (16)	2,2 (12)
Bouffées vasomotrices	1,8 (10)	4,2 (23)
Douleur abdominale	1,4 (8)	2,4 (13)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Tachycardie	1,4 (8)	2,4 (13)
Hypertension	1,1 (6)	2,0 (11)
<b>Appareil digestif</b>		
Nausées	3,5 (20)	11,3 (62)
Vomissements	3,5 (20)	8,6 (47)
Diarrhée	2,7 (15)	2,4 (13)
<b>Fonctions métabolique/ nutritionnelle</b>		
Hypokaliémie	3,7 (21)	4,2 (23)

<sup>§</sup> Les autres produits mentionnés sont les marques de commerce des sociétés respectives dont ils sont la propriété.

	<b>CANCIDAS<sup>®</sup></b> <b>50 mg**</b> <b>(n = 564)</b> <b>% (n)</b>	<b>AmBisome<sup>§</sup></b> <b>3 mg/kg***</b> <b>(n = 547)</b> <b>% (n)</b>
<b>Effets indésirables</b>	47,0 (265)	59,6 (326)
<b>Appareil musculosquelettique</b>		
Douleur dorsale	0,7 (4)	2,7 (15)
<b>Système nerveux/Troubles psychiatriques</b>		
Céphalées	4,3 (24)	5,7 (31)
<b>Appareil respiratoire</b>		
Dyspnée	2,0 (11)	4,2 (23)
Tachypnée	0,4 (2)	2,0 (11)
<b>Peau et structures cutanées</b>		
Éruptions cutanées	6,2 (35)	5,3 (29)

\* Effets indésirables considérés par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament.

\*\* Les patients ont reçu 70 mg au jour 1, puis 50 mg par jour jusqu'à la fin du traitement; la dose quotidienne a été augmentée à 70 mg chez 73 patients.

\*\*\* 3,0 mg/kg/jour; la dose quotidienne a été augmentée à 5,0 mg/kg chez 74 patients.

Le pourcentage de patients présentant des réactions défavorables reliées au médicament était plus élevé dans le groupe AmBisome<sup>§</sup> (59,6 %) que dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup> (47,0 %). Seules l'éruption cutanée, la sudation et la diarrhée ont été plus nombreuses dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup> que dans le groupe AmBisome<sup>§</sup>. Les éruptions cutanées graves (4 vs 0), les abandons du traitement en raison d'une réaction défavorable de la peau et des structures cutanées reliée au médicament (10 vs 3), les abandons du traitement en raison d'une réaction défavorable hépatobiliaire reliée au médicament (4 vs 0) ont été plus nombreux dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup> que dans le groupe AmBisome<sup>§</sup>.

On a aussi rapporté un cas isolé d'hyperbilirubinémie grave peut-être relié à CANCIDAS<sup>®</sup>.

#### **Réactions liées à la perfusion IV**

Le pourcentage de patients qui ont présenté une réaction défavorable liée à la perfusion IV était significativement plus faible ( $p < 0,001$ ) dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup> (35,1 %) que dans le groupe AmBisome<sup>§</sup> (51,6 %).

La fréquence de la fièvre grave reliée à la perfusion IV a été plus élevée dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup> que dans le groupe AmBisome<sup>§</sup> (12 vs 6). Cependant, la fréquence de la fièvre modérée ou grave reliée à la perfusion IV était plus faible dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup> que dans le groupe AmBisome<sup>§</sup> (61 vs 76).

#### **Candidose invasive**

Dans l'étude initiale menée à double insu et avec répartition au hasard portant sur la candidose invasive, les patients ont reçu CANCIDAS<sup>®</sup> à raison de 50 mg/jour (après une dose d'attaque de 70 mg) ou l'amphotéricine B à raison de 0,6 à 1,0 mg/kg/jour. Les effets indésirables reliés au médicament survenus chez  $\geq 2$  % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés au tableau 2.

**TABLEAU 2****Effets indésirables reliés au médicament\* chez des patients présentant une candidose invasive****Fréquence  $\geq 2$  % dans au moins un groupe de traitement, par système organique**

	<b>CANCIDAS<sup>®</sup> 50 mg** (n = 114) % (n)</b>	<b>Amphotéricine B 0,6 à 1,0 mg/kg (n = 125) % (n)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Fièvre	7,0 (8)	23,2 (29)
Frissons	5,3 (6)	26,4 (33)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Hypertension	1,8 (2)	6,4 (8)
Tachycardie	1,8 (2)	10,4 (13)
Hypotension	0,9 (1)	2,4 (3)
<b>Vaisseaux sanguins périphériques</b>		
Phlébite/Thrombophlébite	3,5 (4)	4,8 (6)
<b>Appareil digestif</b>		
Vomissements	3,5 (4)	8,0 (10)
Diarrhée	2,6 (3)	0,8 (1)
Nausées	1,8 (2)	5,6 (7)
Ictère	0,9 (1)	3,2 (4)
<b>Fonctions métabolique/ nutritionnelle/immunitaire</b>		
Hypokaliémie	0,9 (1)	5,6 (7)
<b>Système nerveux/Troubles psychiatriques</b>		
Tremblements	1,8 (2)	2,4 (3)
<b>Appareil respiratoire</b>		
Tachypnée	0	10,4 (13)
<b>Peau et structures cutanées</b>		
Éruptions cutanées	0,9 (1)	3,2 (4)
Sudation	0,9 (1)	3,2 (4)
Érythème	0	2,4 (3)
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Insuffisance rénale	0,9 (1)	5,6 (7)
Insuffisance rénale aiguë	0	5,6 (7)

\* Effets indésirables considérés par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament.

\*\* Les patients ont reçu 70 mg de CANCIDAS<sup>®</sup> au jour 1, puis 50 mg par jour jusqu'à la fin du traitement.

La fréquence des effets indésirables reliés au médicament a été significativement plus faible chez les patients traités au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup> (28,9 %) que chez ceux ayant reçu l'amphotéricine B (58,4 %). De plus, le pourcentage de patients qui ont présenté des réactions défavorables liées à la perfusion IV a été significativement plus faible dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup> (20,2 %) que dans le groupe amphotéricine B (48,8 %).

Dans une seconde étude menée à double insu et avec répartition au hasard portant sur la candidose invasive, les patients ont reçu CANCIDAS<sup>®</sup> à raison de 50 mg/jour (après une dose d'attaque de 70 mg) ou CANCIDAS<sup>®</sup> à raison de 150 mg/jour. Les effets indésirables reliés au

médicament survenus chez • 2 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentés au tableau 3. En outre, la proportion de patients ayant présenté tout effet indésirable était similaire dans les deux groupes de traitement; cependant, cette étude n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence dans les effets indésirables rares ou imprévus. Au cours de cette étude, trois patients (3,0 %) du groupe recevant la dose de 150 mg ont souffert d'au moins un effet indésirable grave relié au médicament (hépatite toxique, leucopénie et hyperbilirubinémie), comparativement à aucun patient du groupe recevant les doses de 70/50 mg.

### TABLEAU 3

#### Effets indésirables reliés au médicament\* chez des patients présentant une candidose invasive

Fréquence  $\geq 2$  % dans au moins un groupe de traitement, par système organique ou terme privilégié

Effet indésirable (Système organique et terme privilégié tirés de la version 11.0 de MedDRA)	CANCIDAS® 50 mg† N = 104 (%)	CANCIDAS® 150 mg N = 100 (%)
<b>Tous les systèmes et effets indésirables</b>	<b>13,5</b>	<b>14,0</b>
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>	<b>6,7</b>	<b>7,0</b>
Érythème au point d'injection	0,0	2,0
Phlébite au point d'injection	3,8	2,0
Enflure au point d'injection	1,0	2,0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>1,9</b>	<b>2,0</b>
Hypokaliémie	1,0	2,0
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>0,0</b>	<b>2,0</b>
Céphalées	0,0	2,0

\* Effets indésirables considérés par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament.

Les patients peuvent présenter plus d'un effet indésirable pour chaque système organique.

† Les patients ont reçu 70 mg de CANCIDAS® au jour 1, puis 50 mg par jour jusqu'à la fin du traitement.

#### Candidose œsophagienne ou oropharyngée

Les effets indésirables reliés au médicament rapportés chez  $\geq 2$  % des patients présentant une candidose œsophagienne ou oropharyngée sont présentés au tableau 4.

**TABLEAU 4**

**Effets indésirables reliés au médicament\* chez des patients présentant une candidose œsophagienne ou oropharyngée**

**Fréquence ≥ 2 % pour au moins une dose (des produits comparés) par système organique**

	<b>CANCIDAS® 50 mg** (n = 83) % (n)</b>	<b>Fluconazole 200 mg** (n = 94) % (n)</b>	<b>CANCIDAS® 50 mg*** (n = 80) % (n)</b>	<b>CANCIDAS® 70 mg*** (n = 65) % (n)</b>	<b>Amphotéricine B 0,5 mg/kg*** (n = 89) % (n)</b>
<b>Organisme entier</b>					
Fièvre	3,6 (3)	1,1 (1)	21,3 (17)	26,2 (17)	69,7 (62)
Douleur abdominale	3,6 (3)	2,1 (2)	2,5 (2)	†	9,0 (8)
Frissons	†	†	2,5 (2)	1,5 (1)	75,3 (67)
Douleur	†	†	1,3 (1)	4,6 (3)	5,6 (5)
Cedème facial	†	†	†	3,1 (2)	†
Symptômes grippaux	†	†	†	3,1 (2)	†
Sensation de chaleur	†	†	†	1,5 (1)	4,5 (4)
Asthénie/Fatigue	†	†	†	†	6,7 (6)
Malaises	†	†	†	†	5,6 (5)
Cedème/Enflure	†	†	†	†	5,6 (5)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>					
Tachycardie	†	†	1,3 (1)	†	4,5 (4)
Vascularite	†	†	†	†	3,4 (3)
<b>Vaisseaux sanguins périphériques</b>					
Phlébite/Thrombophlébite	15,7 (13)	8,5 (8)	11,3 (9)	13,8 (9)	22,5 (20)
Complications liées à la perfusion intraveineuse	12,0 (10)	8,5 (8)	2,5 (2)	1,5 (1)	†
<b>Appareil digestif</b>					
Nausées	6,0 (5)	6,4 (6)	2,5 (2)	3,1 (2)	21,3 (19)
Diarrhée	3,6 (3)	2,1 (2)	1,3 (1)	3,1 (2)	11,2 (10)
Vomissements	1,2 (1)	3,2 (3)	1,3 (1)	3,1 (2)	13,5 (12)
Anorexie	†	†	1,3 (1)	†	3,4 (3)
Gastrite	†	2,1 (2)	†	†	†
<b>Appareil locomoteur</b>					
Myalgie	1,2 (1)	†	†	3,1 (2)	2,2 (2)
Douleur dorsale	†	†	†	†	2,2 (2)
Douleur musculosquelettique	†	†	1,3 (1)	†	4,5 (4)
<b>Hématologie/ Système lymphatique</b>					
Anémie	†	†	3,8 (3)	†	9,0 (8)
<b>Fonctions métabolique/ nutritionnelle/ immunitaire</b>					
Anaphylaxie	†	†	†	†	2,2 (2)

	<b>CANCIDAS® 50 mg** (n = 83) % (n)</b>	<b>Fluconazole 200 mg** (n = 94) % (n)</b>	<b>CANCIDAS® 50 mg*** (n = 80) % (n)</b>	<b>CANCIDAS® 70 mg*** (n = 65) % (n)</b>	<b>Amphotéricine B 0,5 mg/kg*** (n = 89) % (n)</b>
<b>Système nerveux/ Troubles psychiatriques</b>					
Céphalées	6,0 (5)	1,1 (1)	11,3 (9)	7,7 (5)	19,1 (17)
Insomnie	1,2 (1)	†	†	†	2,2 (2)
Paresthésie	†	†	1,3 (1)	3,1 (2)	1,1 (1)
Étourdissements	†	2,1 (2)	†	1,5 (1)	1,1 (1)
Tremblements	†	†	†	†	7,9 (7)
<b>Appareil respiratoire</b>					
Tachypnée	†	†	1,3 (1)	†	4,5 (4)
<b>Peau et structures cutanées</b>					
Prurit	1,2 (1)	†	2,5 (2)	1,5 (1)	†
Érythème	1,2 (1)	†	1,3 (1)	1,5 (1)	7,9 (7)
Éruption cutanée	†	†	1,3 (1)	4,6 (3)	3,4 (3)
Sudation	†	†	1,3 (1)	†	3,4 (3)
Induration	†	†	†	3,1 (2)	6,7 (6)

\* Effets indésirables considérés par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament.

Les patients de ces études qui ont reçu CANCIDAS® à raison de 35 mg par jour n'ont pas été inclus dans ce tableau.

\*\* Selon une étude clinique de phase III contrôlée par un traitement comparateur.

\*\*\* Selon des études cliniques de phase II contrôlées par un traitement comparateur.

† Fréquence de 0,0 %.

### **Aspergillose invasive**

Dans l'étude non comparative menée au su portant sur l'aspergillose, au cours de laquelle les patients ont reçu CANCIDAS® (dose d'attaque de 70 mg au jour 1, suivie d'une dose de 50 mg par jour), les effets indésirables suivants reliés au médicament ont été observés à une fréquence  $\geq 2\%$  : fièvre (2,9 %), complications liées à la perfusion IV (2,9 %), nausées (2,9 %), vomissements (2,9 %) et bouffées vasomotrices (2,9 %).

Dans cette population de patients, on a aussi rapporté des cas d'œdème pulmonaire et de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ainsi que la présence d'infiltrats pulmonaires sur les radiographies.

### **Études cliniques menées chez les enfants**

Le profil d'innocuité global de la caspofongine a été évalué chez 171 enfants qui ont reçu une dose unique ou des doses multiples de CANCIDAS®, soit 104 patients atteints de neutropénie fébrile, 56 de candidose invasive, 1 de candidose œsophagienne et 10 d'aspergillose invasive. Les effets indésirables reliés au médicament rapportés chez  $\geq 2,0\%$  des enfants dans le cadre des études cliniques sont présentés au tableau 5. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants traités au moyen de CANCIDAS® étaient la fièvre (11,7 %), les éruptions cutanées (4,7 %) et les céphalées (2,9 %).

**TABLEAU 5**

**Effets indésirables reliés au médicament\* rapportés chez les enfants dans les études cliniques**  
**Fréquence ≥ 2 % pour au moins une dose, par système organique**

	<b>CANCIDAS® Toute dose† n = 171 (%)</b>	<b>CANCIDAS® 50 mg/m<sup>2</sup>‡ n = 56 (%)</b>	<b>AmBisome§ 3 mg/kg‡ n = 26 (%)</b>
<b>Troubles cardiaques</b>			
Tachycardie	1,2	1,8	11,5
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Nausées	0,0	0,0	3,8
Vomissements	0,6	1,8	7,7
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>			
Réaction indésirable au médicament	0,0	0,0	3,8
Douleur au point d'insertion du cathéter	1,2	3,6	0,0
Frissons	1,8	1,8	7,7
Fièvre	11,7	28,6	23,1
<b>Troubles hépatobiliaires</b>			
Hépatite, toxique	0,0	0,0	3,8
Hyperbilirubinémie	0,0	0,0	3,8
Ictère	0,0	0,0	3,8
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Hypokaliémie	0,6	0,0	3,8
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Céphalées	2,9	8,9	0,0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Dyspnée	0,0	0,0	3,8
Laryngospasme	0,0	0,0	3,8
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>			
Œdème angioneurotique	0,0	0,0	3,8
Œdème péribuccal	0,0	0,0	3,8
Prurit	1,8	3,6	0,0
Éruption cutanée	4,7	8,9	0,0
<b>Troubles vasculaires</b>			
Bouffées vasomotrices	1,8	3,6	0,0
Hypotension	1,8	3,6	3,8

\* Effets indésirables considérés par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament.

† Selon toutes les études cliniques menées chez les enfants.

‡ Selon une étude clinique de phase II contrôlée par un traitement comparateur et évaluant le traitement empirique au moyen de CANCIDAS®.

Un patient (0,6 %) ayant reçu CANCIDAS® et trois patients (11,5 %) ayant reçu AmBisome§ ont présenté des effets indésirables graves reliés au médicament. Deux patients (1,2 %) du groupe CANCIDAS® et trois patients (11,5 %) du groupe AmBisome§ ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables reliés au médicament. Le pourcentage de patients ayant présenté des réactions défavorables liées à la perfusion intraveineuse était de 21,6 % dans le groupe CANCIDAS® et de 34,6 % dans le groupe AmBisome§.

## Anomalies biochimiques

### Anomalies biochimiques observées chez les adultes

#### Traitement empirique

Les anomalies biochimiques reliées au médicament rapportées chez  $\geq 2$  % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentées au tableau 6.

#### TABLEAU 6

**Anomalies biochimiques reliées au médicament\* chez les patients neutropéniques présentant une fièvre persistante**  
**Fréquence  $\geq 2$  % dans au moins un groupe de traitement, par catégorie de test de laboratoire**

	<b>CANCIDAS<sup>®</sup></b> <b>50 mg**</b> <b>(n = 564)</b> <b>% (n)†</b>	<b>AmBisome<sup>§</sup></b> <b>3,0 mg/kg***</b> <b>(n = 547)</b> <b>% (n)†</b>
<b>Anomalies biochimiques reliées au médicament</b>	22,5 (127)	32,0 (175)
<b>Chimie du sang</b>		
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	8,7 (49)	8,9 (48)
Augmentation de la phosphatase alcaline	7,0 (39)	12,0 (65)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	7,0 (39)	7,6 (41)
Augmentation de la bilirubine directe	2,6 (10)	5,2 (20)
Augmentation de la bilirubine totale	3,0 (17)	5,2 (28)
Hypokaliémie	7,3 (41)	11,8 (64)
Hypomagnésémie	2,3 (12)	2,6 (13)
Augmentation de la créatinine sérique	1,2 (7)	5,5 (30)

\* Anomalies considérées par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliées au médicament.

\*\* Les patients ont reçu 70 mg au jour 1, puis 50 mg par jour jusqu'à la fin du traitement; la dose quotidienne a été augmentée à 70 mg chez 73 patients.

\*\*\* 3,0 mg/kg/jour; la dose quotidienne a été augmentée à 5,0 mg/kg chez 74 patients.

† Certains patients n'ont pas subi tous les tests.

Le pourcentage de patients ayant présenté des anomalies biochimiques reliées au médicament a été plus élevé dans le groupe AmBisome<sup>§</sup> (32,0 %) que dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup> (22,5 %). Pour chaque anomalie biochimique reliée au médicament rapportée chez  $\geq 2$  % des patients dans au moins un groupe de traitement, le nombre de patients a été plus élevé dans le groupe AmBisome<sup>§</sup> que dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup>.

Par rapport au groupe AmBisome<sup>§</sup>, un nombre plus élevé de patients du groupe CANCIDAS<sup>®</sup> ont présenté les anomalies biochimiques suivantes significatives sur le plan clinique : augmentation de l'ASAT  $> 2,5$  fois la LSN (9,7 % vs 5,1 %), augmentation de l'ASAT  $> 2,5$  fois la valeur initiale (30,0 % vs 27,9 %) et augmentation de l'ALAT  $> 2,5$  fois la valeur initiale (30,4 % vs 27,6 %). Par rapport au groupe AmBisome<sup>§</sup>, un nombre plus faible de patients du groupe CANCIDAS<sup>®</sup> ont présenté les anomalies biochimiques suivantes significatives sur le plan clinique : augmentation de la phosphatase alcaline  $> 2,5$  fois la LSN (6,5 % vs 10,6 %), augmentation de la phosphatase alcaline  $> 2,5$  fois la valeur initiale (10,6 % vs 20,4 %) et augmentation de la bilirubine totale

> 2,5 fois la LSN (7,1 % vs 9,7 %). La fréquence des autres anomalies biochimiques significatives sur le plan clinique était similaire dans les deux groupes.

### Néphrotoxicité

Pour l'évaluation de l'effet de CANCIDAS<sup>®</sup> et d'AmBisome<sup>§</sup> sur la fonction rénale, la néphrotoxicité a été définie comme l'augmentation du simple au double du taux de créatinine sérique par rapport à la valeur initiale ou une augmentation  $\geq 1$  mg/dL lorsque la valeur initiale était au-dessus de la limite supérieure des valeurs normales. Chez les patients dont la clairance de la créatinine initiale était  $> 30$  mL/min, la fréquence de néphrotoxicité était significativement plus faible dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup> (2,6 %) que dans le groupe AmBisome<sup>§</sup> (11,5 %).

### Candidose invasive

La fréquence des anomalies biochimiques reliées au médicament chez les patients présentant une candidose invasive a été significativement moins élevée chez les patients traités au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup> (24,3 %) que chez les sujets ayant reçu l'amphotéricine B (54,0 %).

Les anomalies biochimiques reliées au médicament rapportées chez  $\geq 2$  % des patients ayant participé à une étude initiale sur la candidose invasive sont présentées au tableau 7.

### TABLEAU 7

#### Anomalies biochimiques reliées au médicament\* chez les patients présentant une candidose invasive

Fréquence  $\geq 2$  % dans au moins un groupe de traitement, par catégorie de test de laboratoire

	CANCIDAS <sup>®</sup> 50 mg** (n = 114) % (n)†	Amphotéricine B 0,6 à 1,0 mg/kg (n = 125) % (n)†
<b>Chimie du sang</b>		
Augmentation de l'ALAT	3,7 (4)	8,1 (10)
Augmentation de l'ASAT	1,9 (2)	9,0 (11)
Augmentation de l'urée	1,9 (2)	15,8 (19)
Augmentation de la bilirubine directe	3,8 (3)	8,4 (8)
Augmentation de la phosphatase alcaline	8,3 (9)	15,6 (19)
Diminution du bicarbonate	0,0	3,6 (4)
Augmentation de la créatinine	3,7 (4)	22,6 (28)
Augmentation du phosphate	0,0	2,7 (3)
Diminution du potassium	9,9 (11)	23,4 (29)
Augmentation du potassium	0,9 (1)	2,4 (3)
Augmentation de la bilirubine totale	2,8 (3)	8,9 (11)
<b>Hématologie</b>		
Diminution de l'hématocrite	0,9 (1)	7,3 (9)
Diminution de l'hémoglobine	0,9 (1)	10,5 (13)
<b>Analyse d'urine</b>		
Augmentation des protéines	0,0	3,7 (4)

\* Anomalies considérées par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliées au médicament.

\*\* Les patients ont reçu 70 mg de CANCIDAS<sup>®</sup> au jour 1, puis 50 mg par jour jusqu'à la fin du traitement.

† Certains patients n'ont pas subi tous les tests.

Le pourcentage de patients présentant une réaction défavorable ou une anomalie biochimique reliée au médicament a été significativement plus faible chez les patients traités au moyen de CANCIDAS® (42,1 %) que chez les sujets ayant reçu l'amphotéricine B (75,2 %). De plus, on a observé une différence significative entre les deux groupes de traitement quant au taux d'abandon en raison d'une réaction défavorable ou d'une anomalie biochimique reliée au médicament, soit 3/114 (2,6 %) dans le groupe CANCIDAS® et 29/125 (23,2 %) dans le groupe amphotéricine B.

L'effet de CANCIDAS® et de l'amphotéricine B sur la fonction rénale a été évalué par la néphrotoxicité; celle-ci était définie comme une augmentation du simple au double de la concentration de créatinine sérique par rapport aux valeurs initiales, ou une augmentation  $\geq 1$  mg/dL du taux de créatinine sérique si la mesure initiale dépassait la limite supérieure normale. Dans un sous-groupe de patients qui présentaient au départ une clairance de la créatinine sérique  $> 30$  mL/min, la fréquence de néphrotoxicité a été significativement plus faible chez les sujets traités au moyen de CANCIDAS® que chez les patients recevant l'amphotéricine B.

Dans une seconde étude menée à double insu et avec répartition au hasard portant sur la candidose invasive, les patients ont reçu CANCIDAS® à raison de 50 mg/jour (après une dose d'attaque de 70 mg) ou CANCIDAS® à raison de 150 mg/jour. Les anomalies biochimiques reliées au médicament survenues chez  $\geq 2$  % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement sont présentées au tableau 8.

#### **TABLEAU 8**

##### **Anomalies biochimiques reliées au médicament\* chez des patients présentant une candidose invasive**

**Fréquence  $\geq 2$  % dans au moins un groupe de traitement, par système organique ou terme privilégié**

<b>Anomalie biochimique (Système organique et terme privilégié tirés de la version 11.0 de MedDRA)</b>	<b>CANCIDAS® 50 mg† N = 104 (%)</b>	<b>CANCIDAS® 150 mg N = 100 (%)</b>
<b>Tous les systèmes et effets indésirables</b>	<b>7,8</b>	<b>7,1</b>
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	2,0	2,0
Augmentation de la phosphatase alcaline	6,9	2,0
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	4,0	2,0

\* Anomalies considérées par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliées au médicament. Les patients peuvent présenter plus d'un effet indésirable pour chaque système organique.

† Les patients ont reçu 70 mg de CANCIDAS® au jour 1, puis 50 mg par jour jusqu'à la fin du traitement.

##### **Candidose œsophagienne ou oropharyngée**

Les anomalies biochimiques reliées au médicament rapportées chez  $\geq 2$  % des patients présentant une candidose œsophagienne ou oropharyngée sont présentées au tableau 9.

**TABLEAU 9**

**Anomalies biochimiques reliées au médicament\* chez des patients présentant une candidose œsophagienne ou oropharyngée**  
**Fréquence ≥ 2 % (pour au moins une dose du traitement) par catégorie de test de laboratoire**

	<b>CANCIDAS® 50 mg** (n = 163) % (n)††</b>	<b>CANCIDAS® 70 mg*** (n = 65) % (n)††</b>	<b>Fluconazole 200 mg** (n = 94) % (n)††</b>	<b>Amphotéricine B 0,5 mg/kg*** (n = 89) % (n)††</b>
<b>Chimie du sang</b>				
Augmentation de l'ALAT	10,6 (17)	10,8 (7)	11,8 (11)	22,7 (20)
Augmentation de l'ASAT	10,5 (17)	10,8 (7)	12,9 (12)	22,7 (20)
Augmentation de l'urée	†	†	1,2 (1)	10,3 (9)
Augmentation de la bilirubine directe	0,6 (1)	†	3,3 (3)	2,5 (2)
Diminution de l'albumine	8,6 (14)	4,6 (3)	5,4 (5)	14,9 (13)
Augmentation de la phosphatase alcaline	10,5 (17)	7,7 (5)	11,8 (11)	19,3 (17)
Diminution du bicarbonate	0,9 (1)	†	†	6,6 (4)
Diminution du calcium	1,9 (3)	†	3,2 (3)	1,1 (1)
Augmentation de la créatinine	†	1,5 (1)	2,2 (2)	28,1 (25)
Diminution du potassium	3,7 (6)	10,8 (7)	4,3 (4)	31,5 (28)
Augmentation du potassium	0,6 (1)	†	2,2 (2)	1,1 (1)
Diminution du sodium	1,9 (3)	1,5 (1)	3,2 (3)	1,1 (1)
Augmentation de l'acide urique	0,6 (1)	†	†	3,4 (3)
Augmentation de la bilirubine totale	†	†	3,2 (3)	4,5 (4)
Diminution des protéines totales	3,1 (5)	†	3,2 (3)	3,4 (3)
<b>Hématologie</b>				
Augmentation du nombre d'éosinophiles	3,1 (5)	3,1 (2)	1,1 (1)	1,1 (1)
Diminution de l'hématocrite	11,1 (18)	1,5 (1)	5,4 (5)	32,6 (29)
Diminution de l'hémoglobine	12,3 (20)	3,1 (2)	5,4 (5)	37,1 (33)
Augmentation du nombre de lymphocytes	†	1,6 (1)	2,2 (2)	†
Diminution du nombre de neutrophiles	1,9 (3)	3,1 (2)	3,2 (3)	1,1 (1)
Diminution du nombre de plaquettes	3,1 (5)	1,5 (1)	2,2 (2)	3,4 (3)
Augmentation du temps de Quick	1,3 (2)	1,5 (1)	†	2,3 (2)
Diminution du nombre de leucocytes	6,2 (10)	4,6 (3)	8,6 (8)	7,9 (7)
<b>Analyse d'urine</b>				
Présence de sang	†	†	†	4,0 (2)
Augmentation du nombre de cylindres	†	†	†	8,0 (4)
Augmentation du pH	0,8 (1)	†	†	3,6 (2)
Augmentation des protéines	1,2 (2)	†	3,3 (3)	4,5 (4)
Augmentation du nombre d'érythrocytes	1,1 (1)	3,8 (1)	5,1 (4)	12,0 (6)
Augmentation du nombre de leucocytes	†	7,7 (2)	†	24,0 (12)

\* Anomalies considérées par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliées au médicament.

Les patients de ces études qui ont reçu CANCIDAS® à raison de 35 mg par jour n'ont pas été inclus dans ce tableau.

\*\* Selon des études cliniques de phases II et III contrôlées par un traitement comparateur.

\*\*\* Selon des études cliniques de phase II contrôlées par un traitement comparateur.

† Fréquence de 0,0 %.

†† Certains patients n'ont pas subi tous les tests.

### **Aspergillose invasive**

Les anomalies biochimiques reliées au médicament rapportées chez  $\geq 2$  % des patients traités au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup> dans l'étude non comparative sur l'aspergillose ont été les suivantes : augmentation de la phosphatase alcaline sérique (2,9 %), diminution du potassium sérique (2,9 %), augmentation du nombre d'éosinophiles (3,2 %), augmentation des protéines urinaires (4,9 %) et augmentation du nombre d'érythrocytes dans l'urine (2,2 %).

### **Traitement concomitant avec la cyclosporine**

Dans une étude clinique, 3 des 4 sujets qui avaient reçu CANCIDAS<sup>®</sup> à raison de 70 mg par jour, des jours 1 à 10, ainsi que deux doses de 3 mg/kg de cyclosporine à 12 heures d'intervalle au jour 10, ont présenté au jour 11 une élévation transitoire des taux d'ALAT atteignant des valeurs 2 à 3 fois plus élevées que la limite supérieure des valeurs normales (LSN). Dans un autre groupe de la même étude, 2 des 8 sujets qui avaient reçu CANCIDAS<sup>®</sup> à raison de 35 mg par jour pendant 3 jours et de la cyclosporine (deux doses de 3 mg/kg administrées à 12 heures d'intervalle) au jour 1, ont présenté une augmentation légère des taux d'ALAT (légèrement au-dessus de la LSN) au jour 2. Dans une autre étude clinique, 2 hommes en bonne santé sur 8 ont présenté une élévation transitoire des taux d'ALAT, ceux-ci étant cependant inférieurs à 2 fois la LSN. Dans cette étude, la cyclosporine (4 mg/kg) a été administrée aux jours 1 et 12, alors que CANCIDAS<sup>®</sup> a été administré (70 mg/jour) du jour 3 au jour 13. On a observé une élévation des taux d'ALAT aux jours 7 et 9 chez un sujet, et au jour 19 chez l'autre. Les taux d'ALAT étaient redevenus normaux au jour 27. Dans tous les groupes, les taux d'ASAT ont augmenté parallèlement aux taux d'ALAT, mais à un degré moindre. Dans ces études cliniques, la cyclosporine (une dose de 4 mg/kg ou deux doses de 3 mg/kg) a entraîné une augmentation d'environ 35 % de l'ASC de la caspofongine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Anomalies biochimiques observées chez les enfants**

Le tableau 10 présente les anomalies biochimiques observées chez  $\geq 2,0$  % des enfants dans le cadre des études cliniques. Le profil d'innocuité biochimique global de CANCIDAS<sup>®</sup> chez les enfants est comparable à celui observé chez les adultes. Les anomalies biochimiques rapportées le plus fréquemment chez les enfants traités au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup> étaient une augmentation du taux d'ALAT (6,5 %) et un accroissement du taux d'ASAT (7,6 %).

**TABLEAU 10****Anomalies biochimiques reliées au médicament\* observées chez les enfants dans les études cliniques****Fréquence  $\geq 2$  % pour au moins une dose, par système organique**

	<b>CANCIDAS<sup>®</sup></b> <b>Toute dose<sup>†</sup></b> <b>n = 171</b> <b>(%)</b>	<b>CANCIDAS<sup>®</sup></b> <b>50 mg/m<sup>2</sup><sup>‡</sup></b> <b>n = 56</b> <b>(%)</b>	<b>AmBisome<sup>§</sup></b> <b>3 mg/kg<sup>‡</sup></b> <b>n = 26</b> <b>(%)</b>
<b>Chimie du sang</b>			
Augmentation de l'ALAT	6,5	3,6	0,0
Augmentation de l'ASAT	7,6	1,8	0,0
Augmentation de la bilirubine	0,6	1,8	4,0
Diminution du phosphore	2,0	1,8	0,0
Diminution du potassium	3,5	3,6	11,5
Diminution du sodium	0,0	0,0	3,8
Augmentation de la bilirubine directe	0,0	0,0	6,3

\* Effets indésirables considérés par l'investigateur comme peut-être, probablement ou certainement reliés au médicament.

† Selon toutes les études cliniques menées chez les enfants.

‡ Selon une étude clinique de phase II contrôlée par un traitement comparateur et évaluant le traitement empirique au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup>.

Aucun des patients ayant reçu CANCIDAS<sup>®</sup> ou AmBisome<sup>§</sup> n'a présenté d'effets indésirables graves reliés au médicament ni n'a abandonné le traitement en raison d'anomalies biochimiques reliées à l'administration du médicament à l'étude.

**Profil d'innocuité global de CANCIDAS<sup>®</sup> dans les études cliniques**

Le profil d'innocuité global de CANCIDAS<sup>®</sup> a été évalué chez 2 036 participants (y compris 1 642 adultes et enfants, et 394 volontaires) de 34 études cliniques. Les patients ont reçu une ou plusieurs doses (une fois par jour) de CANCIDAS<sup>®</sup> variant entre 5 mg et 210 mg. On ne dispose de données globales sur l'innocuité que chez 1 951 patients, puisque pour 85 patients admis dans deux études utilisant le médicament à des fins humanitaires, les données se limitaient aux effets indésirables graves. Les effets indésirables attribuables au traitement, indépendamment du lien de causalité, survenus chez  $\geq 5$  % de tous les patients qui ont reçu CANCIDAS<sup>®</sup> au cours de ces études sont présentés au tableau 11.

De façon générale, 1 665 des 1 951 (85,3 %) patients/volontaires qui ont reçu CANCIDAS<sup>®</sup> ont souffert d'un effet indésirable.

**TABLEAU 11**

**Effets indésirables attribuables au traitement\* chez les patients qui ont reçu CANCIDAS® dans les études cliniques† – Fréquence ≥ 5 % dans au moins un des groupes de traitement, par système organique ou terme privilégié**

Effet indésirable <sup>‡</sup> (Système organique et terme privilégié tirés de la version 10 de MedDRA)	CANCIDAS® (N = 1 951)	
	N	(%)
<b>Tous les systèmes et effets indésirables</b>	<b>1 665</b>	<b>(85,3)</b>
<b>Investigations</b>	<b>901</b>	<b>(46,2)</b>
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	258	(13,2)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	233	(11,9)
Augmentation de la phosphatase alcaline	232	(11,9)
Diminution du potassium	220	(11,3)
Augmentation de la bilirubine	117	(6,0)
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>	<b>843</b>	<b>(43,2)</b>
Pyrexie	381	(19,5)
Frissons	192	(9,8)
Œdème périphérique	110	(5,6)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>754</b>	<b>(38,6)</b>
Diarrhée	273	(14,0)
Nausées	166	(8,5)
Vomissements	146	(7,5)
Douleur abdominale	112	(5,7)
<b>Infections et infestations</b>	<b>730</b>	<b>(37,4)</b>
Pneumonie	115	(5,9)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>613</b>	<b>(31,4)</b>
Toux	111	(5,7)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>520</b>	<b>(26,7)</b>
Éruption cutanée	159	(8,1)
Érythème	98	(5,0)
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>412</b>	<b>(21,1)</b>
Céphalées	193	(9,9)
<b>Troubles vasculaires</b>	<b>344</b>	<b>(17,6)</b>
Hypotension	118	(6,0)

\* Définis comme les effets indésirables qui sont survenus, indépendamment du lien de causalité, pendant le traitement avec CANCIDAS® ou dans les 14 jours de suivi après le traitement.

† Fréquence ≥ 5 % par terme privilégié chez les patients qui ont reçu au moins une dose de CANCIDAS®.

‡ Les patients peuvent présenter plus d'un effet indésirable pour chaque système organique.

### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques (< 5 %)**

Les effets indésirables d'importance clinique, peu importe leur lien de causalité et leur fréquence, qui sont survenus dans ces études, sont présentés ci-dessous :

**Troubles du système sanguin et lymphatique** : anémie, coagulopathie, neutropénie fébrile, neutropénie, thrombopénie

**Troubles cardiaques** : arythmie, fibrillation auriculaire, bradycardie, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, tachycardie

**Troubles gastro-intestinaux** : distension abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, constipation, dyspepsie

**Troubles généraux et réactions au site d'administration** : asthénie, fatigue, douleur, prurit ou enflure au point d'injection, inflammation des muqueuses, œdème

**Troubles hépatobiliaires** : insuffisance hépatique, hépatomégalie, hépatotoxicité, hyperbilirubinémie, ictère

**Troubles du système immunitaire** : bactériémie, sepsis, infection des voies urinaires

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : anorexie, diminution de l'appétit, surcharge liquidienne, hypomagnésémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hypokaliémie

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : arthralgie, douleur dorsale, douleur au niveau des extrémités

**Troubles du système nerveux** : convulsions, étourdissements, somnolence, tremblements

**Troubles psychiatriques** : anxiété, confusion, dépression, insomnie

**Troubles rénaux et urinaires** : hématurie, insuffisance rénale

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée, épistaxis, hypoxie, tachypnée

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : érythème, pétéchies, lésion cutanée, urticaire

**Troubles vasculaires** : bouffées vasomotrices, hypertension, phlébite

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

En plus des effets indésirables signalés dans le cadre des études cliniques, les effets suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de CANCIDAS<sup>®</sup>. Comme ces effets sont rapportés de manière spontanée par une population de patients de taille indéterminée, il est impossible d'estimer leur fréquence. Les effets suivants sont présentés en raison de leur gravité, de la fréquence des rapports, du lien de causalité possible avec CANCIDAS<sup>®</sup> ou d'une association de ces facteurs.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation de CANCIDAS<sup>®</sup> :

**Troubles du système immunitaire et allergies** : œdème angioneurotique

**Troubles gastro-intestinaux** : pancréatite

**Troubles hépatobiliaires** : nécrose hépatique, rares cas de dysfonction hépatique

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hypercalcémie

**Troubles rénaux et urinaires** : dysfonction rénale d'importance clinique

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, exfoliation de la peau, épidermolyse bulleuse toxique

**Troubles généraux et réactions au site d'administration** : enflure et œdème périphérique

Des cas de réaction défavorable hépatobiliaire ont été rapportés après la commercialisation de CANCIDAS<sup>®</sup> chez des enfants présentant un état médical sous-jacent grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Les résultats d'études *in vitro* ont montré que l'acétate de caspofongine n'inhibe aucune enzyme du système cytochrome P<sub>450</sub> (CYP) à des concentrations égales ou supérieures à 5 fois celles prévues chez l'humain. Dans les études cliniques, la caspofongine n'a déclenché le métabolisme d'aucun autre médicament par l'isozyme CYP3A4. La P-glycoprotéine ne se lie pas à la caspofongine et les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> ne s'y fixent que faiblement.

Dans les études cliniques auprès d'adultes volontaires en bonne santé, la pharmacocinétique de la caspofongine n'a pas été affectée de façon significative par l'itraconazole, l'amphotéricine B, le mycophénolate, le nelfinavir ou le tacrolimus. Inversement, la caspofongine n'a pas affecté de façon significative la pharmacocinétique de l'itraconazole, de l'amphotéricine B, de la rifampine ou du métabolite actif du mycophénolate.

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Tacrolimus**

On recommande de surveiller la concentration sérique de tacrolimus et de régler la posologie de ce médicament en conséquence chez les adultes qui reçoivent conjointement le tacrolimus et la caspofongine. La caspofongine a entraîné une réduction d'environ 20 % de l'ASC des concentrations sanguines du tacrolimus, une diminution de 16 % de sa concentration sanguine maximale (C<sub>max</sub>) et une réduction de 26 % de sa concentration sanguine après 12 heures (C<sub>12h</sub>) chez des adultes en bonne santé ayant reçu ce médicament (2 doses de 0,1 mg/kg séparées par un intervalle de 12 heures) au jour 10 d'un traitement par CANCIDAS<sup>®</sup> administré à raison de 70 mg par jour, comparativement aux résultats obtenus lors de la phase témoin où le tacrolimus avait été administré seul.

### **Cyclosporine**

Dans deux études cliniques menées chez des adultes, la cyclosporine (une dose de 4 mg/kg ou deux doses de 3 mg/kg) a entraîné une augmentation d'environ 35 % de l'ASC de la caspofongine. CANCIDAS<sup>®</sup> n'a pas entraîné d'augmentation des concentrations plasmatiques de la cyclosporine. On a observé une augmentation transitoire des taux des enzymes hépatiques ALAT et ASAT lorsque CANCIDAS<sup>®</sup> et la cyclosporine ont été administrés conjointement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Rifampine**

Les résultats de deux études cliniques portant sur les interactions médicamenteuses chez des adultes volontaires en bonne santé indiquent que la rifampine exerce à la fois un effet activateur et inhibiteur sur le sort de la caspofongine, l'activation étant prédominante à l'état d'équilibre. Dans une de ces études, les traitements au moyen de la rifampine et de la caspofongine ont été instaurés le même jour et administrés conjointement pendant 14 jours. Dans l'autre étude, la rifampine a été administrée seule pendant 14 jours afin d'obtenir un effet activateur à l'état d'équilibre, puis la rifampine et la caspofongine ont été administrées conjointement pendant 14 jours. L'effet activateur à l'état d'équilibre une fois atteint, on a observé peu de variation dans l'ASC de la caspofongine ou de sa concentration à la fin de la perfusion; par contre, on a constaté une baisse d'environ 30 % des concentrations minimales de caspofongine. Lorsque les traitements au moyen de la rifampine et de la caspofongine ont été instaurés le même jour, on a observé un effet inhibiteur de la rifampine qui s'est manifesté par une augmentation transitoire des concentrations plasmatiques de la caspofongine au jour 1 (hausse d'environ 60 % de l'ASC). Par ailleurs, lorsque la caspofongine a été ajoutée au traitement en cours avec la rifampine, aucun effet inhibiteur et aucune augmentation des concentrations de caspofongine n'ont été notés. On peut envisager d'utiliser une dose quotidienne de 70 mg de CANCIDAS<sup>®</sup> (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), lorsque ce médicament est administré conjointement avec la rifampine (ou d'autres activateurs de la clairance médicamenteuse – voir Autres médicaments) chez les adultes.

### **Autres médicaments**

Les résultats du dépistage pharmacocinétique de masse chez les adultes laissent présumer que l'administration conjointe d'activateurs de la clairance médicamenteuse (éfavirenz, névirapine, phénytoïne, dexaméthasone ou carbamazépine) et de CANCIDAS<sup>®</sup> peut entraîner une baisse des concentrations sériques de caspofongine significative sur le plan clinique. Certaines données laissent présumer que le mécanisme d'activation de la clairance médicamenteuse en jeu dans le sort de la caspofongine est probablement relié au transport ou au captage du médicament plutôt qu'à son métabolisme. Par conséquent, on peut envisager d'utiliser une dose quotidienne de 70 mg lorsqu'on administre CANCIDAS<sup>®</sup> conjointement avec des activateurs de la clairance médicamenteuse, tels l'éfavirenz, la névirapine, la rifampine, la dexaméthasone, la phénytoïne ou la carbamazépine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) chez des patients adultes.

Les résultats d'analyses de régression des données pharmacocinétiques laissent présumer que l'administration conjointe de dexaméthasone et de CANCIDAS<sup>®</sup> chez les enfants peut entraîner une baisse des concentrations minimales de caspofongine significative sur le plan clinique. Par

conséquent, les activateurs de la clairance médicamenteuse pourraient vraisemblablement entraîner chez les enfants des réductions comparables à celles observées chez les adultes. Ainsi, on peut envisager d'utiliser une dose quotidienne de 70 mg/m<sup>2</sup> (ne pas dépasser une dose quotidienne réelle de 70 mg) chez les enfants lorsqu'on administre CANCIDAS<sup>®</sup> conjointement avec des activateurs de la clairance médicamenteuse, tels la rifampine, l'éfavirenz, la névirapine, la phénytoïne, la dexaméthasone ou la carbamazépine.

### **Interactions médicament-aliment**

Les interactions médicament-aliment n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions médicament-herbe médicinale n'ont pas été établies.

### **Effets du médicament sur les constantes biologiques**

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**On ne doit pas mélanger ni administrer conjointement CANCIDAS<sup>®</sup> avec d'autres médicaments.** On ne dispose d'aucune donnée concernant la compatibilité de CANCIDAS<sup>®</sup> avec d'autres substances, additifs ou médicaments administrés par voie IV. Ne pas utiliser de diluants contenant du dextrose ( $\alpha$ -D-glucose), car CANCIDAS<sup>®</sup> n'est pas stable dans de tels diluants.

**CANCIDAS<sup>®</sup> doit être administré par perfusion intraveineuse lente sur une période d'environ 1 heure.**

### **Dose recommandée et réglage de la posologie chez les adultes**

#### **Traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles**

Une dose d'attaque unique de 70 mg doit être administrée au jour 1, suivie d'une dose d'entretien de 50 mg par jour par la suite. CANCIDAS<sup>®</sup> doit être administré par perfusion IV lente sur une période d'environ 1 heure. La durée du traitement dépend de la réponse du patient sur le plan clinique. Le traitement empirique doit être poursuivi jusqu'à la disparition de la neutropénie. Les patients qui présentent une infection fongique doivent recevoir le traitement pendant au moins 14 jours et le traitement doit être poursuivi pendant au moins 7 jours après la disparition de la neutropénie et des symptômes cliniques de l'infection. Si la dose de 50 mg est bien tolérée mais que la réponse clinique n'est pas adéquate, on peut augmenter la dose quotidienne à 70 mg. Il n'a pas été démontré qu'une dose quotidienne de 70 mg accroît l'efficacité, mais les données limitées concernant l'innocuité laissent présumer que la dose de 70 mg est bien tolérée.

### **Candidose invasive**

Une dose d'attaque unique de 70 mg doit être administrée au jour 1, suivie d'une dose d'entretien de 50 mg par jour par la suite. CANCIDAS<sup>®</sup> doit être administré en perfusion IV lente sur une période d'environ 1 heure. La durée du traitement de la candidose invasive dépend de la réponse du patient sur les plans clinique et microbiologique. En règle générale, le traitement antifongique doit être poursuivi pendant au moins 14 jours après la dernière culture positive. Chez les patients qui demeurent neutropéniques, il peut être utile de prolonger le traitement jusqu'à la disparition de la neutropénie.

### **Candidose œsophagienne**

Une dose de 50 mg doit être administrée tous les jours par perfusion IV lente sur une période d'environ 1 heure. La durée du traitement dépend de la réponse du patient sur le plan clinique. En raison du risque de récurrence de la candidose oropharyngée chez les patients infectés par le VIH présentant au départ une candidose œsophagienne ou oropharyngée, on doit envisager d'instaurer un traitement suppressif par voie orale (voir ÉTUDES CLINIQUES). On n'a pas évalué la dose d'attaque de 70 mg dans cette indication.

### **Aspergillose invasive**

Une dose d'attaque unique de 70 mg doit être administrée au jour 1, suivie d'une dose d'entretien de 50 mg par jour par la suite. CANCIDAS<sup>®</sup> doit être administré en perfusion intraveineuse lente sur une période d'environ 1 heure. La durée du traitement dépend de la gravité de la maladie sous-jacente, du degré de restauration de la fonction immunitaire et de la réponse du patient sur le plan clinique. On ignore quelle est l'efficacité d'une dose de 70 mg chez les patients qui ne répondent pas à la dose quotidienne de 50 mg. Des données limitées sur l'innocuité laissent croire que l'augmentation de la dose quotidienne à 70 mg est bien tolérée. L'efficacité de doses supérieures à 70 mg n'a pas été suffisamment étudiée chez les patients présentant une aspergillose invasive.

### **Traitement concomitant avec des activateurs de la clairance médicamenteuse chez les adultes**

On peut envisager d'utiliser une dose quotidienne de CANCIDAS<sup>®</sup> de 70 mg lorsqu'on administre ce médicament conjointement avec des activateurs de la clairance médicamenteuse, tels l'éfavirenz, la névirapine, la rifampine, la dexaméthasone, la phénytoïne ou la carbamazépine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans).

Par ailleurs, il n'est pas nécessaire de régler la posologie en fonction du sexe ou de la race ni en présence d'insuffisance rénale.

### **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire de régler la posologie chez les adultes présentant une insuffisance hépatique légère (stade 5 ou 6 de Child-Pugh). Chez les adultes présentant une insuffisance

hépatique modérée (stades 7 à 9 de Child-Pugh), il est recommandé d'administrer une dose de 35 mg par jour compte tenu des données pharmacocinétiques dont nous disposons. Cependant, dans les cas indiqués, on doit quand même administrer une dose d'attaque de 70 mg au jour 1. On ne dispose pas de données cliniques concernant les adultes présentant une insuffisance hépatique grave (stade de Child-Pugh > 9) et les enfants atteints d'insuffisance hépatique, peu importe le niveau de gravité (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique, Populations et affections particulières).

### **Dose recommandée et réglage de la posologie chez les enfants (<= 17 ans)**

Chez les enfants, CANCIDAS<sup>®</sup> doit être administré par perfusion IV lente sur une période d'environ 1 heure.

La posologie utilisée chez les enfants (12 mois à 17 ans) est établie en fonction de la surface corporelle du patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Préparation de la solution de perfusion de CANCIDAS<sup>®</sup> chez les enfants [ $\leq 17$  ans]). Pour toutes les indications, une dose d'attaque unique de 70 mg/m<sup>2</sup> doit être administrée au jour 1 (ne pas dépasser une dose réelle de 70 mg), suivie d'une dose d'entretien de 50 mg/m<sup>2</sup> (ne pas dépasser une dose réelle de 70 mg par jour) par la suite. La durée du traitement varie selon les indications, tel qu'il est décrit chez les adultes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et réglage de la posologie chez les adultes).

Si la dose quotidienne de 50 mg/m<sup>2</sup> est bien tolérée, mais n'entraîne pas de réponse clinique adéquate, celle-ci peut être augmentée à 70 mg/m<sup>2</sup> par jour (ne pas dépasser une dose réelle de 70 mg). Il n'a pas été démontré qu'une dose de 70 mg/m<sup>2</sup> par jour accroît l'efficacité, mais les données limitées concernant l'innocuité laissent présumer que l'augmentation de la dose à 70 mg/m<sup>2</sup> par jour est bien tolérée.

On peut envisager d'utiliser une dose quotidienne de 70 mg/m<sup>2</sup> (ne pas dépasser une dose quotidienne réelle de 70 mg) chez les enfants lorsqu'on administre CANCIDAS<sup>®</sup> conjointement avec des activateurs de la clairance médicamenteuse, tels la rifampine, l'éfavirenz, la névirapine, la phénytoïne, la dexaméthasone ou la carbamazépine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'innocuité et l'efficacité de CANCIDAS<sup>®</sup> n'ont pas fait l'objet d'études appropriées chez les nouveau-nés, les nourrissons de moins de 3 mois et les enfants âgés de 3 à 11 mois.

### **Dose oubliée**

L'horaire de l'administration des doses sera fixé par le médecin qui surveillera la réponse du patient au traitement et son état afin de déterminer le traitement requis.

## Administration

### DIRECTIVES POUR LA RECONSTITUTION ET LA DILUTION

#### Préparation de la solution de perfusion de CANCIDAS<sup>®</sup> chez les adultes

##### **Préparation de la dose d'attaque de 70 mg du jour 1 pour adultes**

1. Sortir le flacon de CANCIDAS<sup>®</sup> du réfrigérateur pour qu'il atteigne la température ambiante.
2. Utiliser une méthode aseptique pour ajouter dans le flacon 10,5 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, d'eau stérile pour injection, d'eau bactériostatique pour injection contenant du méthylparaben et du propylparaben ou d'eau bactériostatique pour injection contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %<sup>a</sup>. Ne pas utiliser de diluants contenant du dextrose ( $\alpha$ -D-glucose), car CANCIDAS<sup>®</sup> n'est pas stable dans de tels diluants. La solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 1 heure entre 15 °C et 25 °C<sup>b</sup>.
3. Utiliser une méthode aseptique pour transférer 10 mL<sup>c</sup> de CANCIDAS<sup>®</sup> reconstitué dans le sac (ou le flacon) pour perfusion contenant 250 mL de soluté salé stérile pour injection à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % ou de soluté lactate de Ringer pour injection. Ne pas utiliser de diluants contenant du dextrose ( $\alpha$ -D-glucose), car CANCIDAS<sup>®</sup> n'est pas stable dans de tels diluants. Il est recommandé d'administrer sans délai la solution de perfusion. On peut cependant la conserver jusqu'à 24 heures entre 15 °C et 25 °C ou pendant 48 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. (Si on ne dispose pas de flacons de 70 mg, voir **Autres méthodes de préparation de la solution de perfusion, Préparation de la dose d'attaque de 70 mg du jour 1 à partir de deux flacons de 50 mg.**)

##### **Préparation de la dose quotidienne de 50 mg pour adultes**

1. Sortir le flacon de CANCIDAS<sup>®</sup> du réfrigérateur pour qu'il atteigne la température ambiante.
2. Utiliser une méthode aseptique pour ajouter dans le flacon 10,5 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, d'eau stérile pour injection, d'eau bactériostatique pour injection contenant du méthylparaben et du propylparaben ou d'eau bactériostatique pour injection contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %<sup>a</sup>. Ne pas utiliser de diluants contenant du dextrose ( $\alpha$ -D-glucose), car CANCIDAS<sup>®</sup> n'est pas stable dans de tels diluants. La solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 1 heure entre 15 °C et 25 °C<sup>b</sup>.
3. Utiliser une méthode aseptique pour transférer 10 mL<sup>c</sup> de CANCIDAS<sup>®</sup> reconstitué dans le sac (ou le flacon) pour perfusion contenant 250 mL de soluté salé stérile pour injection à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % ou de soluté lactate de Ringer pour injection. Ne pas utiliser de diluants contenant du dextrose ( $\alpha$ -D-glucose), car CANCIDAS<sup>®</sup> n'est pas stable dans de tels diluants. Il est recommandé d'administrer sans délai la solution de perfusion. On peut cependant la conserver jusqu'à 24 heures entre 15 °C et 25 °C ou pendant 48 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. (Si, pour des raisons médicales, on doit administrer un plus

petit volume de perfusion, voir **Autres méthodes de préparation de la solution de perfusion, Préparation d'un plus petit volume de solution de perfusion pour la dose quotidienne de 50 mg.**)

### **Autres méthodes de préparation de la solution de perfusion pour adultes**

#### **Préparation de la dose d'attaque de 70 mg du jour 1 à partir de deux flacons de 50 mg**

Reconstituer le contenu de chacun des deux flacons de 50 mg avec 10,5 mL de diluant (voir **Préparation de la dose quotidienne de 50 mg**). Utiliser une méthode aseptique pour transférer 14 mL de CANCIDAS<sup>®</sup> reconstitué des deux flacons dans le sac (ou le flacon) pour perfusion contenant 250 mL de soluté salé stérile à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % pour injection ou de soluté lactate de Ringer pour injection. Ne pas utiliser de diluants contenant du dextrose ( $\alpha$ -D-glucose), car CANCIDAS<sup>®</sup> n'est pas stable dans de tels diluants. Il est recommandé d'administrer sans délai la solution de perfusion. On peut cependant la conserver jusqu'à 24 heures entre 15 °C et 25 °C ou pendant 48 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

#### **Préparation d'un plus petit volume de solution de perfusion pour la dose quotidienne de 50 mg pour adultes**

Lorsque des raisons médicales l'exigent, les doses quotidiennes de 50 mg peuvent être préparées en ajoutant 10 mL de CANCIDAS<sup>®</sup> reconstitué à 100 mL d'un soluté salé stérile à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % pour injection ou de soluté lactate de Ringer pour injection. Ne pas utiliser de diluants contenant du dextrose ( $\alpha$ -D-glucose), car CANCIDAS<sup>®</sup> n'est pas stable dans de tels diluants. Il est recommandé d'administrer sans délai la solution de perfusion. On peut cependant la conserver jusqu'à 24 heures entre 15 °C et 25 °C ou pendant 48 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (voir **Préparation de la dose quotidienne de 50 mg**).

#### **Préparation de la dose quotidienne de 35 mg à partir d'un flacon de 70 mg pour les adultes présentant une insuffisance hépatique modérée**

Reconstituer le contenu d'un flacon de 70 mg (voir **Préparation de la dose d'attaque de 70 mg du jour 1**). Utiliser une méthode aseptique pour transférer 5 mL de CANCIDAS<sup>®</sup> reconstitué dans le sac (ou le flacon) pour perfusion contenant 250 mL de soluté salé stérile pour injection à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % ou de soluté lactate de Ringer pour injection, ou lorsque des raisons médicales l'exigent, contenant 100 mL de soluté salé stérile pour injection à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % ou de soluté de lactate de Ringer pour injection. Ne pas utiliser de diluants contenant du dextrose ( $\alpha$ -D-glucose), car CANCIDAS<sup>®</sup> n'est pas stable dans de tels diluants. Il est recommandé d'administrer sans délai la solution de perfusion. On peut cependant la conserver jusqu'à 24 heures entre 15 °C et 25 °C ou pendant 48 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

**Préparation de la dose quotidienne de 35 mg à partir d'un flacon de 50 mg pour les adultes présentant une insuffisance hépatique modérée**

Reconstituer le contenu d'un flacon de 50 mg (voir **Préparation de la dose quotidienne de 50 mg**). Utiliser une méthode aseptique pour transférer 7 mL de CANCIDAS<sup>®</sup> reconstitué dans le sac (ou le flacon) pour perfusion contenant 250 mL de soluté salé stérile pour injection à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % ou de soluté lactate de Ringer pour injection, ou lorsque des raisons médicales l'exigent, contenant 100 mL de soluté salé stérile pour injection à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % ou de soluté de lactate de Ringer pour injection. Ne pas utiliser de diluants contenant du dextrose ( $\alpha$ -D-glucose), car CANCIDAS<sup>®</sup> n'est pas stable dans de tels diluants. Il est recommandé d'administrer sans délai la solution de perfusion. On peut cependant la conserver jusqu'à 24 heures entre 15 °C et 25 °C ou pendant 48 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

**TABLEAU 12**  
**Préparation des solutions de perfusion pour adultes**

DOSE*	Volume de CANCIDAS <sup>®</sup> reconstitué devant être transféré dans le sac ou le flacon de perfusion	Préparation type (volume de CANCIDAS <sup>®</sup> reconstitué ajouté à 250 mL)		Volume de perfusion réduit (volume de CANCIDAS <sup>®</sup> reconstitué ajouté à 100 mL)	
		Volume de perfusion (mL)	Concentration finale (mg/mL)	Volume de perfusion (mL)	Concentration finale (mg/mL)
70 mg	10 mL	260	0,28	Non recommandé	
70 mg (à partir de 2 flacons de 50 mg)**	14 mL	264	0,28	Non recommandé	
50 mg	10 mL	260	0,20	110	0,47
35 mg dans les cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir de 1 flacon de 70 mg)	5 mL	255	0,14	105	0,34
35 mg dans les cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir de 1 flacon de 50 mg)	7 mL	257	0,14	107	0,34

\* On doit utiliser 10,5 mL de diluant pour la reconstitution de CANCIDAS<sup>®</sup> quel que soit le flacon.

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

## **Préparation de la solution de perfusion de CANCIDAS® chez les enfants (≤ 17 ans)**

### **Calcul de la surface corporelle en vue de déterminer la dose à utiliser chez les enfants**

Avant de préparer la solution de perfusion, il est nécessaire de calculer la surface corporelle du patient en utilisant la formule suivante (formule de Mosteller) :

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

### **Préparation de la dose de 70 mg/m<sup>2</sup> pour les enfants de 12 mois et plus (flacon de 70 mg)**

1. Déterminer la dose d'attaque réelle chez l'enfant en utilisant la mesure de la surface corporelle du patient (formule ci-dessus) et l'équation suivante :  
$$\text{Surface corporelle (m}^2\text{)} \times 70 \text{ mg / m}^2 = \text{Dose d'attaque}$$

La dose d'attaque maximale administrée le premier jour ne doit pas dépasser 70 mg, peu importe la dose qui a été calculée pour le patient.
2. Sortir le flacon de CANCIDAS® du réfrigérateur pour qu'il atteigne la température ambiante.
3. Utiliser une méthode aseptique pour ajouter dans le flacon 10,5 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, d'eau stérile pour injection ou d'eau bactériostatique pour injection contenant du méthylparaben et du propylparaben<sup>a</sup>. La solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 1 heure entre 15 °C et 25 °C<sup>b</sup>. Le flacon contiendra une concentration finale de caspofongine de 7,2 mg/mL.
4. Retirer du flacon le volume de médicament correspondant à la dose d'attaque calculée (étape 1). Utiliser une méthode aseptique pour transférer ce volume (mL)<sup>c</sup> de CANCIDAS® reconstitué dans le sac (ou le flacon) pour perfusion contenant 250 mL de soluté salé stérile pour injection à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % ou de soluté lactate de Ringer pour injection. Ou encore, ajouter ce volume (mL)<sup>c</sup> de CANCIDAS® reconstitué à un volume réduit de soluté salé stérile pour injection à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % ou de soluté lactate de Ringer pour injection, en ne dépassant pas une concentration finale de 0,5 mg/mL. Il est recommandé d'administrer sans délai la solution de perfusion. On peut cependant la conserver jusqu'à 24 heures entre 15 °C et 25 °C ou pendant 48 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
5. Si la dose d'attaque calculée est inférieure à 50 mg, il est alors possible de préparer la dose à partir du flacon de 50 mg [suivre les étapes 2 à 4 de **Préparation de la dose de 50 mg/m<sup>2</sup> pour les enfants de 12 mois et plus (flacon de 50 mg)**]. Le flacon de 50 mg contiendra une concentration finale de caspofongine reconstituée de 5,2 mg/mL.

### **Préparation de la dose de 50 mg/m<sup>2</sup> pour les enfants de 12 mois et plus (flacon de 50 mg)**

1. Déterminer la dose quotidienne d'entretien chez l'enfant en utilisant la mesure de la surface corporelle du patient (formule ci-dessus) et l'équation suivante :  
$$\text{Surface corporelle (m}^2\text{)} \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose d'entretien quotidienne}$$

La dose d'entretien quotidienne ne doit pas dépasser 70 mg, peu importe la dose qui a été calculée pour le patient.
2. Sortir le flacon de CANCIDAS® du réfrigérateur pour qu'il atteigne la température ambiante.
3. Utiliser une méthode aseptique pour ajouter dans le flacon 10,5 mL de chlorure de sodium à

0,9 % pour injection, d'eau stérile pour injection ou d'eau bactériostatique pour injection contenant du méthylparaben et du propylparaben<sup>a</sup>. La solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 1 heure entre 15 °C et 25 °C<sup>b</sup>. Le flacon contiendra une concentration finale de caspofongine de 5,2 mg/mL.

4. Retirer du flacon le volume de médicament correspondant à la dose d'attaque calculée (étape 1). Utiliser une méthode aseptique pour transférer ce volume (mL)<sup>c</sup> de CANCIDAS<sup>®</sup> reconstitué dans le sac (ou le flacon) pour perfusion contenant 250 mL de soluté salé stérile pour injection à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % ou de soluté lactate de Ringer pour injection. Ou encore, ajouter ce volume (mL)<sup>c</sup> de CANCIDAS<sup>®</sup> reconstitué à un volume réduit de soluté salé stérile pour injection à 0,9 %, à 0,45 % ou à 0,225 % ou de soluté lactate de Ringer pour injection, en ne dépassant pas une concentration finale de 0,5 mg/mL. Il est recommandé d'administrer sans délai la solution de perfusion. On peut cependant la conserver jusqu'à 24 heures entre 15 °C et 25 °C ou pendant 48 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.
5. Si la dose d'attaque calculée est supérieure à 50 mg, il est alors possible de préparer la dose à partir du flacon de 70 mg [suivre les étapes 2 à 4 de **Préparation de la dose de 70 mg/m<sup>2</sup> pour les enfants de 12 mois et plus (flacon de 70 mg)**]. Le flacon de 70 mg contiendra une concentration finale de caspofongine reconstituée de 7,2 mg/mL.

**À noter**

- a. La poudre compacte blanche ou blanc cassé se dissoudra complètement. Agiter doucement jusqu'à l'obtention d'une solution claire.
- b. Comme pour tout autre produit administré par voie parentérale, les préparations destinées à la voie intraveineuse doivent être examinées visuellement avant l'administration, si la solution et le contenu le permettent, afin d'en vérifier la limpidité et de déceler la présence de particules, d'un précipité, d'une décoloration ou d'une fuite. Ne pas administrer la solution si elle est trouble ou décolorée, si elle contient des particules ou un précipité ou encore en présence d'une fuite.
- c. CANCIDAS<sup>®</sup> est préparé de façon à fournir la dose complète indiquée sur l'étiquette (70 mg ou 50 mg) lorsqu'on retire 10 mL du flacon.

## SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

La dose la plus élevée qui a été utilisée dans les études cliniques, soit une dose unique de 210 mg administrée à 6 adultes en bonne santé, a été généralement bien tolérée.

La caspofongine n'est pas dialysable.

Dans le cadre des études cliniques menées chez les enfants, un patient âgé de 16 ans a reçu une dose unique de caspofongine de 113 mg (le jour 1), suivie d'une dose quotidienne de 80 mg durant 7 autres jours. Ces doses ont été généralement bien tolérées par le patient.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

CANCIDAS<sup>®</sup> est un médicament lyophilisé stérile destiné à l'administration par perfusion intraveineuse (IV). Il contient une substance lipopeptidique semi-synthétique (échinocandine) issue d'un produit de la fermentation de *Glarea lozoyensis*. CANCIDAS<sup>®</sup> fait partie d'une classe d'antifongiques, les échinocandines, qui bloquent la synthèse du  $\beta$  (1,3)-D-glucane, un composant essentiel de la paroi cellulaire des champignons.

### Pharmacodynamie

L'acétate de caspofongine inhibe la synthèse du  $\beta$  (1,3)-D-glucane, un composant essentiel de la paroi cellulaire d'un grand nombre de levures et champignons filamenteux. On ne trouve pas de  $\beta$  (1,3)-D-glucane dans les cellules des mammifères. Il a été démontré que la caspofongine agit dans des régions de croissance cellulaire active des hyphes d'*Aspergillus fumigatus*.

La caspofongine agit *in vitro* contre divers champignons pathogènes des espèces d'*Aspergillus* et de *Candida*.

Les valeurs d'interprétation (ou seuils) de la caspofongine contre les espèces de *Candida* ne s'appliquent qu'aux tests réalisés par la méthode standard de microdilution en bouillon M27-A3 du CLSI visant à déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) à titre de paramètres d'inhibition partielle après 24 heures. Les CMI de caspofongine établies à l'aide de cette méthode de référence doivent être interprétées conformément aux critères indiqués dans le tableau 13 ci-dessous.

**TABLEAU 13**

### **Critères d'interprétation de la sensibilité des espèces de *Candida* à la caspofongine**

Agent pathogène	CMI* ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) obtenues par méthode de microdilution en bouillon après 24 heures		
	Sensible	Indéterminé	Résistant
Espèces de <i>Candida</i>	$\leq 2$	(†)	(†)

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

† À l'heure actuelle, le manque de données concernant les isolats résistants à la caspofongine ne permet pas d'établir d'autres catégories que « sensible ». Les isolats dont les résultats indiquent « non sensibles » doivent faire l'objet de nouveaux tests et, en cas de confirmation des résultats, ils doivent être envoyés à un laboratoire de référence en vue d'une évaluation plus poussée.

Aucun seuil n'a été établi pour la caspofongine contre les isolats de *Candida* pour les tests réalisés à l'aide de la méthode EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing).

Il n'existe aucune technique normalisée qui permet d'évaluer la sensibilité ou d'établir des seuils d'interprétation pour les espèces d'*Aspergillus* ou d'autres champignons filamenteux à l'aide des méthodes CLSI ou EUCAST.

### **Pharmacocinétique**

Les concentrations plasmatiques de caspofongine diminuent de façon polyphasique à la suite d'une perfusion IV unique de 1 heure. On observe une phase  $\alpha$  de courte durée, soit 1 à 2 heures immédiatement après la perfusion, suivie d'une phase  $\beta$  dont la demi-vie est de 9 à 11 heures. Enfin, une autre phase, la phase  $\gamma$ , a une demi-vie de 27 heures. La distribution du médicament, plutôt que l'excrétion ou la biotransformation, constitue le principal mécanisme influant sur la clairance plasmatique. Environ 75 % d'une dose du médicament radiomarqué ont été récupérés, soit 41 % dans l'urine et 34 % dans les fèces. La caspofongine est métabolisée lentement par hydrolyse et N-acétylation. Elle subit aussi une dégradation chimique spontanée menant à un composé peptidique à cycle ouvert. Par la suite ( $\geq 5$  jours après la dose), on a observé un faible taux ( $\leq 7$  pmol/mg de protéine ou  $\leq 1,3$  % de la dose administrée) de liaison covalente du marqueur radiologique dans le plasma à la suite de l'administration d'une dose unique d'acétate de caspofongine marqué au tritium ( $^3\text{H}$ ), qui pourrait être attribuable à la formation de deux substances réactives intermédiaires au cours de la dégradation chimique de la caspofongine. L'excrétion ou la biotransformation de la caspofongine est faible au cours des 30 premières heures qui suivent l'administration. La caspofongine se lie fortement à l'albumine (environ 97 %) et est métabolisée lentement par hydrolyse et N-acétylation. Une petite quantité de caspofongine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (environ 1,4 % de la dose). La clairance rénale de la molécule mère est faible (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique).

## **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

### **Flacons**

Le flacon à dose unique de poudre lyophilisée doit être entreposé entre 2 °C et 8 °C. Jeter toute portion inutilisée.

### **Lyophilisat reconstitué**

Le lyophilisat CANCIDAS® reconstitué peut être conservé entre 15 °C et 25 °C pendant une période pouvant atteindre 1 heure avant la préparation de la solution pour perfusion.

### **Solution pour perfusion**

Il est recommandé d'administrer sans délai la solution finale préparée dans le sac ou le flacon pour perfusion IV. On peut, cependant, la conserver jusqu'à 24 heures entre 15 °C et 25 °C ou jusqu'à 48 heures au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CANCIDAS<sup>®</sup> à 50 mg est présenté sous forme de poudre compacte blanche ou blanc cassé pour une administration par perfusion IV, dans un flacon muni d'une bande d'aluminium rouge et d'un bouchon-pression de plastique. Boîte contenant un flacon à dose unique.

Le flacon de 50 mg de CANCIDAS<sup>®</sup> contient 50 mg de caspofongine sous forme d'acétate de caspofongine. Ingrédients non médicinaux : 39,0 mg de sucrose, 26,0 mg de mannitol et 2,0 mg d'acide acétique glacial. Dans certains cas, le pH a été ajusté au moyen d'acide acétique ou d'hydroxyde de sodium.

CANCIDAS<sup>®</sup> à 70 mg est présenté sous forme de poudre compacte blanche ou blanc cassé pour une administration par perfusion IV, dans un flacon muni d'une bande d'aluminium jaune/orangée et d'un bouchon-pression de plastique. Boîte contenant un flacon à dose unique.

Le flacon de 70 mg de CANCIDAS<sup>®</sup> contient 70 mg de caspofongine sous forme d'acétate de caspofongine. Ingrédients non médicinaux : 54,0 mg de sucrose, 36,0 mg de mannitol et 2,7 mg d'acide acétique glacial. Dans certains cas, le pH a été ajusté au moyen d'acide acétique ou d'hydroxyde de sodium.

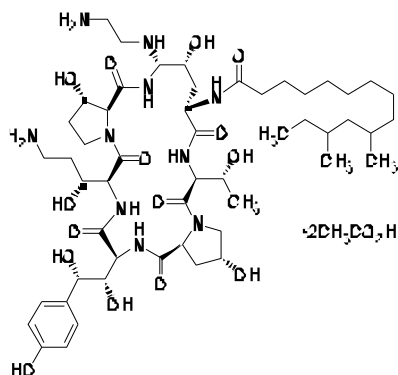
CANCIDAS<sup>®</sup> ne contient aucun agent de conservation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	acétate de caspofongine
Nom chimique :	diacétate de 1-[(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-5-[(2-aminoéthyl)amino]- <i>N</i> <sup>2</sup> -(10,12-diméthyl-1-oxotétradécyl)-4-hydroxy-L-ornithine]-5-[(3 <i>R</i> )-3-hydroxy-L-ornithine] pneumocandine B <sub>0</sub> (sel)
Formule moléculaire :	C <sub>52</sub> H <sub>88</sub> N <sub>10</sub> O <sub>15</sub> •2C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Poids moléculaire :	1 213,42
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	
Aspect physique :	L'acétate de caspofongine est une poudre hygroscopique blanche ou blanc cassé. Il est soluble dans l'eau et le méthanol, et légèrement soluble dans l'éthanol.
pH :	Le pH de la solution aqueuse saturée d'acétate de caspofongine est d'environ 6,6.

## ÉTUDES CLINIQUES

**Les résultats des études cliniques menées chez les adultes sont présentés ci-dessous selon chacune des indications de CANCIDAS<sup>®</sup>. Ceux-ci sont suivis des résultats des études menées chez les enfants.**

### Adultes

#### **Traitement empirique chez les patients neutropéniques fébriles**

Mille cent onze (1 111) patients neutropéniques présentant une fièvre persistante ont été inscrits à une étude clinique et ont reçu soit CANCIDAS<sup>®</sup> (acétate de caspofongine) à raison de 50 mg 1 fois par jour après une dose d'attaque de 70 mg, soit AmBisome<sup>§</sup> à raison de 3,0 mg/kg/jour. Les patients admissibles avaient reçu une chimiothérapie anticancéreuse ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques et présentaient une neutropénie depuis au moins 96 heures ( $< 500$  cellules/mm<sup>3</sup>) et une fièvre (température  $> 38,0$  °C) persistant 96 heures au moins après l'instauration d'une antibiothérapie. Les patients devaient recevoir leur traitement jusqu'à la disparition de la neutropénie, pour une durée maximale de 28 jours. Cependant, le traitement pouvait être plus long chez les patients qui présentaient une infection fongique avérée. Si le médicament était bien toléré, que la fièvre persistait et que l'état clinique s'aggravait après 5 jours de traitement, la posologie pouvait être augmentée à 70 mg/jour pour CANCIDAS<sup>®</sup> (13,3 % des patients traités) et à 5,0 mg/kg/jour pour AmBisome<sup>§</sup> (14,3 % des patients traités). Une réponse globale favorable devait satisfaire à chacun des 5 critères suivants : 1) succès du traitement de toute infection fongique initiale, 2) absence d'infection fongique perthérapeutique pendant le traitement à l'étude et jusqu'à 7 jours après la fin du traitement, 3) survie 7 jours après la fin du traitement à l'étude, 4) pas d'abandon du traitement pour cause de toxicité liée au médicament à l'étude ou manque d'efficacité et 5) disparition de la fièvre pendant l'épisode de neutropénie. Des réponses complètes ou partielles au traitement de l'infection initiale ont été considérées comme des issues cliniques favorables. Une réponse partielle était définie par une réduction significative sur le plan clinique des signes et des symptômes de l'infection ainsi que par l'atténuation des anomalies observées à la radiographie, à la bronchoscopie, à l'endoscopie et lors d'autres interventions. Les réponses non favorables comprenaient la persistance de la maladie et l'échec thérapeutique. Mille quatre-vingt-quinze (1 095) patients ont été inclus dans l'analyse principale d'efficacité selon l'intention de traiter modifiée (ITM) utilisée pour l'évaluation de la réponse favorable globale.

Cette étude était conçue pour établir la non-infériorité de CANCIDAS<sup>®</sup> par rapport à AmBisome<sup>§</sup>. Les taux de succès thérapeutiques globaux observés avec CANCIDAS<sup>®</sup> et AmBisome<sup>§</sup> étaient de 34,2 % et de 33,6 %, respectivement, avec une différence estimée à 0,2 % (IC à 95,2 % : -5,6 % à 6,0 %). Les résultats de l'étude sont résumés au tableau 14. Les catégories présentées dans le tableau 14 ne sont pas mutuellement exclusives. Il ne semblait pas y avoir de lien entre l'équivalence thérapeutique et l'administration d'un traitement prophylactique avant l'étude ou avec les facteurs de risque au départ.

Chez les patients présentant une infection fongique initiale, les taux de réponse favorable étaient plus élevés dans le groupe CANCELIDAS<sup>®</sup> que dans le groupe AmBisome<sup>§</sup> (14/27 [51,9 %] et 7/27 [25,9 %]), respectivement. Cependant, le nombre de patients présentant une infection fongique initiale était faible dans les deux groupes. Les taux de réponse dans le groupe CANCELIDAS<sup>®</sup> et dans le groupe AmBisome<sup>§</sup> étaient de 41,7 % (5/12) et de 8,3 % (1/12), respectivement, pour le traitement de l'aspergillose initiale, et de 66,7 % (8/12) et de 41,7 % (5/12), respectivement, pour le traitement de la candidose initiale. De même, le pourcentage de patients qui n'ont pas abandonné prématurément le traitement pour cause de toxicité ou manque d'efficacité était plus élevé dans le groupe CANCELIDAS<sup>®</sup> (89,7 %) que dans le groupe AmBisome<sup>§</sup> (85,5 %). Le pourcentage de patients qui ont abandonné le traitement en raison d'une réaction défavorable clinique ou d'une anomalie biochimique reliée au médicament était plus faible dans le groupe CANCELIDAS<sup>®</sup> (4,9 %) que dans le groupe AmBisome<sup>§</sup> (8,2 %). Les pourcentages de patients qui ont abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité (5,4 % vs 6,3 %) étaient similaires dans les deux groupes. De même, les taux d'absence d'infection perthérapeutique (94,8 % vs 95,5 %), de disparition de la fièvre pendant 48 heures au cours de l'épisode de neutropénie (41,2 % vs 41,4 %) et de survie 7 jours après la fin du traitement (92,6 % vs 89,2 %) étaient semblables dans les deux groupes. Le tableau 15 présente la distribution des infections perthérapeutiques probables ou établies.

**TABLEAU 14**

**Taux de réponses favorables chez les patients neutropéniques fébriles**

Paramètre	CANCELIDAS <sup>®</sup> (n = 556)	AmBisome <sup>§</sup> (n = 539)
	n/N** (%)	n/N (%)
Taux de réponse favorable (global*)	190/556 (34,2)	181/539 (33,6)
Succès du traitement de l'infection fongique initiale	14/27 (51,9)	7/27 (25,9)
Absence d'infection fongique perthérapeutique	527/556 (94,8)	515/539 (95,5)
Survie jusqu'au jour 7 du suivi	515/556 (92,6)	481/539 (89,2)
Pas d'abandon prématuré pour cause de toxicité reliée au médicament ou manque d'efficacité	499/556 (89,7)	461/539 (85,5)
Disparition de la fièvre durant 48 heures pendant l'épisode de neutropénie	229/556 (41,2)	223/539 (41,4)

\* La différence (IC à 95,2 %) dans la réponse favorable globale estimée était de 0,2 % (-5,6 à 6,0).

\*\* Nombre de patients ayant présenté une réponse favorable/Nombre total de patients dans l'analyse ITM.

**TABLEAU 15****Distribution des infections perthérapeutiques probables ou établies (Population ITM)**

Infection fongique invasive perthérapeutique*	CANCIDAS® (n = 556)**	AmBisome <sup>§</sup> (n = 539)**
	Probable/Établie	Probable/Établie
<i>Aspergillus</i> spp.	10	9
Basidiomycètes	1	0
<i>Candida</i> spp.	16	15
<i>Fusarium</i>	1	0
Champignons filamenteux (non précisés)	0	1
Zygomycètes	2	0

\* Les infections fongiques invasives étaient définies conformément aux critères modifiés de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer et le *Mycosis Study Group*.

\*\* On a diagnostiqué 30 cas d'infection perthérapeutique chez 29 patients du groupe CANCIDAS® et 25 cas chez 24 patients du groupe AmBisome<sup>§</sup>.

**Candidose invasive**

Deux cent trente-neuf (239) patients ont été inscrits dans une étude initiale en vue de comparer CANCIDAS® à l'amphotéricine B dans le traitement de la candidose invasive. Le diagnostic le plus fréquent était l'infection du sang (candidémie) (83 %) et la péritonite causée par *Candida* (10 %). CANCIDAS® a été administré à raison de 50 mg par jour après une dose d'attaque de 70 mg et l'amphotéricine B a été administrée à raison de 0,6 à 0,7 mg/kg/jour en l'absence de neutropénie et de 0,7 à 1,0 mg/kg/jour chez les patients neutropéniques. Une réponse favorable se traduisait à la fois par la disparition des symptômes et par l'éradication microbiologique de l'infection à *Candida*. Deux cent vingt-quatre (224) patients ont été inclus dans l'analyse principale sur l'efficacité évaluant la réponse à la fin du traitement IV; les taux de réponse favorable dans le traitement de la candidose invasive ont été comparables pour CANCIDAS® et l'amphotéricine B. Cent quatre-vingt-cinq (185) patients qui avaient reçu le traitement à l'étude pendant au moins 5 jours ont été inclus dans une autre analyse sur l'efficacité, prévue pour appuyer les résultats de l'analyse principale; selon les données de cette analyse secondaire, CANCIDAS® s'est révélé supérieur à l'amphotéricine B à la fin du traitement IV à l'étude, la différence étant significative sur le plan statistique. Dans le cas des candidémies, CANCIDAS® était comparable à l'amphotéricine B à la fin du traitement IV, selon les analyses principale et secondaire.

Les taux de réponse favorable à la fin du traitement IV à l'étude sont présentés au tableau 16.

**TABLEAU 16****Taux de réponse favorable au traitement IV à l'étude chez les patients atteints de candidose invasive ou de candidémie**

	<b>CANCIDAS® 50 mg* % (n/m)** [IC à 95 %]</b>	<b>Amphotéricine B 0,6 à 1,0 mg/kg % (n/m) [IC à 95 %]</b>	<b>Différence (%) après ajustement en fonction des strates de patients</b>
<b>TOUS LES CAS DE CANDIDOSE INVASIVE</b>			
Analyse principale***	73,4 % (80/109) [65,1 à 81,7]	61,7 % (71/115) [52,8 à 70,7]	12,7 % [-0,7 à 26,0]††
Analyse secondaire†	80,7 % (71/88) [72,4 à 89,0]	64,9 % (63/97) [55,4 à 74,5]	15,4 % [1,1 à 29,7]††
<b>TOUS LES CAS DE CANDIDÉMIE</b>			
Analyse principale	71,7 % (66/92) [62,5 à 81,0]	62,8 % (59/94) [52,9 à 72,6]	10,0 % [-4,5 à 24,5]†††
Analyse secondaire	80,3 % (57/71) [71,0 à 89,6]	64,6 % (51/79) [53,9 à 75,2]	15,2 % [-0,6 à 31,0]†††
* Les patients ont reçu 70 mg de CANCIDAS® au jour 1, puis 50 mg par jour jusqu'à la fin du traitement. ** Nombre de patients présentant une réponse favorable à la fin du traitement IV à l'étude/Nombre de patients inclus dans l'analyse. *** La population de l'analyse principale regroupait les patients qui avaient reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude et qui présentaient une candidose invasive établie. † La population de l'analyse secondaire regroupait tous les patients qui présentaient les critères suivants : au moins 5 jours de traitement, candidose invasive établie, évaluation à la fin du traitement, aucun manquement au protocole pouvant influencer sur l'évaluation de l'efficacité. †† Intervalle de confiance à 95,6 %. ††† Intervalle de confiance à 95 %.			

Dans une seconde étude de phase III menée à double insu et avec répartition au hasard, les patients ayant un diagnostic de candidose invasive confirmé ont reçu des doses de CANCIDAS® de 50 mg/jour (après une dose d'attaque de 70 mg le jour 1) ou de 150 mg/jour. Les critères diagnostiques, les évaluations ponctuelles et les paramètres d'efficacité employés dans le cadre de cette étude étaient comparables à ceux de l'étude antérieure. Les patients présentant une endocardite, une méningite ou une ostéomyélite causées par *Candida* ont été exclus de l'étude. Bien que l'étude ait été conçue pour comparer l'innocuité des deux doses, elle n'avait pas la puissance statistique nécessaire pour déceler une différence dans les effets indésirables rares ou imprévus. La dose de 150 mg ne s'est pas avérée significativement plus efficace que la dose de 50 mg.

### **Candidose œsophagienne (et information sur la candidose oropharyngée)**

Une étude clinique contrôlée de phase III, menée à double insu et avec répartition au hasard portant sur la non-infériorité du produit, et deux petites études comparatives portant sur la gamme posologique ont été effectuées en vue d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de CANCIDAS<sup>®</sup> dans le traitement de la candidose œsophagienne. Dans l'étude clinique de phase III, on a comparé CANCIDAS<sup>®</sup> au fluconazole administré par voie intraveineuse et dans les deux études portant sur la gamme posologique, on a comparé différentes doses de CANCIDAS<sup>®</sup> à l'amphotéricine B. Dans les trois études, les patients devaient présenter des symptômes et des preuves microbiologiques d'une candidose œsophagienne. La plupart des patients qui ont participé à ces études avec répartition au hasard étaient atteints du SIDA à un stade avancé (nombre de cellules CD4+ < 50/mm<sup>3</sup>). Des isolats de *Candida* ont été obtenus par biopsie ou brossage œsophagien chez 166 des 177 patients inscrits à l'étude clinique de phase III. Cent vingt (120) cas étaient causés par *C. albicans* seul, deux par *C. tropicalis* seul et les autres étaient des infections mixtes causées par *C. albicans* et une espèce autre que *C. albicans*.

Dans l'étude menée à double insu et avec répartition au hasard comparant CANCIDAS<sup>®</sup> administré à raison de 50 mg par jour au fluconazole administré par voie IV à raison de 200 mg par jour dans le traitement de la candidose œsophagienne, la durée moyenne du traitement a été de 9 jours (7 à 21 jours). Une réponse globale favorable se traduisait par la disparition complète des symptômes et une nette amélioration à l'endoscopie 5 à 7 jours après l'arrêt du traitement. La réponse endoscopique, mesurée à partir de la gravité initiale de la maladie sur une échelle de 4 points, correspondait à une réduction d'au moins deux points par rapport à la valeur initiale, ou à l'atteinte de la cote 0 chez les patients ayant un score initial de 2 ou moins. Comme on peut le voir au tableau 17, le pourcentage des patients du groupe CANCIDAS<sup>®</sup> présentant une réponse globale favorable a été comparable à celui des patients du groupe fluconazole (81,5 % et 85,1 %, respectivement). Le pourcentage de patients chez qui les symptômes se sont atténués a aussi été comparable (90,1 % et 89,4 % dans les groupes CANCIDAS<sup>®</sup> et fluconazole, respectivement), de même que la proportion de patients ayant présenté une réponse endoscopique favorable (85,2 % et 86,2 % dans les groupes CANCIDAS<sup>®</sup> et fluconazole, respectivement).

**TABLEAU 17**

#### **Taux de réponse favorable chez les patients atteints de candidose œsophagienne (Analyse selon l'intention de traiter modifiée)**

	<b>CANCIDAS<sup>®</sup> 50 mg n (%)*</b>	<b>Fluconazole 200 mg n (%)*</b>	<b>Différence observée % (IC à 95 %)**</b>
5 à 7 jours après le traitement	66/81 (81,5 %)	80/94 (85,1 %)	-3,6 % (-14,7 à 7,5)

\* Nombre de patients présentant une réponse favorable/Nombre de patients pour lesquels on disposait de données lors de cette évaluation ponctuelle.

\*\* Calculée en comparant CANCIDAS<sup>®</sup> au fluconazole.

Le taux de récurrence de la candidose œsophagienne (Tableau 18) au jour 14 après le traitement a été similaire dans les deux groupes. Au jour 28 après le traitement, le nombre de rechutes chez les patients du groupe CANCIDAS<sup>®</sup> était plus élevé, mais la différence n'était pas significative du point de vue statistique.

**TABLEAU 18**  
**Taux de rechute chez les patients atteints de candidose œsophagienne**  
**(Analyse selon l'intention de traiter modifiée)**

	<b>CANCIDAS<sup>®</sup></b> <b>50 mg n (%)*</b>	<b>Fluconazole</b> <b>200 mg n (%)*</b>	<b>Différence observée</b> <b>% (IC à 95 %)**</b>
14 jours après le traitement	7/66 (10,6 %)	6/76 (7,9 %)	2,7 % (-6,9 à 12,3)
28 jours après le traitement	18/64 (28,1 %)	12/72 (16,7 %)	11,5 % (-2,5 à 25,4)

\* Nombre de patients présentant une réponse favorable/Nombre de patients pour lesquels on disposait de données lors de cette évaluation ponctuelle.

\*\* Calculée en comparant CANCIDAS<sup>®</sup> au fluconazole.

Les résultats des deux études portant sur la gamme posologique ont corroboré l'efficacité de CANCIDAS<sup>®</sup> dans le traitement de la candidose œsophagienne démontrée dans une étude de phase III.

### **Candidose oropharyngée**

Parmi les patients inscrits à l'étude clinique de phase III, 70 % (122) présentaient aussi une candidose oropharyngée. Une réponse favorable correspondait à la disparition complète de tous les symptômes de la candidose oropharyngée et de toutes les lésions oropharyngées visibles. Le pourcentage de patients présentant une réponse favorable était de 71,4 % dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup> et de 83,3 % dans le groupe fluconazole (Tableau 19). Les taux de rechute 14 et 28 jours après le traitement (Tableau 20) étaient plus élevés dans le groupe CANCIDAS<sup>®</sup> que dans le groupe fluconazole, la différence étant significative sur le plan statistique lors des deux évaluations.

**TABLEAU 19**  
**Taux de réponse concernant la candidose oropharyngée chez les patients atteints au départ de candidoses oropharyngée et œsophagienne (Analyse selon l'intention de traiter modifiée)**

<b>Visite</b>	<b>CANCIDAS<sup>®</sup></b> <b>50 mg n (%)*</b>	<b>Fluconazole</b> <b>200 mg n (%)*</b>	<b>Différence observée</b> <b>% (IC à 95 %)**</b>
5 à 7 jours après le traitement	40/56 (71,4 %)	55/66 (83,3 %)	-11,9 % (-26,8 à 3,0)

\* Nombre de patients présentant une réponse favorable/Nombre de patients pour lesquels on disposait de données lors de cette évaluation ponctuelle.

\*\* Calculée en comparant CANCIDAS<sup>®</sup> au fluconazole.

**TABLEAU 20****Taux de récurrence de la candidose oropharyngée chez les patients atteints au départ de candidoses oropharyngée et œsophagienne (Analyse selon l'intention de traiter modifiée)**

Visite	CANCIDAS® 50 mg n (%)*	Fluconazole 200 mg n (%)*	Différence observée % (IC à 95 %)**
14 jours après le traitement	17/40 (42,5 %)	7/53 (13,2 %)	29,3 % (11,5 à 47,1)
28 jours après le traitement	23/39 (59,0 %)	18/51 (35,3 %)	23,7 % (3,4 à 43,9)

\* Nombre de patients présentant une réponse favorable/Nombre de patients pour lesquels on disposait de données lors de cette évaluation ponctuelle.

\*\* Calculée en comparant CANCIDAS® au fluconazole.

**Aspergillose invasive**

Des patients âgés de 18 à 80 ans présentant une aspergillose invasive ont été inscrits dans une étude non comparative menée au su (n = 69) afin d'évaluer l'innocuité, le profil de tolérance et l'efficacité de CANCIDAS®. Ces participants n'avaient pas répondu à des traitements antifongiques antérieurs, c'est-à-dire que leur maladie s'était aggravée ou ne s'était pas atténuée malgré un traitement d'au moins 7 jours avec l'amphotéricine B, des présentations lipidiques d'amphotéricine B, l'itraconazole ou un médicament azolé expérimental ayant une activité avérée contre *Aspergillus*, ou encore ne les avaient pas tolérés. Dans les cas d'intolérance au traitement, les patients devaient avoir présenté une hausse du taux de créatinine équivalant au double des valeurs initiales (ou un taux de créatinine  $\geq 2,5$  mg/dL pendant le traitement), d'autres réactions aiguës ou des signes de toxicité liée à la perfusion. Pour être admis à l'étude, les patients atteints d'une maladie pulmonaire devaient présenter des signes d'aspergillose invasive établis (résultats histopathologiques positifs ou culture positive à partir du tissu prélevé par une technique effractive) ou probables (résultats radiographiques ou tomодensitométriques positifs appuyés par des résultats positifs pour l'un des tests suivants : culture du liquide obtenu par lavage bronchoalvéolaire ou des expectorations, dosage immunoenzymatique du galactomannane ou réaction de polymérisation en chaîne [PCR]). Les patients atteints d'une maladie autre que pulmonaire devaient présenter une aspergillose invasive établie. Ces définitions ont été élaborées conformément aux critères du *Mycoses Study Group*<sup>1</sup>. Les patients ont reçu une dose d'attaque unique de 70 mg de CANCIDAS® suivie d'une dose de 50 mg par jour par la suite. La durée moyenne du traitement a été de 33,7 jours (valeurs extrêmes : 1 et 162 jours).

Un comité indépendant d'experts a évalué les données concernant les patients, y compris le diagnostic d'aspergillose invasive, la réponse et la tolérance au traitement antifongique antérieur, l'évolution du traitement avec CANCIDAS® et l'issue clinique.

Une réponse favorable a été définie comme la disparition (réponse complète) ou l'atténuation significative sur le plan clinique (réponse partielle) de tous les signes et symptômes, corroborée par les résultats radiographiques. Une infection stable non évolutive a été considérée comme une réponse défavorable au traitement.

<sup>1</sup> Denning, D.W., Lee, J.Y., Hostetler, J.S. et coll., « NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis », *Am J Med*, 97, 1994, p. 135-144.

Parmi les 69 patients inscrits à l'étude, 63 répondaient aux critères diagnostiques d'admission, et l'issue clinique a été consignée pour ces 63 patients, dont 52 avaient été traités pendant plus de 7 jours. Cinquante-trois (53) patients (84 %) n'avaient pas répondu au traitement antifongique précédent et 10 (16 %) ne l'avaient pas toléré. Quarante-cinq (45) patients présentaient une maladie pulmonaire et 18 étaient atteints d'une affection autre que pulmonaire. Les états concomitants étaient les suivants : hémopathie maligne (n = 24), allogreffe de moelle osseuse ou greffe de cellules souches (n = 18), greffe d'organe (n = 8), tumeur solide (n = 3) ou autres (n = 10). Tous les patients de cette étude ont suivi des traitements concomitants en raison de leur maladie sous-jacente. Dix-huit (18) patients ont reçu du tacrolimus et CANCIDAS<sup>®</sup> conjointement, dont 8 ont aussi été traités au moyen du mofétil mycophénolate.

Dans l'ensemble, le comité d'experts a déterminé que 41 % (26/63) des patients ayant reçu au moins une dose de CANCIDAS<sup>®</sup> ont présenté une réponse favorable (c.-à-d. réponse complète ou partielle). Parmi les patients traités au moyen de CANCIDAS<sup>®</sup> pendant plus de 7 jours, 50 % (26/52) ont bien répondu au traitement. Les taux de réponse favorable chez les patients qui n'avaient pas répondu au traitement antérieur ou qui ne l'avaient pas toléré ont été de 36 % (19/53) et de 70 % (7/10), respectivement. Les taux de réponse chez les patients présentant une maladie pulmonaire ou autre ont été de 47 % (21/45) et de 28 % (5/18), respectivement.

### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de CANCIDAS<sup>®</sup> ont été étudiées chez des enfants âgés de 3 mois à 17 ans dans le cadre de deux études prospectives et multicentriques.

La première étude, menée à double insu et avec répartition aléatoire auprès de 82 patients âgés de 2 à 17 ans, visait à comparer CANCIDAS<sup>®</sup> (perfusion IV de 50 mg/m<sup>2</sup> une fois par jour après l'administration d'une dose d'attaque de 70 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 [sans dépasser la dose quotidienne de 70 mg]) à AmBisome<sup>§</sup> (perfusion IV de 3 mg/kg par jour) selon un mode 2:1 (56 patients recevant la caspofongine et 26, AmBisome<sup>§</sup>) dans le traitement empirique des enfants neutropéniques présentant une fièvre persistante. Le protocole de l'étude et les critères d'évaluation de l'efficacité étaient comparables à ceux utilisés chez les adultes (voir ÉTUDES CLINIQUES, Adultes, Traitement empirique chez les patients neutropéniques fébriles). Les patients ont été stratifiés d'après leur catégorie de risque (les patients à risque élevé étant ceux ayant subi une allogreffe de cellules souches ou présentant une récurrence de leucémie aiguë). Au total, 27 % des patients répartis dans les deux groupes de traitement présentaient un risque élevé.

Les taux de réponse globale favorable des enfants neutropéniques souffrant de fièvre persistante sont présentés au tableau 21.

**TABLEAU 21****Taux de réponse globale favorable des enfants neutropéniques souffrant de fièvre persistante**

	<b>CANCIDAS®</b>	<b>AmBisome<sup>§*</sup></b>
Nombre de patients	56	25
Réponse globale favorable	26/56 (46,4 %)	8/25 (32,0 %)
Risque élevé	9/15 (60,0 %)	0/7 (0,0 %)
Risque faible	17/41 (41,5 %)	8/18 (44,4 %)

\* Un patient a été exclu de l'analyse, car il ne présentait aucune fièvre lors de l'admission à l'étude.

La deuxième étude était une étude prospective et non comparative, menée au su dans le but d'estimer l'innocuité et l'efficacité de la caspofongine chez les enfants (âgés de 3 mois à 17 ans) atteints de candidose invasive, de candidose oesophagienne et d'aspergillose invasive (comme traitement de sauvetage). L'étude utilisait des critères diagnostiques reposant sur les critères de l'*European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group* (EORTC/MSG) relatifs au diagnostic d'une infection probable ou établie; ces critères étaient semblables à ceux utilisés dans le cadre des études cliniques menées chez les adultes atteints des mêmes affections. De plus, les évaluations ponctuelles et les paramètres de l'efficacité utilisés dans cette étude étaient semblables à ceux utilisés dans les études correspondantes menées chez les adultes (voir ÉTUDES CLINIQUES, Adultes, Candidose invasive, Candidose oesophagienne [et les informations sur la candidose oropharyngée dans les sections Candidose oropharyngée et Aspergillose invasive]). Tous les patients ont reçu une perfusion IV de CANCIDAS® à 50 mg/m<sup>2</sup> une fois par jour après l'administration d'une dose d'attaque de 70 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 (sans dépasser la dose de 70 mg par jour). Parmi les 49 patients qui ont reçu CANCIDAS®, 48 ont été inclus dans l'analyse selon l'intention de traiter modifiée (ITM). Parmi ces 48 patients, 37 souffraient de candidose invasive, 10 d'aspergillose invasive et un seul de candidose oesophagienne. À la fin du traitement au moyen de la caspofongine, le taux de réponse favorable en fonction de l'indication était le suivant (analyse ITM) : 81 % (30/37) des patients atteints de candidose invasive, 50 % (5/10) des patients atteints d'aspergillose invasive et 100 % (1/1) des patients atteints de candidose oesophagienne.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacocinétique

#### Absorption

La question de l'absorption n'est pas pertinente puisque l'acétate de caspofongine est administré par voie intraveineuse.

## **Distribution**

Les concentrations plasmatiques de caspofongine diminuent de façon polyphasique à la suite d'une perfusion intraveineuse unique de 1 heure. Une phase  $\alpha$  de courte durée survient immédiatement après la perfusion. Elle est suivie d'une phase  $\beta$  (demi-vie de 9 à 11 heures) qui caractérise en grande partie le profil pharmacocinétique et qui suit nettement un tracé linéaire logarithmique 6 à 48 heures après la dose. Au cours de cette phase, les concentrations plasmatiques diminuent d'un ordre de grandeur. Vient ensuite la phase  $\gamma$  qui a une demi-vie plus longue, soit 27 heures. La distribution, plutôt que l'excrétion ou la biotransformation, est le principal mécanisme influant sur la clairance plasmatique. La caspofongine se lie fortement à l'albumine (~97 %) et sa distribution dans les globules rouges est minime. Les résultats du bilan massique ont montré qu'environ 92 % du médicament se trouvaient dans les tissus 36 à 48 heures après l'administration d'une dose unique de 70 mg d'acétate de caspofongine marqué au  $^3\text{H}$ . L'excrétion ou la biotransformation de la caspofongine est faible au cours des 30 premières heures après l'administration.

## **Métabolisme**

La caspofongine est métabolisée lentement par hydrolyse et N-acétylation. Elle subit aussi une dégradation chimique spontanée menant à un composé peptidique à cycle ouvert. Par la suite ( $\geq 5$  jours après la dose), on a observé un faible taux ( $\leq 7$  pmol/mg de protéine ou  $\leq 1,3$  % de la dose administrée) de liaison covalente du marqueur radiologique dans le plasma à la suite de l'administration d'une dose unique d'acétate de caspofongine marqué au  $^3\text{H}$ , qui pourrait être attribuable à la formation de deux substances réactives intermédiaires au cours de la dégradation chimique de la caspofongine. Un autre processus métabolique comporte l'hydrolyse de la caspofongine en acides aminés et leurs produits de dégradation, dont la dihydroxyhomotyrosine et la N-acétyl-dihydroxyhomotyrosine. On ne trouve ces deux dérivés de la tyrosine que dans l'urine, ce qui laisse présumer qu'ils seraient rapidement éliminés par les reins.

## **Élimination**

Deux études pharmacocinétiques portant sur l'administration d'une dose radiomarquée unique ont été effectuées. Dans une étude, des échantillons de plasma, d'urine et de fèces ont été prélevés chez les patients sur une période de 27 jours et dans l'autre, du plasma a été prélevé sur une période de 6 mois. Environ 75 % de la dose radiomarquée ont été récupérés, soit 41 % dans l'urine et 34 % dans les fèces. Les concentrations de la dose radiomarquée et de caspofongine dans le plasma ont été similaires pendant les 24 à 48 premières heures suivant la dose; par la suite, les concentrations médicamenteuses ont diminué plus rapidement. Dans le plasma, les concentrations de caspofongine et de la dose radiomarquée sont descendues au-dessous du seuil de quantification 6 à 8 jours et 22,3 semaines après la dose, respectivement. Une petite quantité de caspofongine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine (~1,4 % de la dose). La clairance rénale de la molécule mère est faible (~0,15 mL/min ou 2,5  $\mu\text{L/s}$ \*).

---

\* Unités internationales

## Populations et affections particulières

### Enfants

CANCIDAS<sup>®</sup> a été évalué chez les patients de moins de 18 ans dans le cadre de cinq études prospectives, y compris trois études sur la pharmacocinétique (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Enfants [ $\leq 17$  ans]).

Chez les adolescents (12 à 17 ans) ayant reçu la caspofongine à raison de 50 mg/m<sup>2</sup> par jour (dose maximale de 70 mg par jour), l'ASC<sub>0-24</sub> des concentrations plasmatiques de caspofongine était généralement semblable à celle observée chez les adultes ayant reçu la caspofongine à 50 mg par jour. Tous les adolescents ont reçu des doses supérieures à 50 mg par jour; plus précisément, 6 patients sur 8 ont reçu la dose maximale de 70 mg par jour. Ces adolescents ont présenté des concentrations plasmatiques de caspofongine plus basses que celles observées chez les adultes ayant reçu la dose de 70 mg par jour, soit la dose administrée la plus souvent chez les adolescents.

Chez les enfants (2 à 11 ans) ayant reçu la caspofongine à raison de 50 mg/m<sup>2</sup> par jour (dose maximale quotidienne de 70 mg), l'ASC<sub>0-24</sub> des concentrations plasmatiques de caspofongine après l'administration de doses multiples était comparable à celle observée chez les adultes ayant reçu la caspofongine à raison de 50 mg par jour. Lors de l'administration de la première dose, l'ASC<sub>0-24</sub> était légèrement supérieure chez les enfants, comparativement aux adultes (augmentation de 37 % chez les patients ayant reçu 50 mg/m<sup>2</sup>/jour par rapport à 50 mg/jour). Toutefois, il est à noter que les valeurs de l'ASC observées chez ces enfants le jour 1 demeuraient inférieures à celles de l'ASC à l'état d'équilibre obtenues chez les adultes.

Chez les jeunes enfants et les tout-petits (3 à 23 mois) ayant reçu la caspofongine à raison de 50 mg/m<sup>2</sup> par jour (dose maximale quotidienne de 70 mg), l'ASC<sub>0-24</sub> des concentrations plasmatiques de caspofongine après l'administration de doses multiples était semblable à celle observée chez les adultes ayant reçu la caspofongine à 50 mg par jour. Tout comme les enfants plus âgés, ces jeunes enfants qui ont reçu 50 mg/m<sup>2</sup> par jour présentaient le jour 1 une ASC<sub>0-24</sub> légèrement supérieure par rapport aux adultes ayant reçu la dose quotidienne standard de 50 mg. Les résultats relatifs à la pharmacocinétique de la caspofongine chez les enfants âgés de 3 à 23 mois qui ont reçu une dose quotidienne de 50 mg/m<sup>2</sup> de caspofongine étaient semblables à ceux des enfants plus âgés (2 à 11 ans) ayant reçu la même dose.

### Sexe

Les concentrations plasmatiques de caspofongine à la suite de l'administration d'une dose unique de 70 mg ont été comparables chez des hommes et des femmes adultes en bonne santé. Après l'administration d'une dose quotidienne de 50 mg pendant 13 jours, les concentrations plasmatiques de caspofongine chez les femmes ont été légèrement plus élevées (environ 20 %) que chez les hommes. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe.

## **Race**

On n'a observé aucune différence significative sur le plan clinique quant à la pharmacocinétique entre les sujets de races blanche, noire et hispanique. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire en fonction de la race.

## **Insuffisance hépatique**

On a observé une augmentation d'environ 55 % des concentrations plasmatiques de caspofongine à la suite de l'administration d'une dose unique de 70 mg (n = 16) chez des adultes présentant une insuffisance hépatique légère (stade 5 ou 6 de Child-Pugh) par rapport aux témoins historiques en bonne santé. Dans une étude de 14 jours portant sur l'administration de doses multiples (n = 8) (70 mg au jour 1 et dose quotidienne de 50 mg par la suite), on a observé une augmentation modérée (19 % à 25 %) des concentrations plasmatiques de caspofongine aux jours 7 et 14 chez les adultes présentant une insuffisance hépatique légère comparativement aux témoins en bonne santé. Aucun réglage de la posologie n'est recommandé dans les cas d'insuffisance hépatique légère. Les adultes atteints d'insuffisance hépatique modérée (stades 7 à 9 de Child-Pugh) qui ont reçu une dose unique de 70 mg de CANCIDAS<sup>®</sup> ont présenté une augmentation moyenne de 76 % des concentrations plasmatiques de caspofongine par rapport aux témoins. Il est recommandé de réduire la posologie chez les adultes présentant une insuffisance hépatique modérée compte tenu des données pharmacocinétiques dont nous disposons (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance hépatique). On ne dispose pas de données cliniques concernant les adultes présentant une insuffisance hépatique grave (stade de Child-Pugh > 9) et les enfants atteints d'insuffisance hépatique, peu importe le niveau de gravité.

## **Insuffisance rénale**

Dans une étude clinique (n = 36) portant sur l'administration d'une dose unique de 70 mg, la pharmacocinétique de la caspofongine a été comparable chez les adultes volontaires en bonne santé présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ $C_{cr}$ ] de 50 à 80 mL/min ou 0,83 à 1,33 mL/s\*) et chez les témoins. Après l'administration d'une dose unique, on a observé une augmentation de 30 % à 49 % de l'ASC des concentrations plasmatiques de caspofongine chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ( $C_{cr}$  de 31 à 49 mL/min ou 0,52 à 0,82 mL/s\*), grave ( $C_{cr}$  de 5 à 30 mL/min ou 0,08 à 0,50 mL/s\*) ou au stade terminal ( $C_{cr}$  < 10 mL/min ou < 0,17 mL/s\* et dialyse). Cependant, chez les adultes présentant une candidose invasive (n = 75) ou une aspergillose invasive (n = 69), qui avaient reçu des doses quotidiennes multiples de CANCIDAS<sup>®</sup> à 50 mg, on n'a observé aucun effet significatif de l'insuffisance rénale à divers degrés (allant jusqu'au stade terminal) sur les concentrations de caspofongine. Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale. Comme la caspofongine n'est pas dialysable, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire après l'hémodialyse.

---

\* Unités internationales

## MICROBIOLOGIE

### Activité *in vitro*

On ne dispose pas de méthodes normalisées pour déterminer la sensibilité des micro-organismes aux inhibiteurs de la synthèse du  $\beta$  (1,3)-D-glucane et il n'y a pas de corrélation entre les résultats des études de sensibilité et les données cliniques. La caspofongine agit *in vitro* contre les espèces d'*Aspergillus* (y compris *A. fumigatus*, *A. flavus*, et *Aspergillus terreus*) et contre les espèces de *Candida* (y compris *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*). Pour les épreuves de sensibilité, on a utilisé les méthodes du *Clinical and Laboratory Standards Institute* ([CLSI], anciennement les *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS]) M38-A2 pour les espèces d'*Aspergillus* et M27-A3 pour les espèces de *Candida*.

### Activité *in vivo*

La caspofongine a été administrée par voie parentérale à des animaux immunocompétents et immunodéprimés présentant des infections disséminées à *Aspergillus* et à *Candida* dans des études ayant comme paramètres d'évaluation la prolongation de la survie chez les animaux infectés (*Aspergillus* et *Candida*) et l'éradication des champignons pathogènes des foyers d'infection (*Candida*). La caspofongine s'est aussi révélée active chez des animaux immunodéprimés à la suite d'une infection disséminée par *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* ou *C. tropicalis* lorsque le paramètre d'évaluation était l'éradication de *Candida* des foyers d'infection. Dans un modèle d'infection pulmonaire fatale à *A. fumigatus* chez le rat, la caspofongine s'est révélée très efficace pour la prévention et le traitement de l'aspergillose pulmonaire.

### Résistance au médicament

Une CIM de caspofongine  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  (« Sensible » conformément au tableau 13) obtenue à l'aide de la méthode M27-A3 du CSLI signifie que l'isolat de *Candida* sera probablement inhibé si les concentrations thérapeutiques de caspofongine sont atteintes; on ne dispose pas de données suffisantes sur les résultats thérapeutiques relatifs aux isolats présentant une sensibilité moindre à la caspofongine qui permettent d'établir d'autres catégories que « sensible ». Des cas d'infections perthérapeutiques à *Candida* nécessitant des concentrations de caspofongine  $> 2 \mu\text{g/mL}$  pour inhiber la croissance ont été observés dans un modèle murin d'infection par *C. albicans* et chez certains patients présentant des infections à *Candida*. Certains des isolats présentaient des mutations dans le gène FKS1. Aucune étude *in vitro* n'a été effectuée sur l'émergence d'une résistance à la caspofongine chez les espèces d'*Aspergillus*. Selon les données cliniques dont on dispose, aucune résistance à la caspofongine n'a été observée chez des patients présentant une aspergillose invasive. L'incidence d'une résistance au médicament dans divers isolats cliniques d'espèces de *Candida* et d'*Aspergillus* n'a pas été définie. L'émergence d'une résistance à la caspofongine chez les espèces de *Candida* a été rare dans les études en laboratoire. Bien que l'on n'ait pu obtenir une augmentation des CMI pour des souches de *Candida* après des dilutions en série dans un milieu de culture contenant de la caspofongine, les résultats obtenus à la suite d'une exposition prolongée à des doses sous-thérapeutiques (environ 1 % ou moins de la dose équivalente en mg chez l'humain) dans un modèle utilisant des souris laissent présumer qu'il existe un risque d'émergence d'une résistance.

### **Résistance croisée**

L'acétate de caspofongine agit sur les souches de *Candida* présentant une résistance intrinsèque ou acquise au fluconazole, à l'amphotéricine B ou à la flucytosine correspondant à leurs différents modes d'action. On ne dispose pas de données concernant une résistance croisée à l'égard de la caspofongine et d'autres antifongiques pour les espèces d'*Aspergillus*.

### **Interactions médicamenteuses**

Des études *in vitro* et *in vivo* portant sur l'acétate de caspofongine utilisé conjointement avec l'amphotéricine B n'ont mis en évidence aucun antagonisme dans leur activité contre *A. fumigatus*.

## **TOXICOLOGIE**

### **Étude toxicologique chez l'animal**

#### **Toxicité aiguë**

La dose létale<sub>50</sub> approximative (DL<sub>50</sub>) pour une administration intraveineuse chez les souris femelles (mâles) et les rats a été évaluée à 19 (27) et à 38 mg/kg, respectivement.

#### **Toxicité chronique**

Plusieurs modifications reliées au traitement ont été notées dans les études portant sur la toxicité de doses intraveineuses chez les rats et les singes rhésus. Dans ces études, des signes traduisant une libération d'histamine ont été observés chez les rats, des hausses du taux des transaminases sériques ont été signalées chez les singes et une irritation au point d'injection a été rapportée chez les animaux des deux espèces.

Dans des études de 5 et de 14 semaines portant sur la toxicité de doses intraveineuses chez les rats, la posologie de 5 mg/kg/jour a été reliée à des signes évoquant une libération d'histamine, soit une hyperémie et une enflure des extrémités, une léthargie ou une ataxie, et une tendance à rester couché. Ces signes sont survenus seulement au cours des 7 à 9 premiers jours de traitement, probablement à cause d'une déplétion en histamine endogène. Dans l'ensemble, les études chez les rats ont permis d'établir que la posologie sans effet sur la libération d'histamine est de 2 mg/kg/jour. Aucun signe lié à une libération d'histamine n'a été rapporté dans les études de 5, 14 et 27 semaines portant sur la toxicité de doses intraveineuses chez les singes. Dans des études pharmacologiques connexes, la perfusion d'une dose de 8 mg/kg sur une période de 20 minutes n'a entraîné aucune réaction défavorable chez les singes; cependant, des injections rapides de 5 ou 8 mg/kg ont été reliées à des signes traduisant une libération d'histamine. Des signes similaires, qui ont disparu avec l'injection de cyproheptadine, ont été provoqués chez des singes par l'administration d'analogues structuraux de la caspofongine.

Dans des études de 5, 14 et 27 semaines portant sur la toxicité de doses intraveineuses chez les singes, on a observé des augmentations légères ou modérées des taux d'ALAT ou d'ASAT, ou des deux, mais ces valeurs sont revenues à la normale ou ne sont demeurées que légèrement élevées au cours des études. Ces augmentations du taux des transaminases sériques n'ont pas toujours été corrélées par des signes microscopiques de lésion hépatique (nécrose sous-capsulaire). Cependant, dans une étude de 5 semaines portant sur l'évaluation de la toxicité de doses intraveineuses chez les singes, plusieurs animaux ayant reçu des doses moyennes ou élevées ont présenté des signes microscopiques concomitants de nécrose sous-capsulaire.

Aucun effet indésirable relié au médicament n'a été rapporté dans le cadre d'une étude de 5 semaines menée chez des singes en bas âge ayant reçu des doses entraînant une exposition environ 3 fois plus élevée que celle obtenue chez les humains en bas âge ayant reçu une dose quotidienne d'entretien de 50 mg/m<sup>2</sup>.

Au cours d'études de 5, 14 et 27 semaines portant sur la toxicité de doses intraveineuses chez les rats et les singes, on a observé des signes cliniques et histopathologiques d'irritation au point d'injection. L'irritation au point d'injection était fonction de la dose et a été réduite au minimum par le rinçage des cathéters avant et après l'administration de la dose. Dans l'ensemble, la posologie sans effet sur l'irritation au point d'injection a été de 1,8 mg/kg/jour (0,18 mg/mL) chez les rats et de 3 mg/kg/jour (0,25 mg/mL) chez les singes, après un rinçage efficace des cathéters avant et après l'administration de la dose.

### **Carcinogénèse**

Aucune étude à long terme n'a été effectuée chez les animaux en vue d'évaluer le pouvoir carcinogène de la caspofongine.

### **Mutagenèse**

L'acétate de caspofongine a été évalué et ne s'est révélé ni mutagène ni génotoxique dans les épreuves *in vitro* suivantes : épreuves de mutagenèse sur des bactéries (Ames) et sur des cellules de mammifères (fibroblastes pulmonaires de hamsters chinois V79), épreuves par élution alcaline pour la recherche de cassures de brins d'ADN dans les hépatocytes de rats et recherche d'aberrations chromosomiques dans des cellules d'ovaires de hamsters chinois. De plus, la recherche *in vivo* d'aberrations chromosomiques au niveau de la moelle osseuse chez les souris n'a révélé aucun effet génotoxique après l'administration intraveineuse de doses pouvant atteindre 12,5 mg/kg d'acétate de caspofongine.

### **Études – Reproduction et effets tératogènes**

Des rates auxquelles on avait administré 0,5, 2 et 5 mg/kg/jour d'acétate de caspofongine par voie intraveineuse pendant 16 jours avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement et jusqu'au jour 7 de la gestation n'ont présenté aucune réaction reliée au médicament quant à la capacité d'accouplement, la fécondité, la fertilité et la survie des embryons. On n'a observé par ailleurs aucun effet sur la fertilité de rats mâles qui avaient reçu 0,5, 2 et 5 mg/kg/jour (posologie maximale évaluée) par voie intraveineuse pendant 28 jours avant l'accouplement.

Chez les rats, la caspofongine a entraîné des réductions du poids corporel fœtal et une augmentation de l'incidence d'ossification incomplète du crâne et du torse à la posologie toxique pour la mère de 5 mg/kg/jour, la concentration plasmatique de médicament correspondant à environ 1,5 fois celle observée chez l'humain après l'administration d'une dose de 70 mg. En outre, on a observé, à cette même dose toxique pour la mère, une augmentation de l'incidence des côtes cervicales chez les rats. Il n'y a eu aucun effet défavorable sur le développement à la posologie de 2 mg/kg/jour.

Chez les lapins, on n'a observé aucun effet relié au traitement sur la morphologie externe, viscérale ou squelettique du fœtus dans une étude sur la toxicité de l'acétate de caspofongine administré par voie intraveineuse à des lapines gravides à raison de 1, 3 et 6 mg/kg/jour, du jour 7 au jour 20 de la gestation. La posologie sans effet sur le développement était donc supérieure à 6 mg/kg/jour. La posologie sans effet toxique pour la mère (déterminée par des diminutions minimales du gain corporel moyen et de la consommation alimentaire de la mère) a été de 3 mg/kg/jour. Les lapines gravides qui avaient reçu 5 mg/kg/jour ont présenté une concentration plasmatique de médicament équivalente à environ 1,5 fois celle observée chez l'humain. Dans les études chez l'animal, il a été démontré que la caspofongine traverse la barrière placentaire.

Dans deux études sur la toxicité chez les rats et une chez les lapins portant sur les effets de la caspofongine sur la reproduction, on a observé parallèlement une légère hausse dans le pourcentage de pertes d'embryons pendant et après la période de nidation par rapport aux témoins contemporains, mais ces valeurs se situaient dans la gamme des données pour les témoins historiques. Ces observations ont été considérées comme non reliées au traitement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega M, Berman RS, DiNubile M, Sable CA. Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 451-7.
2. Bartizal K, Gill CJ, Abruzzo GK, Flattery AM, Kong L, Scott PM, Smith JG, Leighton CE, Bouffard A, Dropinski JF, Balkovec J. In vitro preclinical evaluation studies with the echinocandin antifungal MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(11):2326-32.
3. Betts R, Nucci MR, Talwar D, Gareca M, Quieroz-Telles F, Bedimo R, Herbrecht R, et al. A multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin regimen versus a standard caspofungin regimen in adult patients with invasive candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*, 2009; 48:1676-84.
4. Del Poeta M, Schell WA, Perfect JR. In vitro antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(8):1835-6.
5. De Lucca AJ, Walsh TJ. Antifungal peptides: Novel therapeutic compounds against emerging pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 45(1):1-11.
6. Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998; 36(10):2950-6.
7. Keating GM, Jarvis B. Caspofungin. *Drugs* 2001; 61(8):1121-9.
8. Kurtz MB, Heath IB, Marrinan J, Dreikorn S, Onishi J, Douglas C. Morphological effects of lipopeptides against *Aspergillus fumigatus* correlate with activities against (1,3)- $\beta$ -D-glucan synthase. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(7):1480-9.
9. Lomaestro BM. Caspofungin. An echinocandin antifungal for the treatment of invasive aspergillosis. *Formulary* 2001; 36:427-36.
10. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes Colombo A, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J, Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347(25):2020-9.
11. Mosteller RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987; 317 (17): 1098 (letter).

12. Neely M, Jafri HS, Seibel N, Knapp K, Adamson P, Strohmaier K, Bi S, Bradshaw S, et al. The pharmacokinetics and safety of caspofungin in toddlers and infants (3 to 24 months of age). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009; 53(4):1450-6.
13. Pfaller MA, Marco F, Messer SA, Jones RN. In vitro activity of two echinocandin derivatives, LY303366 and MK-0991 (L-743,872), against clinical isolates of *Aspergillus*, *Fusarium*, *Rhizopus*, and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30(4):251-5.
14. Saez-Llorens X, Macias M, Maiya P, Pineros J, Jafri H, Chatterjee A, Ruiz G, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009; 53:869-75.
15. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile MJ, Sable CA. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33(9):1529-35.
16. Walsh TJ, Adamson PC, Seibel NL, Flynn PM, Neely MN, Schwartz C, Shad A, et al. An open-label, sequential dose-escalation study to investigate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of caspofungin in children and adolescents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005; 49:4536-45.
17. Zaoutis T, Jafri H, Huang L, Locatelli F, Barzilai A, Ebell W, Steinbach W, et al. A prospective, multicenter study of caspofungin for the treatment of documented invasive fungal infections in pediatric patients. *Pediatrics*, 2009; 123: 877-884.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr CANCIDAS® acétate de caspofongine pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de CANCIDAS® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de CANCIDAS®. 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 CANCIDAS® pour traiter l'une des infections fongiques décrites ci-dessous :

- Infection fongique grave appelée candidose invasive. Cette infection est causée par un champignon (levure) appelé *Candida*. Ce champignon se trouve normalement dans le tube digestif et il ne cause pas d'infection à moins qu'il ne pénètre dans la circulation sanguine (dans ce cas, l'infection s'appelle une candidémie) ou dans des tissus ou organes, tels la paroi abdominale (péritonite), les reins, le foie, les os, les muscles, les articulations, la rate ou les yeux. Les personnes à risque élevé de contracter une candidose invasive sont les patients qui ont subi une intervention chirurgicale et ceux qui présentent un déficit immunitaire.
- Infections fongiques de la bouche, du fond de la gorge et du tube reliant la bouche à l'estomac (œsophage). Ces infections, appelées candidoses oropharyngées (bouche et fond de la gorge) ou œsophagiennes (œsophage), sont aussi causées par *Candida*. Chez les personnes en bonne santé, *Candida* est généralement présent dans la bouche et la gorge où il ne cause pas d'effets pathologiques. Une infection survient lorsque la résistance de l'organisme aux maladies est affaiblie.
- Infection fongique grave appelée aspergillose invasive. L'aspergillose invasive est une infection grave affectant le nez, les sinus et les poumons. Cette infection peut s'étendre à d'autres parties de l'organisme. Elle est causée par des espèces d'un champignon appelé *Aspergillus* qui se trouve couramment dans l'environnement. Les aspergilloses commencent au niveau de l'appareil respiratoire (nez, sinus et poumons) parce que les spores de ce champignon sont présentes dans l'air que nous respirons chaque jour. Chez la plupart des personnes en bonne santé, la capacité naturelle de l'organisme à lutter contre les maladies permet de

détruire ces spores et de les évacuer du corps. Certains états médicaux diminuent la résistance de l'organisme aux maladies. De même, certains médicaments prescrits aux patients qui ont reçu une greffe d'organe ou de moelle osseuse, affaiblissent la résistance de l'organisme aux maladies. Dans ces cas, le risque de contracter ce type d'infection est plus élevé.

Par ailleurs, si vous recevez une chimiothérapie ou un autre traitement qui peut affaiblir votre résistance aux maladies en réduisant le nombre de certains globules blancs, ou si vous présentez une fièvre persistante en raison d'une chimiothérapie ou d'une autre cause mentionnée ci-dessus et que la fièvre n'est pas disparue malgré un traitement au moyen d'un antibiotique, votre médecin peut soupçonner la présence d'une infection fongique et vous prescrire CANCIDAS® pour la traiter.

##### Les effets de ce médicament

CANCIDAS® est un antifongique qui inhibe la production d'un composant de la paroi des cellules fongiques nécessaire à la croissance et à la survie du champignon. Ce composant est un polysaccharide appelé glucane. La paroi des cellules fongiques exposées à CANCIDAS® est incomplète ou défectueuse, ce qui rend la cellule fragile et incapable de croître.

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

##### Quelles sont les personnes qui ne doivent pas recevoir CANCIDAS®?

Vous ne devez pas recevoir CANCIDAS® si vous êtes allergique à l'un des ingrédients du produit (voir « Les ingrédients non médicinaux importants »).

##### Utilisation chez les enfants et les adolescents

L'utilisation de CANCIDAS® a été approuvée chez les enfants âgés de plus de 12 mois et les adolescents pour le traitement de tous les types d'infections décrits ci-dessus. La dose utilisée chez les enfants peut différer de celle utilisée chez les adultes.

##### L'ingrédient médicinal

Acétate de caspofongine

##### Les ingrédients non médicinaux importants

Acide acétique glacial  
Mannitol  
Hydroxyde de sodium  
Sucrose

*Ceci est une liste complète des ingrédients non médicinaux.*

##### Les formes posologiques

Poudre pour injection dans des boîtes contenant des flacons de 50 mg ou de 70 mg

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

L'utilisation concomitante de CANCIDAS® et de cyclosporine n'est pas recommandée.

### Utilisation durant la grossesse et l'allaitement

CANCIDAS® n'a pas été évalué chez les femmes enceintes. CANCIDAS® ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère justifient les risques éventuels pour le fœtus.

Les femmes traitées au moyen de CANCIDAS® ne devraient pas allaiter leur enfant.

### Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Il peut être nécessaire de régler la posologie chez certains patients présentant des troubles hépatiques. Vous devez avertir votre médecin si vous avez eu ou avez actuellement une maladie hépatique.

### **AVANT de recevoir CANCIDAS®, informez votre médecin ou votre pharmacien :**

- si vous prenez de la cyclosporine;
- en outre, vous devez toujours informer votre médecin de tout médicament que vous prenez ou prévoyez prendre, même ceux vendus sans ordonnance; il est particulièrement important que votre médecin soit avisé si vous prenez des médicaments contre l'infection par le VIH (y compris l'éfavirenz ou la névirapine), la phénytoïne et la carbamazépine (médicaments contre les convulsions [épilepsie]), la dexaméthasone (corticostéroïde), la rifampine (antibiotique) et le tacrolimus (immunosuppresseur);
- si vous avez des problèmes hépatiques;
- si vous êtes enceinte;
- si vous allaitez;
- si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de CANCIDAS®.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec CANCIDAS® sont, entre autres :

- Carbamazépine
- Cyclosporine
- Dexaméthasone
- Éfavirenz
- Névirapine
- Phénytoïne
- Rifampine
- Tacrolimus

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Posologie habituelle chez l'adulte

Le schéma thérapeutique et la posologie seront déterminés par votre médecin qui surveillera votre réponse au traitement et votre état. CANCIDAS® doit être administré une fois par jour par perfusion intraveineuse lente sur une période d'environ 1 heure.

On doit administrer une dose d'attaque unique de 70 mg au jour 1, puis une dose de 50 mg par jour par la suite.

Si vous prenez CANCIDAS® en raison d'une infection fongique de la bouche, du fond de la gorge ou de l'œsophage, vous devez recevoir une dose de 50 mg au jour 1 et tous les jours par la suite.

### Surdosage

Si vous croyez que vous avez reçu une trop grande quantité de CANCIDAS®, communiquez avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

### Dose oubliée

Si vous croyez qu'une dose de CANCIDAS® a été omise, communiquez avec votre médecin immédiatement.

Aucun réglage de la posologie n'est recommandé chez les personnes âgées.

Aucun réglage de la posologie n'est recommandé chez les personnes présentant une insuffisance rénale.

**EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE**

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE**

Symptôme / effet		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquent	Anémie		√	
	Troubles hépatiques (jaunissement de la peau)		√	
	Enflure des veines (phlébite/thrombo-phlébite)	√		
Rare	Réaction allergique grave et symptômes, telles éruption cutanée grave, démangeaisons, enflure des mains et des pieds, enflure du visage et des lèvres, difficulté à respirer			√

Tout médicament peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables, appelées effets secondaires.

Les effets secondaires de ce médicament qui ont été rapportés le plus souvent chez les adultes sont de la fièvre et une irritation de la veine au point d'injection (démangeaisons, rougeur, enflure ou formation d'un caillot).

Les autres effets indésirables du médicament qui ont été rapportés chez les adultes sont, entre autres : maux de tête, douleur, douleur osseuse, frissons, battements cardiaques rapides, transpiration, nausées, diarrhée, vomissements, éruption cutanée, rougeur de la peau, démangeaisons, difficulté à respirer, enflure des mains, des chevilles ou des pieds, troubles de la fonction hépatique et anomalies dans les résultats de certains tests de laboratoire.

Les effets indésirables de ce médicament qui ont été rapportés le plus souvent chez les enfants et les adolescents sont la fièvre, une éruption cutanée et des maux de tête. Les autres effets indésirables du médicament qui ont été rapportés chez les enfants et les adolescents sont, entre autres : douleur au point d'insertion du cathéter, frissons, battements cardiaques rapides, bouffées de chaleur, démangeaisons, baisse de la tension artérielle et anomalies dans les résultats de certains tests de laboratoire.

Des cas de réactions allergiques pouvant mettre la vie en danger ont été rapportés, rarement, au cours de l'administration de CANCIDAS®; les symptômes peuvent comprendre enflure du visage, des lèvres et de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, démangeaisons ou sensation de chaleur. Si vous présentez une association de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin.

D'autres effets secondaires peuvent aussi survenir, quoique rarement. Comme tous les médicaments d'ordonnance, CANCIDAS® peut entraîner des effets secondaires graves. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir de plus amples renseignements. Avertissez votre médecin ou votre pharmacien dans les plus brefs délais si vous présentez l'un de ces symptômes ou tout autre symptôme inhabituel.

*Il ne s'agit pas d'une liste complète des effets secondaires. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez tout effet indésirable inattendu lors du traitement au moyen de CANCIDAS®.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Les flacons non ouverts de CANCIDAS® doivent être entreposés au *réfrigérateur* à une température se situant entre 2 °C et 8 °C.

CANCIDAS® doit être utilisé immédiatement après sa reconstitution, car il ne contient aucun agent de conservation en vue de prévenir une contamination bactérienne. Seuls les professionnels de la santé ayant une formation adéquate et qui ont accès aux directives détaillées fournies avec chaque flacon peuvent préparer ce médicament en vue de son administration.

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- en ligne à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) :  
1-866-678-6789, ou
  - par courrier : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse (IA) 0701C  
Ottawa, ON K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à l'adresse [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**ou à Merck Canada Inc.** par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
  - par télécopieur (numéro sans frais) :  
1-877-428-8675, ou
  - par courrier : Merck Canada Inc.  
C. P. 1005  
Pointe-Claire – Dorval, QC H9R 4P8

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck ne fournissent de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :

<http://www.merck.ca>

ou en communiquant avec Merck Canada Inc., au 1 800 567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 12 janvier 2011

11,01-a\_142210

® Marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisée sous licence.

©2011, Merck Canada Inc., filiale de **Merck & Co., Inc.** Tous droits réservés.

