

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Caspofungine Accord 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Caspofungine Accord 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Caspofungine Accord 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Chaque flacon contient 50 mg de caspofungine (sous forme d'acétate).

Caspofungine Accord 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Chaque flacon contient 70 mg de caspofungine (sous forme d'acétate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Poudre de couleur blanche à blanchâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes

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

Population pédiatrique (12 mois à 17 ans)

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

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

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

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

Durée de traitement

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

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

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

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

Sujets âgés

Chez les patients âgés (65 ans ou plus), l'aire sous la courbe (ASC) augmente d'environ 30 %. Cependant, aucun ajustement posologique systématique n'est nécessaire. L'expérience de traitement est limitée dans cette tranche d'âge (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Co-administration avec des inducteurs d'enzymes métaboliques

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

Mode d'administration

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

Des flacons de 70 mg et 50 mg sont disponibles.

La caspofungine doit être administrée en une perfusion unique quotidienne.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

Ce médicament contient du saccharose. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, ou une insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament (voir rubrique 2).

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

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

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

La caspofungine a réduit la concentration minimale du tacrolimus de 26 % chez l'adulte volontaire sain. Pour les patients recevant les deux traitements, une surveillance standard des concentrations sanguines du tacrolimus et des ajustements posologiques adaptés du tacrolimus sont requis.

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

Adultes

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

exemple : greffes de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, hémopathie maligne, tumeurs solides ou transplantations d'organe) nécessitant de nombreux traitements concomitants.

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

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

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

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

Classes de systèmes d'organe	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique	diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, diminution du nombre des globules blancs	anémie, thrombocytopenie, coagulopathie, leucopenie, hyperéosinophilie, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du nombre de plaquettes, diminution du nombre des lymphocytes, augmentation du nombre des globules blancs, neutropénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	hypokaliémie	surcharge liquidienne, hypomagnésémie, anorexie, déséquilibre électrolytique, hyperglycémie, hypocalcémie, acidose métabolique	
Affections psychiatriques		anxiété, désorientation, insomnie	
Affections du système nerveux	céphalées	sensations vertigineuses, dysgueusie, paresthésies, somnolence, tremblements, hypoesthésie	
Affections oculaires		ictère conjonctival, vision trouble, œdème des paupières, augmentation de la sécrétion lacrymale	
Affections cardiaques		palpitations, tachycardie, arythmie, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive	
Affections vasculaires	phlébite	thrombophlébite, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypertension artérielle, hypotension artérielle	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée	congestion nasale, douleur pharyngolaryngée, tachypnée, bronchospasme, toux, dyspnée nocturne paroxystique, hypoxie, râles, respiration sifflante	
Affections gastro-intestinales	nausées, diarrhée, vomissements	douleurs abdominales, douleurs abdominales hautes, sécheresse de la	

		bouche, dyspepsie, gêne au niveau de l'estomac, ballonnement abdominal, ascite, constipation, dysphagie, flatulence	
Affections hépatobiliaires	élévation des valeurs hépatiques (alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, phosphatase alcaline, bilirubine conjuguée et totale)	cholestase, hépatomégalie, hyperbilirubinémie, ictère, anomalie de la fonction hépatique, hépatotoxicité, trouble de la fonction hépatique, élévation des gamma-glutamyl-transférases	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash, prurit, érythème, hyperhidrose	érythème polymorphe, éruption maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, urticaire, dermatite allergique, prurit généralisé, rash érythémateux, rash généralisé, rash morbilliforme, lésion cutanée	nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	arthralgie	douleur lombaire, douleur aux extrémités, douleur osseuse, faiblesse musculaire, myalgie	
Affections du rein et des voies urinaires		insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	pyrexie, frissons, prurit au point de perfusion	douleurs, douleur au niveau du site du cathéter, fatigue, sensation de froid, sensation de chaleur, érythème au site de perfusion, induration au site de perfusion, douleur au site de perfusion, gonflement au site de perfusion, phlébite au site d'injection, œdème périphérique, sensibilité, gêne thoracique, douleur thoracique, œdème du visage, sensation de variation de la température du corps, induration, extravasation au site de perfusion, irritation au site de perfusion, phlébite au site de perfusion, rash au site de perfusion, urticaire au site de perfusion, érythème au site d'injection, œdème au site d'injection, douleur au site d'injection, gonflement au site d'injection, malaise, œdème	
Investigations	diminution de la kaliémie, diminution de l'albuminémie	élévation de la créatininémie, hématurie microscopique, hypoprotéinémie, protéinurie, allongement du temps de prothrombine, diminution du temps de prothrombine, diminution de la natrémie, augmentation de la natrémie, hypocalcémie, hypercalcémie, hypochlorémie, hyperglycémie, hypomagnésémie, hypophosphorémie,	

		hyperphosphorémie, hyperuricémie, allongement du temps de céphaline activé, diminution du taux de bicarbonates dans le sang, hyperchlorémie, hyperkaliémie, hypertension artérielle, baisse de l'uricémie, présence de sang dans les urines, anomalie du bruit respiratoire, diminution du gaz carbonique, élévation des concentrations des immunosuppresseurs, élévation de l'INR (international normalised ratio), cylindres urinaires, leucocyturie et élévation du pH urinaire.	
--	--	---	--

La caspofungine a également été évaluée à la dose de 150 mg par jour (pendant une période allant jusqu'à 51 jours) chez 100 patients adultes (voir rubrique 5.1). L'étude a comparé la caspofungine à la dose de 50 mg/jour (après une dose de charge de 70 mg à J1) *versus* 150 mg par jour dans le traitement de la candidose invasive. Dans ce groupe de patients, la sécurité de la caspofungine à cette dose plus élevée a été généralement similaire à celle des patients recevant la caspofungine à la dose de 50 mg par jour. La proportion de patients ayant présenté un effet indésirable grave ou un effet indésirable entraînant l'arrêt de la caspofungine a été comparable dans les 2 groupes de traitement.

Population pédiatrique

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

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Classes de systèmes d'organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 à < 1/10)
Affections hématologiques et du système lymphatique		hyperéosinophilie
Affections du système nerveux		céphalées
Affections cardiaques		tachycardie
Affections vasculaires		bouffées vasomotrices, hypotension artérielle
Affections hépatobiliaires		élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash, prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fièvre	frissons, douleur au point de perfusion
Investigations		diminution de la kaliémie, hypomagnésémie, élévation du glucose, diminution du phosphore et augmentation

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antimycosiques pour usage systémique, code ATC J02AX04.

Mécanisme d'action

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

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

Effets pharmacodynamiques

La caspofungine a une activité *in vitro* sur les espèces d'*Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52], et *Aspergillus candidus* [N = 3]). La caspofungine possède également une activité *in vitro* sur les espèces de *Candida* (*Candida albicans* [N = 1 032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] et *Candida tropicalis* [N = 258]), y compris sur les isolats ayant acquis des mutations de transport de résistance multiples et ceux ayant une résistance acquise ou intrinsèque au fluconazole, à l'amphotéricine B et au 5-flucytosine. Un test de sensibilité a été réalisé selon une modification de la méthode M38-A2 (pour *Aspergillus* spp) et de la méthode M27-A3 (pour *Candida* spp) mises au point par le « Clinical and Laboratory Standards Institute » (CLSI, connu précédemment sous le nom de « National Committee for Clinical Laboratory Standards » [NCCLS]). Les techniques standardisées pour le test de sensibilité ont été établies par l'EUCAST pour des levures. Les valeurs critiques de sensibilité de l'EUCAST n'ont pas encore été établies pour la caspofungine en raison de la variation significative entre laboratoires des intervalles de CMI pour la caspofungine. En guise de valeurs critiques de sensibilité, des isolats de *Candida* sensibles à l'anidulafungine ainsi qu'à la micafungine devraient être considérés comme sensibles à la caspofungine. De même, des isolats intermédiaires de *C. parapsilosis* pour l'anidulafungine et la micafungine peuvent être considérés comme intermédiaires pour la caspofungine.

Mécanisme de résistance

Des isolats de *Candida* avec une sensibilité réduite à la caspofungine ont été identifiés chez un petit nombre de patients au cours du traitement [des CMI pour la caspofungine > 2 mg/l (augmentations des CMI de 4 à 30 fois) ont été rapportées en utilisant les techniques standardisées de détermination des

CMI approuvées par le CLSI]. Le mécanisme de résistance identifié correspond à des mutations des gènes FKS1 et/ou FKS2 (pour *C. glabrata*). Ces cas ont été associés à des résultats cliniques médiocres. Le développement de résistance *in vitro* à la caspofungine par les espèces d'*Aspergillus* a été identifié. Au cours de l'expérience clinique limitée, une résistance à la caspofungine chez des patients avec une aspergillose invasive a été observée. Le mécanisme de résistance n'a pas été établi. L'incidence de la résistance à la caspofungine par divers isolats cliniques d'*Aspergillus* est rare. La résistance à la caspofungine de *Candida* a été observée mais l'incidence peut varier selon l'espèce ou la région.

Efficacité et sécurité clinique

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

Dans une seconde étude, des patients ayant une candidose invasive ont reçu des doses quotidiennes de 50 mg/jour de caspofungine (après une dose de charge de 70 mg à J1) ou de 150 mg/jour de caspofungine (voir rubrique 4.8). Dans cette étude, la dose de caspofungine était administrée en 2 heures (au lieu de l'administration habituelle en 1 heure). Les patients pour lesquels une endocardite à *Candida*, une méningite ou une ostéomyélite était suspectée ont été exclus de l'étude. Comme il s'agissait d'une étude de traitement de première intention, les patients réfractaires à de précédents traitements antifongiques ont été également exclus. Le nombre de patients neutropéniques inclus dans cette étude était aussi limité (8,0 %). L'efficacité était un critère secondaire de cette étude. Les patients satisfaisant les critères d'inclusion et recevant une ou plusieurs doses de caspofungine ont été inclus dans l'analyse d'efficacité. Les taux de réponse globale favorable à la fin du traitement par la caspofungine ont été similaires dans les 2 groupes de traitement : 72 % (73/102) et 78 % (74/95), respectivement pour les groupes de patients traités par 50 mg de caspofungine et 150 mg de caspofungine (différence 6,3 % [IC 95 % : -5,9 ; 18,4]).

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

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

Traitement empirique des patients adultes neutropéniques fébriles : au total, 1 111 patients avec fièvre persistante et neutropénie ont été inclus dans une étude clinique et traités soit par 50 mg de caspofungine une fois par jour après une dose de charge de 70 mg, soit par de l'amphotéricine B liposomale à 3,0 mg/kg/jour. Les patients éligibles avaient reçu une chimiothérapie pour affection maligne ou avaient eu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, et avaient une neutropénie (< 500 cellules/mm³ depuis 96 heures) et une fièvre (> 38.0°C) ne répondant pas à une antibiothérapie par voie parentérale depuis au moins 96 heures. Les patients devaient être traités jusqu'à 72 heures après la résolution de la neutropénie, pendant une durée maximale de 28 jours. Toutefois, les patients avec une infection fongique documentée pouvaient être traités plus longtemps. Si le médicament était bien toléré mais que la fièvre du patient persistait et que l'état clinique se détériorait après 5 jours de traitement, la posologie du médicament de l'étude pouvait être augmentée à 70 mg/jour de caspofungine (13,3% des patients traités) ou à 5,0 mg/kg/jour d'amphotéricine B liposomale (14,3% des patients traités). Il y a eu 1 095 patients inclus dans l'analyse principale d'efficacité mesurée en réponse globale favorable et réalisée en Intention de Traiter Modifiée (analyse ITTM) ; la caspofungine (33,9 %) a été aussi efficace que l'amphotéricine B liposomale (33,7 %) [différence 0,2 % (IC 95,2 % - 5,6 ; 6,0)]. Une réponse globale favorable devait satisfaire chacun des 5 critères : (1) succès thérapeutique quelle que soit l'infection fongique initiale (caspofungine 51,9 % [14/27], amphotéricine B liposomale 25,9 % [7/27]), (2) absence de survenue d'infection fongique au cours du traitement ou dans les 7 jours après la fin du traitement (caspofungine 94,8 % [527/556], amphotéricine B liposomale 95,5 % [515/539]), (3) survie à 7 jours après la fin du traitement de l'étude (caspofungine 92,6 % [515/556], amphotéricine B liposomale 89,2 % [481/539]), (4) absence de sortie d'étude due à une toxicité liée à ce médicament ou à un manque d'efficacité (caspofungine 89,7 % [499/556]), amphotéricine B liposomale 85,5 % [461/539], et (5) disparition de la fièvre au cours de la période de neutropénie (caspofungine 41,2 % [229/556], amphotéricine B liposomale 41,4 % [223/539]). Les taux de réponse à la caspofungine et à l'amphotéricine B liposomale pour des infections initiales causées par les *Aspergillus* spp ont été respectivement de 41,7 % (5/12) et 8,3 % (1/12), et par les *Candida* spp de 66,7 % (8/12) et 41,7 % (5/12). Des infections par des champignons et des levures rares, *Trichosporon* sp.(1), *Fusarium* sp.(1), *Mucor* sp. (1) et *Rhizopus* sp (1) sont survenues chez des patients du groupe caspofungine.

Population pédiatrique

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

La première étude, réalisée chez 82 patients âgés de 2 à 17 ans, était une étude randomisée, en double-aveugle comparant la caspofungine (50 mg/m² par voie intraveineuse, une fois par jour, après une dose de charge de 70 mg/m² à J1 [sans dépasser 70 mg par jour]) à l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg par jour par voie intraveineuse) dans le traitement empirique des enfants présentant une fièvre persistante et une neutropénie, selon un rapport 2:1 (56 patients dans le groupe caspofungine, 26 patients dans le groupe amphotéricine B liposomale). Les taux de réponse favorable globale dans

les résultats de l'analyse ITTM, ajustée par tranche de risque, étaient les suivants : 46,6 % (26/56) pour la caspofungine et 32,2 % (8/25) pour l'amphotéricine B liposomale.

La seconde étude était une étude prospective, ouverte, sans comparateur évaluant la sécurité et l'efficacité de la caspofungine chez des patients pédiatriques (de 6 mois à 17 ans) atteints de candidose invasive, de candidose œsophagienne et d'aspergillose invasive (en traitement de secours). Quarante-neuf patients ont été inclus et ont reçu de la caspofungine à la dose de 50 mg/m² par voie intraveineuse, une fois par jour, après une dose de charge de 70 mg/m² à J1 (sans dépasser 70 mg par jour) ; 48 d'entre eux ont été inclus dans l'analyse ITTM. Parmi eux, 37 avaient une candidose invasive, 10 avaient une aspergillose invasive et 1 patient avait une candidose œsophagienne. Dans l'analyse ITTM, le taux de réponse favorable, par indication, à la fin du traitement par la caspofungine, était le suivant : 81 % (30/37) dans la candidose invasive, 50 % (5/10) dans l'aspergillose invasive et 100 % (1/1) dans la candidose œsophagienne.

Dans une étude en double aveugle randomisée (2:1) contrôlée *versus* comparateur, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la caspofungine (2 mg/kg/jour par perfusion intraveineuse pendant 2 heures) *versus* l'amphotéricine B désoxycholate (1 mg/kg/jour) ont été évaluées chez des nouveau-nés et des nourrissons âgés de moins de 3 mois atteints de candidose invasive (confirmée par culture). En raison d'un faible recrutement, l'étude s'est terminée précocement et seulement 51 patients ont été randomisés. Deux semaines après le traitement, la proportion de patients avec une survie sans infection fongique dans le groupe de traitement par caspofungine (71,0 %) était similaire à celle observée dans le groupe de traitement par amphotéricine B désoxycholate (68,8 %). Sur la base de cette étude, aucune recommandation posologique ne peut être faite chez les nouveau-nés et les nourrissons.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

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

Biotransformation

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

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

Élimination

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

plus que le phénomène d'excrétion ou de biotransformation, qui est le mécanisme essentiel influençant la clairance plasmatique.

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

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

Populations particulières

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

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

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

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

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

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

Race : Les données pharmacocinétiques des patients indiquent que l'on n'a observé aucune différence cliniquement significative sur la pharmacocinétique de la caspofungine chez les patients de race caucasienne et noire ou chez les sujets hispaniques et métis.

Population pédiatrique :

Chez les adolescents (12 à 17 ans) traités par 50 mg/m² par jour de caspofungine (avec un maximum de 70 mg par jour), l'ASC_{0-24h} des concentrations plasmatiques de caspofungine a été généralement comparable à celle des adultes traités par 50 mg par jour de caspofungine. Tous les adolescents ont reçu des doses supérieures à 50 mg par jour, et 6 des 8 adolescents ont, en fait, reçu la dose maximale de 70 mg/jour. Les concentrations plasmatiques de caspofungine chez ces adolescents étaient plus faibles que celles des adultes traités par 70 mg par jour, dose la plus souvent administrée aux adolescents.

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

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

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

Chez les nouveau-nés et les nourrissons (moins de 3 mois) traités par 25 mg/m² par jour de caspofungine (correspondant à une posologie quotidienne moyenne de 2,1 mg/kg), les concentrations plasmatiques de caspofungine au pic (C_{1h}) et au creux de l'effet (C_{24h}), après des doses multiples, ont été comparables à celles des adultes traités par 50 mg/jour de caspofungine. Chez le nouveau-né et le nourrisson, à J1, la C_{1h} a été comparable et la C_{24h} a été légèrement supérieure (36 %) à celles des adultes. Cependant, une variabilité a été observée à la fois pour la C_{1h} (moyenne géométrique à J4 : 11,73 µg/ml, intervalle : 2,63 à 22,05 µg/ml) et la C_{24h} (moyenne géométrique à J4 : 3,55 µg/ml, intervalle : 0,13 à 7,17 µg/ml). Les mesures de l'ASC_{0-24h} n'ont pas été effectuées dans cette étude en raison du faible échantillonnage plasmatique. Il est à noter que l'efficacité et la sécurité de la caspofungine n'ont pas été étudiées de façon suffisante dans les essais cliniques prospectifs réalisés chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Mannitol
Acide succinique
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Solution concentrée reconstituée : doit être utilisée immédiatement. Les données de stabilité ont montré que le concentré pour solution pour perfusion peut être conservé jusqu'à 24 heures lorsque le flacon est conservé à une température ne dépassant pas 25°C et que la solution a été reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables.

Solution diluée pour perfusion : doit être utilisée immédiatement. Les données de stabilité ont montré que le produit peut être utilisé dans les 24 heures lorsqu'il est conservé à une température ne dépassant pas 25°C ou dans les 48 heures lorsque la poche (le flacon) de perfusion intraveineuse est conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) et diluée au moyen d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %), ou 2,25 mg/ml (0,225 %) pour perfusion, ou d'une solution de Ringer-lactate.

D'un point de vue de microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devront normalement pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8°C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacons non ouverts : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Caspofungine Accord 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre transparent de type I de 10 ml avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle et capsule aluminium rouge et bouton amovible en plastique transparent.

Caspofungine Accord 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre transparent de type I de 10 ml avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et capsule aluminium orange avec bouton amovible en plastique transparent.

Disponible en boîtes de 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution de Caspofungine Accord

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

INSTRUCTIONS POUR UTILISATION CHEZ L'ADULTE (Caspofungine Accord 50 mg)

Etape 1 Reconstitution des flacons standards

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

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

Etape 2 Ajout de Caspofungine Accord reconstitué à la solution pour perfusion

Les solvants pour obtenir la solution finale pour perfusion sont : une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml, ou une solution de Ringier-lactate. La solution pour perfusion est préparée en ajoutant de façon aseptique la quantité appropriée de solution reconstituée (comme indiqué dans le tableau ci-dessous) dans une poche ou un flacon de 250 ml pour perfusion. Le volume de la perfusion peut être réduit à 100 ml, en cas de nécessité médicale, pour les doses quotidiennes de 50 mg ou de 35 mg. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou a précipité.

PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSION CHEZ L'ADULTE

DOSE*	Volume de Caspofungine Accord reconstitué à transférer dans la poche ou le flacon pour perfusion intraveineuse	Préparation standard (Caspofungine Accord reconstitué ajouté à un volume de 250 ml) concentration finale	Perfusion de volume réduit (Caspofungine Accord reconstitué ajouté à un volume de 100 ml) concentration finale
50 mg	10 ml	0,20 mg/ml	-
50 mg dans un volume réduit	10 ml	-	0,47 mg/ml
35 mg en cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir d'un flacon à 50 mg)	7 ml	0,14 mg/ml	-

DOSE*	Volume de Caspofungine Accord reconstitué à transférer dans la poche ou le flacon pour perfusion intraveineuse	Préparation standard (Caspofungine Accord reconstitué ajouté à un volume de 250 ml) concentration finale	Perfusion de volume réduit (Caspofungine Accord reconstitué ajouté à un volume de 100 ml) concentration finale
35 mg en cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir d'un flacon à 50 mg) dans un volume réduit	7 ml	-	0,34 mg/ml

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

INSTRUCTIONS POUR UTILISATION CHEZ L'ADULTE (Caspofungine Accord 70 mg)

Étape 1 Reconstitution des flacons standards

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

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

Étape 2 Ajout de Caspofungine Accord reconstitué à la solution pour perfusion

Les solvants pour obtenir la solution finale pour perfusion sont : une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml, ou une solution de Ringer-lactate. La solution pour perfusion est préparée en ajoutant de façon aseptique la quantité appropriée de solution reconstituée (comme indiqué dans le tableau ci-dessous) dans une poche ou un flacon de 250 ml pour perfusion. Le volume de la perfusion peut être réduit à 100 ml, en cas de nécessité médicale, pour les doses quotidiennes de 50 mg ou de 35 mg. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou a précipité.

PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSION CHEZ L'ADULTE

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

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

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

INSTRUCTIONS POUR UTILISATION EN PÉDIATRIE (Caspofungine Accord 50 mg)

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

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

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

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

1. Déterminer la dose de charge à utiliser chez les patients pédiatriques en utilisant la surface corporelle (SC) du patient (d'après le calcul ci-dessus) et l'équation suivante :
Dose de charge = SC (m²) X 70 mg/m²
La dose de charge maximale à J1 ne devra pas dépasser 70 mg quelle que soit la dose calculée pour le patient.
2. Laisser revenir le flacon de Caspofungine Accord réfrigéré à température ambiante.
3. Ajouter de façon aseptique 10,5 ml d'eau pour préparation injectable^a. Cette solution reconstituée peut être conservée au maximum 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C^b. La concentration finale obtenue de caspofungine dans le flacon sera de 5,2 mg/ml.
4. Retirer du flacon un volume de médicament équivalent à la dose de charge calculée (étape 1). Transférer de façon aseptique ce volume (ml)^c de solution reconstituée Caspofungine Accord dans une poche pour perfusion (ou un flacon) contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour perfusion ou de solution de Ringer-lactate pour perfusion. Le volume (ml)^c de solution reconstituée de Caspofungine Accord peut, de façon alternative, être ajouté à un volume réduit de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour perfusion ou de solution de Ringer-lactate pour perfusion, sans dépasser la concentration finale de 0,5 mg/ml. Cette solution pour perfusion doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à une température ne dépassant pas 25°C ou dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

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

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

Remarques particulières pour la préparation

- a. La poudre compacte blanche à blanchâtre se dissout complètement. Mélanger doucement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.
- b. Examiner visuellement la solution reconstituée afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale durant la reconstitution et avant la perfusion. Cette solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou a précipité.
- c. La formulation de Caspofungine Accord est prévue pour apporter la dose complète indiquée (50 mg) lorsque 10 ml sont prélevés dans le flacon.

INSTRUCTIONS POUR UTILISATION EN PÉDIATRIE (Caspofungine Accord 70 mg)

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

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

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

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

1. Déterminer la dose de charge à utiliser chez les patients pédiatriques en utilisant la surface corporelle (SC) du patient (d'après le calcul ci-dessus) et l'équation suivante :
Dose de charge = SC (m²) X 70 mg/m²
La dose de charge maximale à J1 ne devra pas dépasser 70 mg quelle que soit la dose calculée pour le patient.
2. Laisser revenir le flacon de Caspofungine Accord réfrigéré à température ambiante.
3. Ajouter de façon aseptique 10,5 ml d'eau pour préparation injectable^a. Cette solution reconstituée peut être conservée au maximum 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C^b. La concentration finale obtenue dans le flacon sera de 7,2 mg/ml.
4. Retirer du flacon un volume de médicament équivalent à la dose de charge calculée (étape 1). Transférer de façon aseptique ce volume (ml)^c de solution reconstituée de Caspofungine Accord dans une poche pour perfusion (ou un flacon) contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour perfusion ou de solution de Ringer-lactate pour perfusion. Le volume (ml)^c de solution reconstituée de Caspofungine Accord peut, de façon alternative, être ajouté à un volume réduit de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour perfusion ou de solution de Ringer-lactate pour perfusion, sans dépasser la concentration finale de 0,5 mg/ml. Cette solution pour perfusion doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à une température ne dépassant pas 25°C ou dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

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

1. Déterminer la dose quotidienne d'entretien à utiliser chez les patients pédiatriques en utilisant la surface corporelle (SC) du patient (d'après le calcul ci-dessus) et l'équation suivante :
Dose quotidienne d'entretien = SC (m²) X 50 mg/m²
La dose d'entretien quotidienne ne devra pas dépasser 70 mg quelle que soit la dose calculée pour le patient.
2. Laisser revenir le flacon de Caspofungine Accord réfrigéré à température ambiante.
3. Ajouter de façon aseptique 10,5 ml d'eau pour préparation injectable^a. Cette solution reconstituée peut être conservée au maximum 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C^b. La concentration finale obtenue de caspofungine dans le flacon sera de 7,2 mg/ml.
4. Retirer du flacon un volume de médicament équivalent à la dose quotidienne d'entretien calculée (étape 1). Transférer de façon aseptique ce volume (ml)^c de solution reconstituée de Caspofungine Accord dans une poche pour perfusion (ou un flacon) contenant 250 ml de

solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour perfusion ou de solution de Ringer-lactate pour perfusion. Le volume (ml)^e de solution reconstituée de Caspofungine Accord peut, de façon alternative, être ajouté à un volume réduit de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour perfusion ou de solution de Ringer-lactate pour perfusion, sans dépasser la concentration finale de 0,5 mg/ml. Cette solution pour perfusion doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à une température ne dépassant pas 25°C ou dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

Remarques particulières pour la préparation

- a. La poudre compacte blanche à blanchâtre se dissout complètement. Mélanger doucement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.
- b. Examiner visuellement la solution reconstituée afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale durant la reconstitution et avant la perfusion. Cette solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou a précipité.
- c. La formulation de Caspofungine Accord est prévue pour apporter la dose complète indiquée (70 mg) lorsque 10 ml sont prélevés dans le flacon.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

50 mg: EU/1/15/1081/001
70 mg: EU/1/15/1081/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 février 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTION(S) DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATION(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Royaume Uni

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11, København S,
2300, Danemark

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice imprimée du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Caspofungine Accord 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
caspofungine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque flacon contient : 50 mg de caspofungine (sous forme d'acétate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, mannitol, acide succinique et hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(E) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1081/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETAGE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Caspofungine Accord 50 mg poudre pour solution à diluer
caspofungine
Voie IV

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Caspofungine Accord 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
caspofungine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : saccharose, mannitol, acide succinique et hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(E) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1081/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETAGE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Caspofungine Accord 70 mg poudre pour solution à diluer
caspofungine
Voie IV

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information de l'utilisateur

Caspofungine Accord 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Caspofungine Accord 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion caspofungine

Veillez lire attentivement cette notice avant que vous ou votre enfant ne preniez ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Caspofungine Accord et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Caspofungine Accord vous soit administré ?
3. Comment utiliser Caspofungine Accord ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Caspofungine Accord ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Caspofungine Accord et dans quel cas est-il utilisé ?

Qu'est-ce que Caspofungine Accord ?

Caspofungine Accord contient la substance active appelée caspofungine. Celle-ci appartient à un groupe de médicaments appelés antifongiques.

Dans quel cas Caspofungine Accord est-il utilisé ?

Caspofungine Accord est utilisé pour traiter les infections suivantes chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte :

- infection fongique grave de vos tissus ou vos organes (appelée « candidose invasive »). Cette infection est due à des champignons (levures) du nom de *Candida*. Les personnes susceptibles d'avoir ce type d'infection sont celles venant de subir une intervention chirurgicale ou celles qui présentent un déficit immunitaire. Une fièvre et des frissons ne répondant pas à un traitement antibiotique sont les symptômes les plus fréquents de ce type d'infection.
- infection fongique située dans le nez, les sinus ou les poumons (appelée « aspergillose invasive ») lorsque d'autres traitements antifongiques n'ont pas été suffisamment efficaces ou qu'ils ont causé des effets indésirables. Cette infection est due à des champignons du nom d'*Aspergillus*.
Les personnes susceptibles d'avoir ce type d'infection sont celles recevant une chimiothérapie, une greffe d'organes ou ayant un déficit immunitaire.
- infection fongique suspectée si, malgré un traitement antibiotique, vous avez une fièvre persistante et que le nombre de globules blancs reste bas. Les personnes à risque de développer une infection fongique sont celles venant de subir une intervention chirurgicale ou celles qui présentent un déficit immunitaire.

Comment agit Caspofungine Accord ?

Caspofungine Accord rend les cellules fongiques fragiles et stoppe la croissance correcte du champignon. Ceci empêche l'infection de se développer et permet aux défenses naturelles de votre corps de se débarrasser complètement de l'infection.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Caspofungine Accord vous soit administré ?

N'utilisez jamais Caspofungine Accord

- si vous êtes allergique à la caspofungine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien avant que le médicament vous soit administré.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien avant que Caspofungine Accord vous soit administré :

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments,
- si vous avez déjà eu des problèmes hépatiques - vous pouvez avoir besoin d'une posologie différente de ce médicament,
- si vous prenez déjà de la ciclosporine (utilisée pour prévenir le rejet de transplantation d'organes ou pour atténuer les réponses de votre système immunitaire) - car votre médecin pourrait avoir besoin d'effectuer des examens biologiques complémentaires pendant votre traitement,
- si vous avez déjà eu un autre problème médical.

Si l'un des points ci-dessus vous concerne (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien avant que Caspofungine Accord vous soit administré.

Caspofungine Accord peut également provoquer des réactions cutanées graves telles qu'un Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et une nécrolyse épidermique toxique (NET).

Autres médicaments et Caspofungine Accord

Veillez informer votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments obtenus sans ordonnance, y compris les médicaments à base de plantes. Ceci parce que Caspofungine Accord peut affecter la façon dont agissent certains autres médicaments et que certains autres médicaments peuvent affecter la façon dont agit Caspofungine Accord.

Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- ciclosporine ou tacrolimus (utilisés pour prévenir le rejet de transplantation d'organes ou pour atténuer les réponses de votre système immunitaire) car votre médecin pourrait avoir besoin d'effectuer des examens biologiques complémentaires pendant votre traitement,
- certains médicaments anti-VIH tels que l'éfavirenz ou la névirapine,
- phénytoïne ou carbamazépine (utilisées pour le traitement des crises d'épilepsie),
- dexaméthasone (un stéroïde),
- rifampicine (un antibiotique).

Si l'un des points ci-dessus vous concerne (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien avant que Caspofungine Accord vous soit administré.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant qu'on ne vous administre ce médicament.

- Caspofungine Accord n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Il ne sera utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels justifient les risques encourus par le fœtus.
- Les femmes à qui l'on administre Caspofungine Accord ne doivent pas allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune information n'indique que Caspofungine Accord pourrait affecter votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

3. Comment utiliser Caspofungine Accord ?

Caspofungine Accord doit toujours être préparé et vous être administré par un professionnel de santé. Caspofungine Accord vous sera administré :

- une fois par jour
- par injection lente dans une veine (perfusion intraveineuse)
- pendant 1 heure environ.

Votre médecin déterminera la durée de votre traitement et la quantité de Caspofungine Accord qui vous sera administrée chaque jour. Votre médecin surveillera comment le médicament agit sur vous. Si vous pesez plus de 80 kg, vous pouvez avoir besoin d'une dose différente.

Enfants et adolescents

La dose utilisée chez les enfants et adolescents peut être différente de celle utilisée chez les adultes.

Si l'on vous a administré plus de Caspofungine Accord que l'on aurait dû

Votre médecin déterminera la dose de Caspofungine Accord et la durée quotidienne de l'administration qui vous sont nécessaires. Si vous pensez que l'on vous a administré trop de Caspofungine Accord, parlez-en immédiatement à votre médecin ou votre infirmière.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous constatez l'un des effets indésirables suivants – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :

- éruption cutanée étendue, démangeaisons, sensation de chaleur, gonflement du visage, des lèvres ou de la gorge, ou difficulté à respirer – ces symptômes peuvent être dus à une réaction histaminique provoquée par ce médicament
- difficulté à respirer avec sifflements et aggravation d'une éruption cutanée existante – ces symptômes peuvent être dus à une réaction allergique provoquée par ce médicament
- toux, graves difficultés à respirer : si vous êtes un adulte et si vous avez une aspergillose invasive, vous pourriez présenter un grave problème respiratoire qui pourrait conduire à une insuffisance respiratoire.
- éruption cutanée, peau qui pèle, inflammation des muqueuses, urticaire, grandes zones de peau qui desquament.
-

Comme pour tout médicament soumis à prescription, certains effets indésirables peuvent être graves. Interrogez votre médecin pour obtenir davantage d'informations.

Autres effets indésirables rapportés chez l'adulte :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Diminution de l'hémoglobine (diminution de la substance du sang transportant l'oxygène), diminution du nombre de globules blancs
- Diminution de l'albumine (un type de protéine) dans le sang, taux de potassium diminué ou faible taux de potassium dans le sang
- Maux de tête
- Inflammation de la veine
- Souffle court
- Diarrhée, nausées ou vomissements
- Modifications de certains examens biologiques sanguins (incluant une élévation des valeurs de certains tests hépatiques)
- Démangeaisons, éruption cutanée étendue, rougeur de la peau ou sueurs excessives
- Douleurs articulaires
- Frissons, fièvre
- Démangeaisons au point d'injection.

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Modifications de certains examens biologiques sanguins (incluant les troubles de la coagulation, le taux de plaquettes, de globules rouges et de globules blancs)
- Perte de l'appétit, augmentation de la quantité de liquide dans le corps, déséquilibre du taux de sel dans le corps, taux élevé de sucre dans le sang, taux bas de calcium dans le sang, augmentation du taux de calcium dans le sang, taux bas de magnésium dans le sang, élévation du taux d'acide urique dans le sang
- Désorientation, nervosité, impossibilité de dormir
- Sensations vertigineuses, diminution de la sensation ou de la sensibilité (particulièrement au niveau de la peau), tremblements, somnolence, altération du goût, picotements ou engourdissement
- Vision trouble, augmentation des larmes, paupière gonflée, jaunissement du blanc des yeux
- Sensation de battements rapides ou irréguliers du cœur, battements rapides du cœur, battements irréguliers du cœur, trouble du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque
- Rougeur soudaine du visage, bouffées de chaleur, tension artérielle élevée, tension artérielle diminuée, rougeur le long d'une veine très sensible au toucher
- Constriction des fibres musculaires autour des voies aériennes entraînant un sifflement ou une toux, respiration rapide, sensation de souffle court qui vous réveille, manque d'oxygène dans le sang, bruits respiratoires anormaux, râles dans les poumons, sifflements, congestion nasale, toux, mal à la gorge
- Douleur au ventre, douleur dans le haut du ventre, ballonnement, constipation, difficulté à avaler, bouche sèche, indigestion, flatulence, gêne à l'estomac, gonflement dû à une accumulation de liquide autour du ventre
- Diminution de la sécrétion de la bile, augmentation du volume du foie, jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux, lésions du foie, troubles du foie
- Anomalie des tissus cutanés, démangeaison généralisée, urticaire, éruption cutanée d'apparence variable, anomalie de la peau, taches rouges, qui démangent souvent, sur les membres et parfois sur le visage et le reste du corps
- Douleur dorsale, douleur aux bras et aux jambes, douleur osseuse, douleur musculaire, faiblesse musculaire
- Perte de la fonction rénale, parfois soudaine
- Douleur au niveau du cathéter, symptômes au point d'injection (rougeur, induration, douleur, gonflement, irritation, éruption cutanée étendue, urticaire, fuite de liquide du cathéter dans les tissus), inflammation de la veine au point d'injection
- Elévation de la tension artérielle et anomalies de certains examens biologiques sanguins (incluant certains tests rénaux et de coagulation), élévation des taux des médicaments que vous prenez pour atténuer les réponses de votre système immunitaire

- Gêne thoracique, douleur thoracique, sensation de variations de la température du corps, sensation de malaise général, douleur généralisée, gonflement du visage, gonflement des chevilles, des mains et des pieds, gonflement, sensibilité, sensation de fatigue.

Effets indésirables chez les enfants et adolescents

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- Fièvre

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Maux de tête
- Battements rapides du cœur
- Rougeur soudaine du visage, tension artérielle basse
- Modifications de certains examens biologiques sanguins (élévation des valeurs de certains tests hépatiques)
- Démangeaisons, éruption cutanée étendue
- Douleur au niveau du cathéter
- Frissons
- Modifications de certains examens biologiques sanguins.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Caspofungine Accord

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui et le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Une fois Caspofungine Accord préparé, il doit être utilisé immédiatement. Ceci parce qu'il ne contient pas de composant pour stopper la croissance des bactéries. Seul un professionnel de santé qualifié ayant lu les instructions complètes doit préparer le médicament (voir ci-dessous « Instructions pour reconstituer et diluer Caspofungine Accord »).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Caspofungine Accord

- La substance active est la caspofungine. Chaque flacon de Caspofungine Accord contient 50 mg ou 70 mg de caspofungine (sous forme d'acétate).
- Les autres composants sont : saccharose, mannitol, acide succinique et hydroxyde de sodium (veuillez consulter la rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant que Caspofungine Accord vous soit administré »).

Qu'est-ce que Caspofungine Accord et contenu de l'emballage extérieur

Caspofungine Accord poudre pour solution à diluer pour perfusion est une poudre de couleur blanche à blanchâtre.

Chaque boîte contient 1 flacon de poudre.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Espagne

Fabricant

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF
Royaume Uni

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11, København S,
2300, Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est en {MM/AAAA}

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

Ce médicament n'est plus autorisé

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions pour reconstituer et diluer Caspofungine Accord :

Reconstitution de Caspofungine Accord

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

INSTRUCTIONS POUR UTILISATION CHEZ L'ADULTE (Caspofungine Accord 50 mg)

Etape 1 Reconstitution des flacons standards

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

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

Etape 2 Ajout de Caspofungine Accord reconstitué à la solution pour perfusion

Les solvants pour obtenir la solution finale pour perfusion sont : une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml ou une solution de Ringer-lactate. La solution pour perfusion est préparée en ajoutant de façon aseptique la quantité appropriée de solution reconstituée (comme indiqué dans le tableau ci-dessous) dans une poche ou un flacon de 250 ml pour perfusion. Le volume de la perfusion peut être réduit à 100 ml, en cas de nécessité médicale, pour les doses quotidiennes de 50 ou de 35 mg. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou a précipité.

PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSION CHEZ L'ADULTE

DOSE*	Volume de Caspo perfusion intraveineuse
50 mg	
50 mg dans un volume réduit	
35 mg en cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir d'un flacon à 50 mg)	
35 mg en cas d'insuffisance hépatique modérée (à partir d'un flacon à 50 mg) dans un volume réduit	

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

INSTRUCTIONS POUR UTILISATION CHEZ L'ADULTE (Caspofungine 70 mg)

Etape 1 Reconstitution des flacons standards

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

La poudre compacte lyophilisée blanche à blanchâtre va se dissoudre complètement. Mélanger doucement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Les solutions reconstituées seront examinées

visuellement afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale. Cette solution reconstituée peut être conservée jusqu'à 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Etape 2 Ajout de Caspofungine Accord reconstitué à la solution pour perfusion

Les solvants pour obtenir la solution finale pour perfusion sont : une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml ou une solution de Ringer-lactate. La solution pour perfusion est préparée en ajoutant de façon aseptique la quantité appropriée de solution reconstituée (comme indiqué dans le tableau ci-dessous) dans une poche ou un flacon de 250 ml pour perfusion. Le volume de la perfusion peut être réduit à 100 ml, en cas de nécessité médicale, pour les doses quotidiennes de 50 ou de 35 mg. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou a précipité.

PRÉPARATION DE LA SOLUTION POUR PERFUSION CHEZ L'ADULTE

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

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

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

INSTRUCTIONS POUR UTILISATION EN PÉDIATRIE (Caspofungine Accord 50 mg)

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

Avant préparation de la perfusion, calculer la surface corporelle (SC) du patient en utilisant la formule suivante (Formule de Mosteller²) :

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

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

- Déterminer la dose de charge à utiliser chez les patients pédiatriques en utilisant la surface corporelle (SC) du patient (d'après le calcul ci-dessus) et l'équation suivante :
Dose de charge = SC (m²) X 70 mg/m²
La dose de charge maximale à J1 ne devra pas dépasser 70 mg quelle que soit la dose calculée pour le patient.
- Laisser revenir le flacon de Caspofungine Accord réfrigéré à température ambiante.
- Ajouter de façon aseptique 10,5 ml d'eau pour préparation injectable^a. Cette solution reconstituée peut être conservée au maximum 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C^b. La concentration finale obtenue de caspofungine dans le flacon sera de 5,2 mg/ml.

² Mosteller RD : Calcul simplifié de la surface corporelle. *N Engl J Med* 1987 Oct 22 ; 317 (17) : 1098 (Lettre)

- Retirer du flacon un volume de médicament équivalent à la dose de charge calculée (étape 1). Transférer de façon aseptique ce volume (ml)^c de solution reconstituée de Caspofungine Accord dans une poche pour perfusion (ou un flacon) contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour perfusion ou de solution de Ringer-lactate pour perfusion. Le volume (ml)^c de solution reconstituée de Caspofungine Accord peut, de façon alternative, être ajouté à un volume réduit de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour perfusion ou de solution de Ringer-lactate pour perfusion, sans dépasser la concentration finale de 0,5 mg/ml. Cette solution pour perfusion doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à une température ne dépassant pas 25°C ou dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

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

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

Remarques particulières pour la préparation

- La poudre compacte blanche à blanchâtre se dissout complètement. Mélanger doucement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.
- Examiner visuellement la solution reconstituée afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale durant la reconstitution et avant la perfusion. Cette solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou a précipité.
- La formulation de Caspofungine Accord est prévue pour apporter la dose complète indiquée (50 mg) lorsque 10 ml sont prélevés dans le flacon.

INSTRUCTIONS POUR UTILISATION EN PÉDIATRIE (Caspofungine Accord 70 mg)

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

Avant préparation de la perfusion, calculer la surface corporelle (SC) du patient en utilisant la formule suivante (Formule de Mosteller³) :

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

³ Mosteller RD : Calcul simplifié de la surface corporelle. *N Engl J Med* 1987 Oct 22 ; 317 (17) : 1098 (Lettre)

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

1. Déterminer la dose de charge à utiliser chez les patients pédiatriques en utilisant la surface corporelle (SC) du patient (d'après le calcul ci-dessus) et l'équation suivante :
Dose de charge = SC (m²) X 70 mg/m²
La dose de charge maximale à J1 ne devra pas dépasser 70 mg quelle que soit la dose calculée pour le patient.
2. Laisser revenir le flacon de Caspofungine Accord réfrigéré à température ambiante.
3. Ajouter de façon aseptique 10,5 ml d'eau pour préparation injectable^a. Cette solution reconstituée peut être conservée au maximum 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C^b. La concentration finale obtenue de caspofungine dans le flacon sera de 7,2 mg/ml.
4. Retirer du flacon un volume de médicament équivalent à la dose de charge calculée (étape 1). Transférer de façon aseptique ce volume (ml)^c de solution reconstituée de Caspofungine Accord dans une poche pour perfusion (ou un flacon) contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour perfusion ou de solution de Ringer-lactate pour perfusion. Le volume (ml)^c de solution reconstituée de Caspofungine Accord peut, de façon alternative, être ajouté à un volume réduit de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % pour perfusion ou de solution de Ringer-lactate pour perfusion, sans dépasser la concentration finale de 0,5 mg/ml. Cette solution pour perfusion doit être utilisée dans les 24 heures si elle est conservée à une température ne dépassant pas 25°C ou dans les 48 heures si elle est conservée au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

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

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

Remarques particulières pour la préparation

- a. La poudre compacte blanche à blanchâtre se dissout complètement. Mélanger doucement jusqu'à l'obtention d'une solution limpide.
- b. Examiner visuellement la solution reconstituée afin de rechercher la présence de particules ou une coloration anormale durant la reconstitution et avant la perfusion. Cette solution ne doit pas être utilisée si elle est trouble ou a précipité.
- c. La formulation de Caspofungine Accord est prévue pour apporter la dose complète indiquée (70 mg) lorsque 10 ml sont prélevés dans le flacon.