

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrERAXIS^{MD}

Anidulafungine pour injection

100 mg d'anidulafungine/fiole

Antifongique

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de révision :
30 avril 2012

N° de contrôle : 153866

M.D. de Vicuron Holdings LLC
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc., 2012

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	3
EFFETS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
STABILITÉ ET CONSERVATION	17
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES.....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
MICROBIOLOGIE	25
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	30

PrERAXIS^{MD}

anidulafungine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique*
Perfusion intraveineuse	La fiole d'ingrédient actif contient 100 mg d'anidulafungine à reconstituer avec de l'eau pour injection. La solution reconstituée contient 3,33 mg/mL d'anidulafungine tandis que la solution pour perfusion de 130 mL contient 0,77 mg/mL d'anidulafungine.	Fructose

* Voir la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ERAXIS (anidulafungine) est indiqué pour :

- le traitement des candidoses invasives et de la candidémie chez les adultes non neutropéniques.

ERAXIS n'a pas fait l'objet d'études dans le traitement de l'endocardite, de l'ostéomyélite et de la méningite à *Candida*, ni dans celui des infections à *C. krusei*. Le nombre de patients neutropéniques dans les études cliniques n'était pas suffisant pour établir l'efficacité du médicament chez cette population (voir la rubrique **ESSAIS CLINIQUES**).

CONTRE-INDICATIONS

ERAXIS est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'anidulafungine, à l'un ou l'autre des ingrédients entrant dans la composition du produit ou encore à d'autres échinocandines. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les personnes présentant une intolérance au fructose, problème héréditaire rare, ne doivent pas

prendre ce médicament.

Débit de perfusion

Des réactions indésirables liées à la perfusion, y compris des cas d'éruptions cutanées, d'urticaire, de bouffées vasomotrices, de prurit, de dyspnée, de bronchospasme et d'hypotension, ont été signalées par suite de l'emploi de l'anidulafungine. Les effets indésirables liés à la perfusion sont rares lorsque le débit de perfusion de l'anidulafungine demeure inférieur à 1,1 mg/min (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES, **Aperçu des effets indésirables du médicament***).

Carcinogène et mutagène

Aucune étude de longue durée chez l'animal n'a permis d'évaluer le potentiel carcinogène de l'anidulafungine. Les données relatives à l'animal sont présentées sous les rubriques **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** et **TOXICOLOGIE**.

Fonction hépatique

Des anomalies des épreuves de laboratoire de l'exploration fonctionnelle hépatique ont été constatées chez des sujets sains et des patients traités par l'anidulafungine. Des anomalies hépatiques d'importance clinique ont été observées chez certains patients atteints de maladies sous-jacentes graves qui prenaient de l'anidulafungine et plusieurs autres médicaments en concomitance. Des cas isolés de dysfonction hépatique marquée, d'hépatite ou d'insuffisance hépatique ont été signalés. Aucun lien de causalité avec l'anidulafungine n'a cependant été établi. Il faut suivre de près les patients dont les résultats des évaluations de la fonction hépatique deviennent anormaux pendant un traitement par l'anidulafungine afin de déceler toute détérioration de la fonction hépatique et d'évaluer les risques associés à la poursuite du traitement par l'anidulafungine par rapport à ses bienfaits.

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques, y compris le choc, ont été signalées avec l'anidulafungine. Si ces réactions se produisent, il faut cesser d'administrer l'anidulafungine et donner les soins appropriés.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les études menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucune toxicité sélective pour la reproduction (*voir la rubrique TOXICOLOGIE*). Aucune étude comparative adéquate n'a cependant été menée auprès de femmes enceintes. Par conséquent, on ne doit prescrire ERAXIS (anidulafungine) durant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : Des études ont révélé que l'anidulafungine est excrétée dans le lait maternel chez l'animal (*voir la rubrique TOXICOLOGIE*), mais on ne sait pas si elle l'est chez l'humain. Il faut donc choisir entre l'allaitement et le traitement par l'anidulafungine, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et des effets bénéfiques du traitement par l'anidulafungine pour la mère.

Enfants : L'expérience chez les enfants est limitée. Jusqu'à ce que de plus amples données soient

disponibles, l'emploi de l'anidulafungine n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques (*voir les rubriques POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au cours des essais cliniques, 929 patients ont reçu de l'anidulafungine par voie intraveineuse (soit 672 dans le cadre d'essais de phase II ou III et 257 dans le cadre d'essais de phase I). Des 669 patients traités dans les essais de phase II ou III pour lesquels on possède des données sur l'innocuité du médicament, 505 ont reçu de l'anidulafungine pendant au moins 14 jours.

Trois études (dont une seulement comportait un agent de comparaison [fluconazole]) ont permis d'évaluer l'efficacité de l'anidulafungine (à 100 mg) chez des patients atteints de candidémie et d'autres infections des tissus profonds à *Candida* (base de données sur la candidose invasive et la candidémie [CI/C]). Au total, 204 patients ont reçu de l'anidulafungine, dont 119 pendant au moins 14 jours. Les effets indésirables ont été généralement légers ou modérés et ont rarement entraîné l'abandon du traitement.

Des réactions indésirables liées à la perfusion, y compris des cas d'éruptions cutanées, d'urticaire, de bouffées vasomotrices, de prurit, de dyspnée, de bronchospasme et d'hypotension, ont été signalées par suite de l'emploi de l'anidulafungine. On peut réduire au minimum ces réactions en maintenant un débit de perfusion inférieur à 1,1 mg/minute.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Le tableau suivant dresse la liste des effets indésirables liés au médicament (termes du MedDRA) tirés de la base de données CI/C et signalés chez ≥ 2 % des sujets ayant reçu ERAXIS ou du fluconazole pour le traitement de la candidémie et/ou d'autres infections à *Candida* dans le cadre de l'étude comparative.

Tableau 1. Effets indésirables liés au médicament^a signalés chez ≥ 2 % des sujets ayant reçu ERAXIS ou du fluconazole pour le traitement de la candidémie et/ou d'autres infections à <i>Candida</i>		
Terme privilégié	ERAXIS à 100 mg^b (N = 131)	Fluconazole à 400 mg^b (N = 125)
	n (%)	n (%)
Sujets ayant ressenti au moins 1 effet indésirable lié au traitement	32 (24,4)	33 (26,4)
Appareil digestif		
Diarrhée	4 (3,1)	2 (1,6)
Épreuves de laboratoire		
Taux accru d'ALAT	3 (2,3)	4 (3,2)
Taux accru d'ASAT	1 (0,8)	3 (2,4)
Taux accru de phosphatases alcalines	2 (1,5)	5 (4,0)
Taux accru d'enzymes hépatiques	2 (1,5)	9 (7,2)
Métabolisme et nutrition		
Hypokaliémie	4 (3,1)	3 (2,4)
Système vasculaire		
Thrombose veineuse profonde	1 (0,8)	3 (2,4)

^a Effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant peut-être ou probablement liés au médicament à l'étude

^b Dose d'entretien

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables liés au médicament (termes du MedDRA) énoncés ci-après sont tirés de la base de données CI/C et ont été signalés à une fréquence $\leq 1,0$ % chez des patients ayant reçu ERAXIS pour le traitement de la candidémie et/ou d'autres infections à *Candida* dans le cadre de l'étude comparative (N = 131); ils proviennent également de rapports d'essais cliniques et de post-commercialisation, mais leur fréquence est indéterminée, car elle ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Circonstances sociales : passage précoce à l'âge adulte

Épreuves de laboratoire : taux accru d'ASAT, taux accru d'amylase dans le sang, taux accru de créatinine dans le sang, taux accru de lipase

Infections : candidose, infection à *Clostridium*, candidose buccale

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, bloc de branche droite, arythmie sinusale, extrasystoles ventriculaires

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions, prurit généralisé, éruption papulaire, urticaire

Troubles digestifs : nausées, douleur épigastrique, incontinence fécale, selles molles

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperkaliémie, hypercalcémie, hypernatrémie

Troubles du système nerveux : céphalées, convulsions

Troubles hépatobiliaires : cholestase

Troubles oculaires : vue brouillée, douleur oculaire, troubles visuels

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, hypertension

Anomalies hématologiques

Le tableau suivant indique les changements hématologiques potentiellement d'importance clinique survenus chez $\geq 2,0$ % des sujets ayant reçu ERAXIS ou du fluconazole pour le traitement de la candidémie et/ou d'autres infections à *Candida* dans le cadre de l'étude comparative.

Paramètre (facteur de multiplication)	ERAXIS à 100 mg ^a (N = 131) n (%)			Fluconazole à 400 mg ^a (N = 125) n (%)		
	En cours de traitement	FTIV	VS 6s	En cours de traitement	FTIV	VS 6s
Granulocytes neutrophiles à noyau en bâtonnet	n = 55	n = 56	n = 39	n = 49	n = 56	n = 28
Augmentation (2,0)	2 (3,6)	2 (3,6)	0	2 (4,1)	3 (5,4)	2 (7,1)
Diminution (0,75)	3 (5,5)	2 (3,6)	3 (7,7)	4 (8,2)	1 (1,8)	1 (3,6)
Basophiles	n = 90	n = 100	n = 63	n = 79	n = 97	n = 48
Augmentation (2,0)	0	0	0	0	0	1 (2,1)
Diminution (0,75)	3 (3,3)	1 (1,0)	0	0	0	0
Éosinophiles	n = 94	n = 103	n = 66	n = 80	n = 98	n = 49
Augmentation (4,0)	3 (3,2)	3 (2,9)	5 (7,6)	7 (8,8)	4 (4,1)	3 (6,1)
Hématocrite	n = 105	n = 119	n = 74	n = 84	n = 107	n = 58
Augmentation (1,4)	6 (5,7)	2 (1,7)	5 (6,8)	2 (2,4)	4 (3,7)	1 (1,7)
Diminution (0,25)	7 (6,7)	3 (2,5)	5 (6,8)	5 (6,0)	2 (1,9)	2 (3,4)
Hémoglobine	n = 105	n = 119	n = 74	n = 85	n = 107	n = 58
Augmentation (1,4)	4 (3,8)	3 (2,5)	5 (6,8)	3 (3,5)	4 (3,7)	3 (5,2)
Diminution (0,25)	8 (7,6)	3 (2,5)	5 (6,8)	4 (4,7)	2 (1,9)	2 (3,4)
Lymphocytes	n = 99	n = 105	n = 69	n = 82	n = 99	n = 50
Augmentation (2,0)	27 (27,3)	22 (21,0)	17 (24,6)	19 (23,2)	20 (20,2)	7 (14,0)
Diminution (0,75)	4 (4,0)	3 (2,9)	0	2 (2,4)	6 (6,1)	0
Monocytes	n = 98	n = 105	n = 67	n = 82	n = 99	n = 50
Augmentation (2,0)	6 (6,1)	2 (1,9)	3 (4,5)	8 (9,8)	10 (10,1)	1 (2,0)
Diminution (0,75)	4 (4,1)	1 (1,0)	1 (1,5)	1 (1,2)	3 (3,0)	1 (2,0)
Neutrophiles	n = 99	n = 105	n = 68	n = 82	n = 99	n = 50
Augmentation (2,0)	3 (3,0)	1 (1,0)	1 (1,5)	0	2 (2,0)	0
Diminution (0,75)	2 (2,0)	0	0	0	0	0
Numération plaquettaire	n = 105	n = 119	n = 74	n = 84	n = 107	n = 57
Augmentation (2,0)	12 (11,4)	11 (9,2)	9 (12,2)	6 (7,1)	11 (10,3)	1 (1,8)
Diminution (0,4)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (5,4)	10 (11,9)	5 (4,7)	3 (5,3)

Tableau 2. Changements hématologiques potentiellement d'importance clinique survenus chez $\geq 2,0$ % des sujets ayant reçu ERAXIS ou du fluconazole pour le traitement de la candidémie et/ou d'autres infections à *Candida*

Paramètre (facteur de multiplication)	ERAXIS à 100 mg ^a (N = 131) n (%)			Fluconazole à 400 mg ^a (N = 125) n (%)		
	En cours de traitement	FTIV	VS 6s	En cours de traitement	FTIV	VS 6s
Numération leucocytaire	n = 105	n = 119	n = 74	n = 85	n = 107	n = 58
Augmentation (2,0)	13 (12,4)	9 (7,6)	2 (2,7)	5 (5,9)	9 (8,4)	4 (6,9)

FTIV = fin du traitement intraveineux; VS 6s = visite de suivi après 6 semaines

^a Dose d'entretien

Remarque : Ne sont pas inclus les paramètres ayant subi des changements potentiellement importants sur le plan clinique, mais dont les valeurs sont demeurées à l'intérieur des limites normales.

Anomalies dans les résultats biologiques

Le tableau suivant indique les changements biologiques potentiellement d'importance clinique survenus chez $\geq 2,0$ % des sujets ayant reçu ERAXIS ou du fluconazole pour le traitement de la candidémie et/ou d'autres infections à *Candida* dans le cadre de l'étude comparative.

Tableau 3. Changements biologiques potentiellement d'importance clinique survenus chez $\geq 2,0$ % des sujets ayant reçu ERAXIS ou du fluconazole pour le traitement de la candidémie et/ou d'autres infections à *Candida*

Paramètre (facteur de multiplication)	ERAXIS à 100 mg ^a (N = 131) n (%)			Fluconazole à 400 mg ^a (N = 125) n (%)		
	En cours de traitement	FTIV	VS 6s	En cours de traitement	FTIV	VS 6s
Phosphatases alcalines	n = 88	n = 86	n = 61	n = 80	n = 85	n = 48
Augmentation (2,0)	14 (15,9)	14 (16,3)	5 (8,2)	12 (15,0)	14 (16,5)	10 (20,8)
ALAT	n = 91	n = 86	n = 60	n = 79	n = 84	n = 49
Augmentation (3,0)	5 (5,5)	5 (5,8)	2 (3,3)	2 (2,5)	6 (7,1)	3 (6,1)
ASAT	n = 88	n = 86	n = 61	n = 79	n = 86	n = 48
Augmentation (3,0)	4 (4,5)	1 (1,2)	1 (1,6)	2 (2,5)	7 (8,1)	4 (8,3)
Azote uréique du sang	n = 98	n = 108	n = 65	n = 83	n = 106	n = 55
Augmentation (3,0)	1 (1,0)	3 (2,8)	3 (4,6)	3 (3,6)	2 (1,9)	0
CO₂	n = 95	n = 108	n = 61	n = 79	n = 98	n = 51
Augmentation (1,3)	6 (6,3)	6 (5,6)	3 (4,9)	7 (8,9)	3 (3,1)	1 (2,0)
Créatinine	n = 104	n = 114	n = 71	n = 85	n = 108	n = 56
Augmentation (2,0)	3 (2,9)	4 (3,5)	3 (4,2)	2 (2,4)	2 (1,9)	1 (1,8)
Glucose	n = 96	n = 110	n = 62	n = 82	n = 101	n = 54
Augmentation (3,0)	1 (1,0)	0	2 (3,2)	1 (1,2)	2 (2,0)	2 (3,7)
Diminution (0,4)	6 (6,3)	7 (6,4)	2 (3,2)	6 (7,3)	5 (5,0)	0
Potassium	n = 104	n = 118	n = 70	n = 86	n = 108	n = 56
Augmentation (1,2)	3 (2,9)	6 (5,1)	1 (1,4)	7 (8,1)	6 (5,6)	2 (3,6)
Diminution (0,15)	14 (13,5)	8 (6,8)	3 (4,3)	12 (14,0)	7 (6,5)	3 (5,4)
Sodium	n = 103	n = 118	n = 70	n = 86	n = 109	n = 56
Augmentation (1,1)	3 (2,9)	1 (0,8)	1 (1,4)	3 (3,5)	2 (1,8)	1 (1,8)
Diminution (0,1)	2 (1,9)	2 (1,7)	0	2 (2,3)	1 (0,9)	0

Tableau 3. Changements biologiques potentiellement d'importance clinique survenus chez $\geq 2,0$ % des sujets ayant reçu ERAXIS ou du fluconazole pour le traitement de la candidémie et/ou d'autres infections à *Candida*

Paramètre (facteur de multiplication)	ERAXIS à 100 mg ^a (N = 131) n (%)			Fluconazole à 400 mg ^a (N = 125) n (%)		
	En cours de traitement	FTIV	VS 6s	En cours de traitement	FTIV	VS 6s
Bilirubine totale	n = 86	n = 84	n = 58	n = 79	n = 88	n = 47
Augmentation (3,0)	4 (4,7)	1 (1,2)	0	2 (2,5)	6 (6,8)	2 (4,3)

FTIV = fin du traitement intraveineux; VS 6s = visite de suivi après 6 semaines

^a Dose d'entretien

Remarque : Ne sont pas inclus les paramètres ayant subi des changements potentiellement importants sur le plan clinique, mais dont les valeurs sont demeurées à l'intérieur des limites normales.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

On a signalé les effets indésirables suivants dans le cadre du programme de pharmacovigilance sur ERAXIS. Comme ces effets sont signalés volontairement et qu'ils surviennent au sein de populations dont on ne connaît pas la taille, il n'est pas toujours possible de faire une estimation fiable de leur fréquence. Un lien de causalité avec ERAXIS ne peut par ailleurs être exclu. Les effets indésirables sont regroupés par organe ou appareil.

Métabolisme et nutrition (déshydratation); foie et vésicule biliaire (obstruction du canal cholédoque); organisme entier et point de perfusion (réactions au point de perfusion); système nerveux (accident vasculaire cérébral, convulsions); sang et système lymphatique (leucopénie); épreuves de laboratoire (taux accru de créatinine dans le sang, taux accru d'urée dans le sang, diminution des concentrations de tacrolimus, taux accru d'enzymes hépatiques, anomalies des épreuves de la fonction hépatique, diminution de la numération leucocytaire). Troubles du système immunitaire (choc ou réaction anaphylactique).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les études précliniques in vitro et in vivo de même que les études cliniques ont démontré que l'anidulafungine n'est ni un substrat, ni un inducteur, ni un inhibiteur d'importance clinique des isoenzymes du cytochrome P450. Les études sur les interactions médicamenteuses ont été menées exclusivement auprès d'adultes. La clairance rénale de l'anidulafungine est négligeable (< 1 %). On s'attend à très peu d'interactions avec les médicaments pris en concomitance (*voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

Les études in vitro ont montré que l'anidulafungine n'est pas métabolisée par des hépatocytes isolés chez l'humain ni par le cytochrome P450 humain. Elle n'inhibe pas de façon significative l'action des isoformes de ce dernier (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) aux concentrations pertinentes en clinique. Il est cependant à noter que les études in vitro n'excluent pas totalement la possibilité d'interactions in vivo.

Aucune interaction d'importance clinique n'a été observée avec les médicaments énumérés ci-après, lesquels sont susceptibles d'être administrés pendant un traitement par l'anidulafungine.

Interactions médicament-médicament

Des études ont été menées sur les interactions entre l'anidulafungine et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance (tableau 4 et tableau 5). L'administration conjointe de cyclosporine a fait augmenter de 22 % l'ASC de l'anidulafungine à l'état d'équilibre. Les effets indésirables observés en cours d'étude étaient comparables à ceux d'autres études ayant porté sur l'administration d'anidulafungine en monothérapie. Une étude in vitro a révélé que l'anidulafungine n'influe pas sur la biotransformation de la cyclosporine. Aucun ajustement de la dose de l'un ou l'autre des médicaments n'est recommandé lorsque l'anidulafungine est employée conjointement avec la cyclosporine, le voriconazole ou le tacrolimus.

Tableau 4. Effet d'autres médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine

Médicament administré en concomitance	Dose	Dose d'anidulafungine	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine avec/sans médicament concomitant Aucun effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	Commentaire clinique
Cyclosporine	1,25 mg/kg par voie orale, 2 f.p.j. × 4 jours	200 mg par voie i.v., 1 f.p.j. × 1 jour, puis 100 mg par voie i.v., 1 f.p.j. × 7 jours	11	1,08 [†]	1,22 ^{**}	Aucun ajustement posologique requis
Voriconazole	400 mg par voie orale, 2 f.p.j. × 1 jour, puis 200 mg par voie orale, 2 f.p.j. × 3 jours	200 mg par voie i.v., 1 f.p.j. × 1 jour, puis 100 mg par voie i.v., 1 f.p.j. × 3 jours	17	1,01 (0,97 à 1,04)	0,97 (0,95 à 1,00)	Aucun ajustement posologique requis
Tacrolimus	dose unique de 5 mg par voie orale	200 mg par voie i.v., 1 f.p.j. × 1 jour, puis 100 mg par voie i.v., 1 f.p.j. × 9 jours	35	1,03 (1,00 à 1,06)	1,07 (1,05 à 1,09)	Aucun ajustement posologique requis

[†] Les valeurs pour l'intervalle de confiance à 90 % n'ont pas été rapportées.

* Statistiquement significatif ($p < 0,05$)

Tableau 5. Effet de l'anidulafungine sur les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments

Médicament administré en concomitance	Dose	Dose d'anidulafungine	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant avec/sans anidulafungine Aucun effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	Commentaire clinique
Voriconazole	400 mg par voie orale, 2 f.p.j. × 1 jour, puis	200 mg par voie i.v., 1 f.p.j. × 1 jour, puis 100 mg par	17	0,94 (0,89 à 0,98)	0,97 (0,92 à 1,03)	Aucun ajustement posologique

Médicament administré en concomitance	Dose	Dose d'anidulafungine	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant avec/sans anidulafungine Aucun effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	Commentaire clinique
	200 mg par voie orale, 2 f.p.j. × 3 jours	voie i.v., 1 f.p.j. × 3 jours				requis
Tacrolimus	dose unique de 5 mg par voie orale	200 mg par voie i.v., 1 f.p.j. × 1 jour, puis 100 mg par voie i.v., 1 f.p.j. × 9 jours	35	0,99 (0,90 à 1,09)	1,02 (0,93 à 1,11)	Aucun ajustement posologique requis

Autres médicaments

On a étudié la pharmacocinétique de l'anidulafungine chez 27 patients recevant également de l'amphotéricine B liposomale et chez 27 patients recevant également de la rifampine (puissant inducteur du cytochrome P450). L'analyse des données porte à croire que l'administration concomitante d'amphotéricine B ou de rifampine ne modifie pas de façon significative la pharmacocinétique de l'anidulafungine, si l'on compare aux données recueillies chez les patients n'ayant reçu ni l'un ni l'autre de ces 2 agents. Aucun ajustement de la dose d'anidulafungine n'est recommandé lorsque ce médicament est administré conjointement avec de l'amphotéricine B ou de la rifampine.

L'analyse pharmacocinétique a révélé que l'administration concomitante de médicaments reconnus comme des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs des **isoenzymes du cytochrome P450** ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine.

L'analyse pharmacocinétique a aussi montré que les paramètres d'exposition à l'anidulafungine semblent comparables chez l'ensemble des sujets sains, les sujets porteurs du VIH et ceux parmi ces derniers qui sont atteints d'infections fongiques.

Interactions médicament-aliment

Sans objet, puisqu'ERAXIS (anidulafungine) est administré par voie parentérale.

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas établi s'il existe des interactions avec les produits à base d'herbes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions avec les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Avant d'employer ERAXIS, il faut d'abord le reconstituer avec de l'eau stérile pour injection afin d'obtenir une solution à 3,33 mg/mL, puis diluer la solution reconstituée conformément aux directives énoncées à la section **Reconstitution** pour obtenir une solution à 0,77 mg/mL.

Posologie recommandée et réglage posologique

Il convient de prélever des échantillons aux fins de cultures fongiques et d'autres épreuves de laboratoire pertinentes (y compris des examens histopathologiques) avant l'instauration du traitement afin d'isoler et d'identifier le ou les organismes en cause. Il est cependant possible d'amorcer le traitement avant que les résultats des cultures et des épreuves de laboratoire soient connus. Le traitement antifongique devra toutefois être ajusté à la lumière de ces résultats.

Une dose d'attaque unique de 200 mg doit être administrée le premier jour, suivie d'une dose quotidienne de 100 mg les jours subséquents. La durée du traitement sera fonction de la réponse clinique du patient. En général, le traitement antifongique doit se poursuivre au moins 14 jours après l'obtention de la dernière culture positive.

Insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave. Il n'est pas non plus nécessaire d'ajuster la dose en présence d'une quelconque insuffisance rénale, même chez les patients dialysés. L'anidulafungine peut être administrée sans égard à l'horaire des séances d'hémodialyse (*voir la rubrique* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Autres populations particulières

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction du sexe, de l'origine ethnique, de la présence du VIH ou de l'âge chez les patients adultes (*voir la rubrique* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Enfants et adolescents

L'expérience chez les enfants est limitée. Jusqu'à ce que de plus amples données soient disponibles, l'emploi de l'anidulafungine n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans, sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques (*voir les rubriques* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

Administration

On recommande que le débit de perfusion d'ERAXIS ne dépasse pas 1,1 mg/minute.

Reconstitution

L'anidulafungine doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour injection, puis diluée **UNIQUEMENT** avec du dextrose pour injection à 5 %, USP ou du chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP (soluté physiologique normal). La compatibilité de la solution reconstituée

avec des substances intraveineuses, additifs ou médicaments autres que le dextrose pour injection à 5 %, USP et le chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP (soluté physiologique normal) n'a pas été établie.

Dans des conditions d'asepsie, reconstituer la solution contenue dans chaque fiole avec 30 mL d'eau stérile pour injection, afin d'obtenir une concentration de 3,33 mg/mL d'anidulafungine. La reconstitution peut prendre jusqu'à cinq minutes.

Si la solution reconstituée n'est pas utilisée immédiatement, elle peut être conservée à une température de 15 à 30 °C jusqu'à 24 heures.

Dilution et perfusion

Dans des conditions d'asepsie, verser le contenu reconstitué de chaque fiole dans un sac (ou un flacon) pour perfusion renfermant soit du dextrose pour injection à 5 %, USP soit du chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP (soluté physiologique normal), afin d'obtenir une solution d'anidulafungine à 0,77 mg/mL. Le tableau qui suit indique les volumes requis pour chaque dose.

Dilutions requises aux fins d'administration de l'anidulafungine

Dose	Nombre de fioles nécessaires	Volume total reconstitué	Volume de perfusion^A	Volume total de perfusion^B	Débit de perfusion	Durée minimale de la perfusion
100 mg	1	30 mL	100 mL	130 mL	1,4 mL /min	90 min
200 mg	2	60 mL	200 mL	260 mL	1,4 mL /min	180 min

^A Dextrose pour injection à 5 %, USP ou chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP (soluté physiologique normal)

^B Concentration de la solution perfusée : 0,77 mg/mL

Le débit de perfusion ne doit pas dépasser 1,1 mg/min (ou 1,4 mL/min).

La solution pour perfusion peut être conservée à une température de 15 à 30 °C pendant 48 heures ou être congelée pendant au moins 72 heures. La solution pour perfusion doit être administrée dans les 24 heures qui suivent. Pour usage unique.

Il importe d'examiner tout produit parentéral avant de l'administrer, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, afin de déceler la présence de particules ou un changement de couleur. Jeter toute solution contenant des particules ou dont la couleur est altérée.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur la conservation et la stabilité de la solution après sa reconstitution et sa dilution, consulter la rubrique **STABILITÉ ET CONSERVATION**.

SURDOSAGE

Pour connaître le mode de prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Comme dans n'importe quel cas de surdosage, on doit appliquer des mesures générales visant à maintenir les fonctions vitales, au besoin.

Au cours des essais cliniques, une dose unique de 400 mg d'anidulafungine a été administrée par inadvertance à titre de dose d'attaque; aucun effet indésirable clinique n'a été signalé. Dans une étude menée auprès de 10 volontaires sains ayant reçu une dose d'attaque de 260 mg suivie d'une dose quotidienne de 130 mg, l'anidulafungine a été bien tolérée, sans effets toxiques limitant la dose. Cependant, 3 des 10 sujets ont connu une élévation passagère et asymptomatique des transaminases (≤ 3 fois la limite supérieure de la normale).

L'anidulafungine n'est pas dialysable.

Chez le rat, la dose unique maximale d'anidulafungine pouvant être administrée sans provoquer la mort de l'animal s'élevait à 50 mg/kg, soit 5 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain pour le traitement de la candidémie et d'autres infections à *Candida* (100 mg/jour) en fonction de la surface corporelle.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ERAXIS (anidulafungine) est une substance lipopeptidique semi-synthétique (échinocandine) issue d'un produit de la fermentation d'*Aspergillus nidulans*.

Pharmacodynamie

L'anidulafungine inhibe de façon sélective la β (1,3)-D-glucane synthase, une enzyme présente dans les champignons, mais pas dans les cellules des mammifères. Elle inhibe ainsi la synthèse du β (1,3)-D-glucane, composant essentiel de la paroi cellulaire des champignons. L'anidulafungine est dotée d'une activité fongicide contre les espèces du genre *Candida* et agit dans des régions de croissance cellulaire active des hyphes d'*Aspergillus fumigatus*.

L'anidulafungine agit in vitro contre divers champignons pathogènes appartenant aux genres *Aspergillus* et *Candida* (voir la rubrique **MICROBIOLOGIE**).

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine ont été définis après administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, à des populations particulières et à des patients. L'exposition générale à l'anidulafungine est proportionnelle à la dose et varie peu d'un sujet à un autre (coefficient de variation < 25 %), comme l'indique le tableau 6. L'état d'équilibre a été atteint le premier jour après l'administration d'une dose d'attaque (équivalente au double de la dose d'entretien quotidienne).

Tableau 6. Valeur moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine à l'état d'équilibre par suite de son administration i.v., 1 f.p.j., pendant 10 jours, à des adultes sains				
Paramètre pharmacocinétique ^a	Anidulafungine par voie i.v. (DA/DE, mg) ^b			
	70/35 ^{c,d} (N = 6)	150/75 (N = 9)	200/100 (N = 10)	260/130 ^{d,e} (N = 10)
C _{max} [mg/L]	3,5 (13,2)	4,9 (20,3)	8,6 (16,2)	10,9 (11,7)
C _{min} [mg/L]	1,2 (12,6)	1,9 (5,7)	3,2 (21,6)	5,2 (12,6)
ASC [mg·h/L]	42,3 (14,5)	65,5 (8,8)	111,8 (24,9)	168,9 (10,8)
Cl [L/h]	0,84 (13,5)	1,2 (8,5)	0,94 (24,0)	0,78 (11,3)
t _{1/2} [h]	43,2 (17,7)	51,2 (6,9)	52,0 (11,7)	50,3 (9,7)

^a Paramètres tirés d'études distinctes

^b DA/DE : dose d'attaque/dose d'entretien, 1 f.p.j.

^c Données recueillies le 7^e jour

^d L'innocuité et l'efficacité de ces doses n'ont pas été établies.

^e Voir la rubrique SURDOSAGE

C_{max} = concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre

C_{min} = concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre

ASC = aire sous la courbe des concentrations à l'état d'équilibre en fonction du temps

Cl = clairance

t_{1/2} = demi-vie d'élimination terminale

CV = coefficient de variation*

La clairance et la demi-vie d'élimination terminale de l'anidulafungine sont environ de 1 L/h et de 40 à 50 h, respectivement. Ces deux paramètres pharmacocinétiques sont indépendants de la dose. Les paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine sont sensiblement les mêmes chez les patients atteints d'infections fongiques que chez les sujets sains (*voir la section **Populations particulières et états pathologiques, Patients atteints d'infections fongiques***).

Distribution : L'anidulafungine se caractérise par une courte demi-vie de distribution (de 0,5 à 1 h) et un volume de distribution de 30 à 50 L, soit à peu près l'équivalent du volume total de liquide organique. L'anidulafungine se lie dans une forte proportion (> 99 %) aux protéines plasmatiques chez l'humain.

Biotransformation : L'anidulafungine n'est pas métabolisée par le foie. Comme elle n'est ni un substrat ni un inducteur ni un inhibiteur d'importance clinique des isoenzymes du cytochrome P450, il est peu probable qu'elle influe de façon cliniquement importante sur la biotransformation de médicaments métabolisés par ces isoenzymes.

À la température et au pH corporels, l'anidulafungine subit une dégradation chimique lente menant à la formation d'un peptide à cycle ouvert dépourvu d'activité antifongique. In vitro, mais dans des conditions physiologiques, la demi-vie de dégradation de l'anidulafungine est d'environ 24 h. In vivo, le produit à cycle ouvert est subséquemment transformé en produits de dégradation peptidiques et éliminé principalement dans la bile.

Excrétion : Dans une étude clinique où on a administré une dose unique d'anidulafungine (~ 88 mg) radiomarquée au C¹⁴ à des sujets sains, environ 30 % de l'élément radioactif a été récupéré dans les fèces en 9 jours (dont moins de 10 % dans le médicament inchangé) et moins de 1 %, dans l'urine. Les concentrations d'anidulafungine ont chuté en deçà du seuil de détection 6 jours après l'administration de la dose. Des quantités négligeables de l'élément radioactif ont été retrouvées dans le sang, l'urine et les fèces après 8 semaines.

Linéarité : La pharmacocinétique de l'anidulafungine est linéaire sur un large éventail de doses unquotidiennes (allant de 15 à 130 mg).

Populations particulières et états pathologiques

Patients atteints d'infections fongiques : Selon les analyses pharmacocinétiques effectuées à partir des résultats de 4 études cliniques de phase II ou III auxquelles ont participé 107 hommes et 118 femmes souffrant d'infections fongiques, l'âge, la race et la prise concomitante de médicaments reconnus comme des substrats métaboliques, des inhibiteurs ou des inducteurs des **isoenzymes du cytochrome P450** n'influent pas sur les paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine, lesquels sont sensiblement les mêmes chez les patients atteints d'infections fongiques que chez les sujets sains. Le tableau 7 présente les paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine estimés par modélisation pharmacocinétique à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose d'entretien de 50 ou de 100 mg/jour (après une dose d'attaque).

Tableau 7. Valeur moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine à l'état d'équilibre estimés par modélisation pharmacocinétique après administration intraveineuse à des patients atteints d'infections fongiques		
Paramètre pharmacocinétique ^a	Anidulafungine par voie i.v. (DA/DE, mg) ^c	
	100/50	200/100
C _{max} [mg/L]	4,2 (22,4)	7,2 (23,3)
C _{min} [mg/L]	1,6 (42,1)	3,3 (41,8)
ASC [mg·h/L]	55,2 (32,5)	110,3 (32,5)
Cl [L/h]	1,0 (33,5)	
t _{1/2, β} [h] ^b	26,5 (28,5)	

^a Tous les paramètres ont été estimés par modélisation suivant un modèle à 2 compartiments avec élimination de premier ordre; l'ASC, la C_{max} et la C_{min} (à l'état d'équilibre) ont été estimées en fonction des paramètres pharmacocinétiques individuels et d'un débit de perfusion de 1 mg/min pour l'administration des doses recommandées de 50 ou de 100 mg/jour.

^b t_{1/2, β} : première demi-vie d'élimination qui caractérise la plus grande partie de la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps

^c DA/DE : dose d'attaque/dose d'entretien

CV = coefficient de variation*

Enfants : Les paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine ont été étudiés après l'administration de doses quotidiennes chez 24 enfants (âgés de 2 à 11 ans) et adolescents (âgés de 12 à 17 ans) immunodéprimés et neutropéniques. L'état d'équilibre a été atteint le premier jour après l'administration d'une dose d'attaque (2 fois la dose d'entretien). La C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre ont augmenté proportionnellement à la dose. Dans cette population, l'exposition générale par suite de l'administration de doses d'entretien quotidiennes de 0,75 et de 1,5 mg/kg/jour était comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu 50 et 100 mg/jour, respectivement

Personnes âgées : L'analyse pharmacocinétique a révélé une clairance médiane légèrement différente entre les personnes âgées (≥ 65 ans, 1,07 L/h) et les personnes plus jeunes (< 65 ans, 1,22 L/h), mais l'intervalle des valeurs était comparable.

Sexe : Les concentrations plasmatiques de l'anidulafungine étaient comparables chez des hommes et des femmes en santé. Dans les études portant sur l'administration de doses multiples, la clairance a été un peu plus rapide (22 % environ) chez les hommes.

Race : La pharmacocinétique de l'anidulafungine est comparable chez les Blancs, les Noirs, les Asiatiques et les Hispaniques.

Séropositivité pour le VIH : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas de séropositivité pour le VIH, quel que soit le traitement antirétroviral concomitant.

Insuffisance hépatique : L'anidulafungine ne subit pas de métabolisme hépatique. Ses paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés chez des patients présentant une insuffisance hépatique (classe A, B ou C de Child-Pugh). Chez ces patients, les concentrations d'anidulafungine n'ont pas augmenté. Une légère diminution de l'ASC a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique de classe C, mais elle était dans les limites des diminutions estimées chez des sujets sains.

Insuffisance rénale : La clairance rénale de l'anidulafungine est négligeable (< 1 %). Dans une étude clinique menée chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, grave ou terminale (sous dialyse), les paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine ont été comparables à ceux observés chez des sujets ayant une fonction rénale normale. L'anidulafungine n'est pas dialysable et peut être administrée sans égard à l'horaire des séances d'hémodialyse.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Fioles de lyophilisat non reconstitué

Conserver les fioles de lyophilisat non reconstitué à **une température de 2 à 8 °C**. Des variations à des températures ne dépassant pas 25 °C sont permises pendant 96 heures tout au plus, et la poudre peut être remise au réfrigérateur.

Solution reconstituée

Reconstituer avec de l'eau pour injection. La solution reconstituée peut être conservée à une température de 15 à 30 °C jusqu'à 24 heures. La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température de 25 °C.

Solution pour perfusion

Conserver la solution pour perfusion à une température de 15 à 30 °C pendant 48 heures tout au plus ou au congélateur pendant au moins 72 heures. La stabilité chimique et physique de la solution pour perfusion a été démontrée pendant 48 heures à une température de 25 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation et conditionnement

ERAXIS (anidulafungine) est offert dans une trousse contenant 1 fiole de 100 mg d'anidulafungine.

Poudre d'anidulafungine

Substance lyophilisée (100 mg), dans une fiole de verre de type I, d'une capacité de 30 mL, munie d'un bouchon en élastomère, d'une bague d'aluminium et d'un capuchon à ouverture par soulèvement.

Composition

Poudre : Une fiole renferme 100 mg d'anidulafungine et les ingrédients inactifs suivants : fructose, mannitol, polysorbate 80, acide tartrique et hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

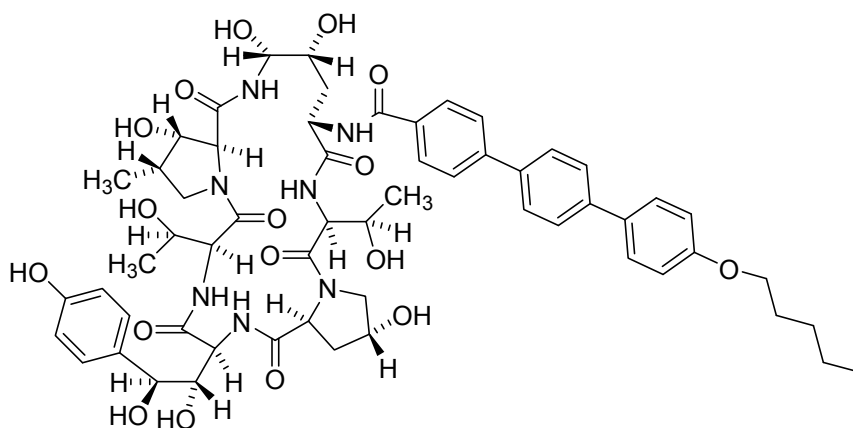
Dénomination commune : anidulafungine

Nom chimique : 1-[(4*R*,5*R*)-4,5-dihydroxy-*N*²-[[4''-(pentyloxy)[1,1':4',1''-terphényl]-4-yl]carbonyl]-*L*-ornithine]échinocandine B

Formule moléculaire : C₅₈H₇₃N₇O₁₇

Masse moléculaire : 1140,2

Formule développée :



Description : L'anidulafungine est un solide blanc à blanc cassé légèrement soluble dans l'éthanol ainsi que dans un mélange d'eau et d'acétonitrile (1:1). Elle est insoluble dans l'eau, dans un tampon de citrate, dans l'acétonitrile et dans un mélange d'éthanol et d'eau (1:1).

pK_a : 9,5

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités de l'essai

Candidémie et autres formes de candidose invasive

L'innocuité et l'efficacité de l'anidulafungine ont été évaluées dans une étude multicentrique et multinationale déterminante de phase III, à double insu avec répartition aléatoire, menée auprès de patients atteints de candidémie et/ou d'autres formes de candidose invasive, accompagnées de signes cliniques d'infection. Les patients ont reçu soit de l'anidulafungine par voie intraveineuse (200 mg en dose d'attaque suivis de 100 mg/jour en dose d'entretien) soit du fluconazole par voie intraveineuse (800 mg en dose d'attaque suivis de 400 mg/jour en dose d'entretien). Une stratification a été établie en fonction du score APACHE II (≤ 20 et > 20) et de la présence (ou de l'absence) d'une neutropénie. Les patients présentant une endocardite, une ostéomyélite ou une méningite à *Candida* et ceux infectés par *C. krusei* ont été exclus de l'étude. Le traitement a duré au moins 14 jours et tout au plus 42 jours. Les patients des 2 groupes de traitement pouvaient passer au fluconazole oral après un minimum de 10 jours de traitement intraveineux à condition de tolérer un traitement oral, d'être afebriles depuis au moins 24 heures et d'avoir obtenu un résultat négatif pour *Candida* aux plus récentes hémocultures.

Les patients qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude et qui, avant l'étude, avaient obtenu un résultat positif pour *Candida* à une culture dans une région du corps normalement stérile (population en intention de traiter modifiée [*modified intent to treat* – MITT]) ont été pris en compte dans l'analyse principale de la réponse globale à la fin du traitement intraveineux. Une réussite thérapeutique globale se définissait par une amélioration clinique jumelée à une éradication microbiologique. Les patients ont été suivis pendant 6 semaines après la fin du traitement dans son ensemble.

Deux cent cinquante-six (256) patients, âgés de 16 à 91 ans, ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude après répartition aléatoire. La durée médiane du traitement intraveineux a été de 14 jours dans le groupe ERAXIS (anidulafungine) et de 11 jours dans le groupe fluconazole. La durée médiane du traitement oral par le fluconazole a été de 7 jours dans le groupe ERAXIS et de 5 jours dans le groupe fluconazole.

Le tableau 8 fait état de la répartition des patients.

Tableau 8. Répartition des patients et motifs d'abandon dans l'étude sur la candidémie et d'autres infections à <i>Candida</i>		
	ERAXIS	Fluconazole
	n (%)	n (%)
Patients traités	131	125
Patients qui ont terminé l'étude et ont été suivis pendant 6 semaines ^a	94 (71,8)	80 (64,0)
Abandon du médicament à l'étude		
Total des abandons ^b	34 (26,0)	48 (38,4)
Abandon pour cause d'effet indésirable	12 (9,2)	21 (16,8)
Abandon pour cause d'inefficacité	11 (8,4)	16 (12,8)

^a 37 patients (28,2 %) du groupe ERAXIS et 45 patients (36,0 %) du groupe fluconazole ont abandonné l'étude avant les 6 semaines de suivi.

^b 97 patients (74,0 %) du groupe ERAXIS et 77 patients (61,6 %) du groupe fluconazole ont pris le médicament à l'étude jusqu'à la fin de la période prévue.

Deux cent quarante-cinq (245) patients (127 sous anidulafungine et 118 sous fluconazole) satisfaisaient aux critères définissant la population MITT. De ce nombre, 219 (dont 116 dans le groupe anidulafungine [91,3 %] et 103 dans le groupe fluconazole [87,3 %]) étaient uniquement atteints de candidémie; 5,5 % des patients sous anidulafungine et 9,3 % des patients sous fluconazole présentaient des infections dans des régions normalement stériles; enfin, 3,1 % des patients traités par l'anidulafungine et 3,4 % des patients traités par le fluconazole étaient atteints à la fois de candidémie et d'infections dans des régions normalement stériles. Les espèces le plus souvent isolées au départ étaient *C. albicans* (63,8 % dans le groupe anidulafungine et 59,3 % dans le groupe fluconazole), suivie par *C. glabrata* (15,7 % vs 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 % vs 13,6 %) et *C. tropicalis* (11,8 % vs 9,3 %). La majorité (97 %) des patients étaient non neutropéniques (nombre absolu de neutrophiles > 500) et 81 % avaient un score APACHE II ≤ 20.

Le tableau 9 fait état de l'issue du traitement et de la mortalité au sein de la population MITT.

Tableau 9. Issue du traitement et mortalité associées à la candidémie et aux autres infections à <i>Candida</i>			
	ERAXIS	Fluconazole	Écart entre les groupes^a (IC à 95 %)
N^{bre} de patients dans la population MITT	127	118	
Issue favorable (population MITT) à la fin du traitement intraveineux			
Ensemble de la population MITT			
Candidémie	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5; 26,9)
Neutropénique	1/2	2/4	-
Non neutropénique	87/114 (76,3 %)	61,99 (61,6 %)	-
Foyers multiples			
Liquide péritonéal / abcès intra-abdominal	4/6	5/6	-
Sang / péritoine (abcès intra-abdominal)	2/2	0/2	-
Sang / bile	-	1/1	-
Sang / rein	-	1/1	-
Pancréas	-	0/3	-
Abcès pelvien	-	1/2	-
Liquide pleural	1/1	-	-
Sang / liquide pleural	0/1	-	-
Sang / biopsie lésionnelle (cuisse gauche)	1/1	-	-
Total	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Mortalité			
Mortalité globale en cours d'étude	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)	-
Mortalité durant le traitement à l'étude	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)	-
Mortalité imputable à <i>Candida</i>	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)	-

^a Valeurs du groupe fluconazole soustraites de celles du groupe ERAXIS

Le tableau 10 indique les taux de réussite globale enregistrés chez les patients atteints de candidémie et d'autres infections à *Candida*.

Tableau 10. Analyse de l'efficacité : réussite globale chez les patients atteints de candidémie et d'autres infections à <i>Candida</i> (population MITT)			
Paramètre	ERAXIS (N = 127) n (%)	Fluconazole (N = 118) n (%)	Écart^a, % (IC à 95 %)
Fin du traitement intraveineux	96 (75,6)	71 (60,2)	15,42 (3,9; 27,0)
Fin du traitement dans son ensemble ^b	94 (74,0)	67 (56,8)	17,24 (2,9; 31,6 ^c)
Après 2 semaines de suivi	82 (64,6)	58 (49,2)	15,41 (0,4; 30,4 ^c)
Après 6 semaines de suivi	71 (55,9)	52 (44,1)	11,84 (-3,4; 27,0 ^c)

^a Valeurs du groupe fluconazole soustraites de celles du groupe ERAXIS

^b Dans chacun des groupes de traitement, 33 patients (26 % sous ERAXIS et 28,8 % sous fluconazole) sont passés au fluconazole oral à la fin du traitement intraveineux.

^c Intervalle de confiance à 98,3 %, ajusté a posteriori en fonction des multiples comparaisons des paramètres secondaires

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie

Évaluation électrocardiographique

Aucun essai comparatif de phase I avec placebo, répartition aléatoire et groupe témoin positif pour ce qui est de la prolongation de l'intervalle QT n'a été mené afin d'évaluer l'effet de l'anidulafungine sur cet intervalle.

Durant les essais cliniques menés chez des patients atteints de candidémie ou d'autres infections à *Candida*, une électrocardiographie a été réalisée au moment de la sélection, puis dans les 3 heures qui ont suivi la perfusion du médicament le 3^e ou le 6^e jour. Il n'y a pas eu de différence notable entre les patients traités par l'anidulafungine et ceux qui avaient reçu le fluconazole en ce qui concerne la variation moyenne de l'intervalle QTc et la répartition des patients en fonction de l'intervalle QTc.

Pharmacocinétique

Les sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** présentent les données pharmacocinétiques pertinentes chez l'humain.

La biodisponibilité orale de l'anidulafungine est très faible (de 2 à 7 %).

La distribution tissulaire de l'anidulafungine n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique chez l'humain, mais elle a été évaluée en profondeur chez d'autres espèces lors des études précliniques.

Ainsi, chez le rat, l'anidulafungine traverse le placenta et se retrouve dans le sang du fœtus, en plus de passer dans le lait. Elle a franchi la barrière hémato-encéphalique de façon limitée chez les rats sains non infectés. Elle a cependant traversé cette barrière et réduit la charge fongique dans l'encéphale chez des lapins atteints de candidose disséminée. Chez le rat, les concentrations maximales d'anidulafungine dans le foie (15,9 mg/kg), la rate (24,2 mg/kg), les reins (16,1 mg/kg) et les poumons (31,1 mg/kg) étaient supérieures aux concentrations plasmatiques observées de 5,3 mg/L à la dose de 5 mg/kg par voie intraveineuse. Les concentrations cutanées (4,0 mg/kg) et musculaires (3,8 mg/kg) d'anidulafungine se comparaient aux concentrations plasmatiques. Peu importe l'espèce, l'anidulafungine est largement distribuée; le volume de distribution à l'état d'équilibre équivaut à peu près au volume total d'eau corporelle.

L'élimination de l'anidulafungine s'est révélée similaire chez toutes les espèces. La clairance de l'anidulafungine témoigne d'une nette relation allométrique chez la souris, le rat, le lapin, le chien, le singe et l'humain. Elle était fonction du poids, et elle était sensiblement la même, par kilogramme (Cl/kg), d'une espèce à l'autre.

Populations particulières et états pathologiques

Les sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** présentent les données pharmacocinétiques pertinentes chez l'être humain.

Pharmacologie animale

On a mené des études chez l'animal en vue d'évaluer les effets d'ERAXIS sur le système cardiovasculaire, l'appareil respiratoire, la fonction rénale et le système nerveux central après l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse.

Système cardiovasculaire : On a évalué les effets hémodynamiques et électrocardiographiques (ECG) potentiels de l'anidulafungine chez le rat et le singe. L'administration d'ERAXIS à des rats a donné lieu, au cours de l'heure qui a suivi, à une baisse de la tension artérielle (qui a atteint son maximum 10 minutes après l'administration de la dose), accompagnée d'une hausse compensatoire de la fréquence cardiaque durant les 20 premières minutes, augmentation qui a atteint son point culminant à la fin de cette période. Ces effets se sont produits uniquement à la plus forte dose évaluée, garantissant une marge d'exposition clinique environ 5 fois supérieure à la C_{max} à l'état d'équilibre chez l'humain pour le schéma posologique de 200/100 mg. Les changements hémodynamiques observés chez le rat, de même que leur évolution, sont compatibles avec des réactions à médiation histaminique liées à la perfusion. Elles sont survenues chez le rat, mais pas chez le singe, par suite de l'administration de doses élevées uniques ou répétées d'ERAXIS.

Pour définir l'innocuité cardiovasculaire avec plus de précision, on a réalisé une étude chez des singes munis de dispositifs de télémessure. Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque ni sur les résultats des analyses de l'intervalle électrocardiographique à la plus forte dose évaluée (35 mg/kg), garantissant une marge d'exposition clinique environ 9 fois supérieure à la C_{max} à l'état d'équilibre chez l'humain pour le schéma posologique de 200/100 mg.

Système nerveux central : Des études pharmacologiques comportementales menées chez des souris ont permis d'évaluer les effets potentiels d'ERAXIS sur plusieurs aspects du système nerveux

central (SNC) (observations générales, fonction autonome, activité spontanée, activité proconvulsivante ou anticonvulsivante en réaction à des électrochocs ou à l'administration d'un médicament, compétition enzymatique/dépression du SNC, fonction neuromusculaire, réactivité sensorimotrice et potentiel analgésique). ERAXIS n'a influé sur aucun des paramètres évalués à l'exception du potentiel analgésique. À la plus forte dose évaluée, ERAXIS a réduit la réponse de façon significative, ce qui porte à croire qu'il pourrait exercer une activité de type analgésique aux doses pertinentes en clinique (calculées en fonction de la surface corporelle).

Fonction rénale : Les paramètres suivants ont été évalués chez le rat dans le but d'estimer les effets pharmacologiques rénaux d'ERAXIS après l'administration de doses uniques par voie intraveineuse : volume et pH urinaires; concentration de chlorure dans l'urine; concentrations urinaires et sériques de sodium, de potassium et de créatinine; et osmolalité (urine et sérum). La clairance de la créatinine et la fraction excrétée du sodium ont également été calculées. Les rats traités à la dose la plus élevée ont connu une diminution marquée de l'excrétion du sodium et du chlorure, ainsi que du volume urinaire. Ces effets n'ont pas été observés aux doses plus faibles. On considère que les effets sur le chlorure (le contre-ion) découlent des effets sur le sodium. Or, on estime que les effets sur l'excrétion du sodium et le volume urinaire résultent des changements hémodynamiques survenant chez le rat aux mêmes doses. Ces effets ont été observés à une dose garantissant une marge d'exposition clinique environ 5 fois supérieure à la C_{max} à l'état d'équilibre chez l'humain pour le schéma posologique de 200/100 mg.

Appareil respiratoire : On a utilisé des rats comme modèle pour évaluer, au moyen d'un caisson et d'un transducteur de pression, les effets potentiels d'ERAXIS sur la fonction respiratoire. Aucun effet n'a été observé aux doses évaluées, garantissant une marge d'exposition clinique à la dose sans effet nocif observable environ 5 fois supérieure à la C_{max} à l'état d'équilibre chez l'humain pour le schéma posologique de 200/100 mg.

MICROBIOLOGIE

Activité in vitro

L'anidulafungine est active in vitro contre les espèces du genre *Candida*, y compris *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. lusitaniae* et *C. guilliermondii*, ainsi que contre les espèces du genre *Aspergillus*, notamment *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* et *A. terreus*. Son activité n'est pas influencée par la résistance à d'autres antifongiques, dont le fluconazole.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) ont été déterminées conformément aux méthodes de référence normalisées M27 du Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) servant à déterminer la sensibilité des levures. Le lien entre la réponse clinique et l'activité in vitro reste à déterminer.

Des rapports font état d'isolats de *Candida* dotés d'une sensibilité réduite aux échinocandines, dont l'anidulafungine, mais la portée clinique de cette observation est inconnue.

Activité in vivo

L'anidulafungine administrée par voie parentérale a été efficace contre les espèces du genre *Candida* chez des modèles de souris et de lapins immunocompétents ou immunodéprimés. Le traitement par l'anidulafungine a prolongé la survie et réduit la charge fongique des espèces du genre *Candida* dans les organes cibles.

Les infections expérimentales incluaient une infection disséminée à *C. albicans* chez des lapins neutropéniques, une infection œsophagienne/oropharyngée à *C. albicans* résistant au fluconazole chez des lapins neutropéniques et une infection disséminée à *C. glabrata* résistant au fluconazole chez des souris neutropéniques. L'anidulafungine s'est aussi révélée efficace contre *Aspergillus fumigatus* dans des modèles de souris et de lapins infectés.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La dose létale (DL₅₀) médiane a été de 71 mg/kg chez le rat et > 100 mg/kg chez la souris. Chez le rat, la dose non létale maximale a été de 50 mg/kg et la dose létale minimale, de 100 mg/kg. Chez la souris, la dose non létale maximale n'a pu être établie étant donné qu'aucun animal n'est mort à la plus forte dose évaluée (100 mg/kg).

Toxicité de doses répétées

On a évalué l'anidulafungine en perfusion intraveineuse chez des rats et des singes dans le cadre d'études sur la toxicité de doses répétées d'une durée de 1 et de 3 mois. L'immunotoxicité de l'anidulafungine a par ailleurs été évaluée après 1 mois d'administration (réponse des anticorps thymodépendants, prolifération commandée par le récepteur de l'antigène des lymphocytes T et immunophénotypage).

Au cours des études de 3 mois, une hépatotoxicité (incluant la nécrose de cellules individuelles), une hypertrophie hépatocellulaire et une augmentation du poids du foie accompagnée d'une augmentation des enzymes hépatiques et du cholestérol ont été observées chez des singes et des rats à des doses de 4 à 6 fois supérieures à l'exposition chez l'humain. Chez les 2 espèces, l'hypertrophie hépatocellulaire était toujours observable 1 mois après la fin du traitement.

Des rats ayant reçu des doses élevées d'anidulafungine ont connu des réactions (à médiation histaminique) transitoires liées à la perfusion au cours des 10 à 20 minutes ayant suivi cette dernière ou 1 heure après. Ces réactions s'accompagnaient de changements hémodynamiques (baisse de la tension artérielle et hausse de la fréquence cardiaque dans les études d'innocuité pharmacologique) ainsi que de signes cliniques incluant l'ataxie, le décubitus sternal, l'agitation, la rougeur de la peau et des oreilles et l'enflure du museau. Elles se sont généralement estompées au cours des 5 jours qui ont suivi. De telles réactions n'ont pas été signalées chez les singes. Le fait qu'elles soient apparues après l'administration de la première dose et qu'elles n'aient pas persisté après l'administration de doses répétées plaide contre une réaction d'hypersensibilité générale ou d'immunogénicité.

Toxicité pour la reproduction

L'anidulafungine n'a pas eu d'effets néfastes sur la fertilité des rats mâles et femelles qui avaient reçu des doses de 20 mg/kg/jour par voie intraveineuse (l'équivalent de 2 fois la dose thérapeutique d'entretien proposée, soit 100 mg/jour, calculée en fonction de la surface corporelle).

Des études de développement embryo-fœtal ont été menées à des doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour, soit 2 fois (chez le rat) et 4 fois (chez le lapin) la dose thérapeutique d'entretien proposée de 100 mg par jour, calculée en fonction de la surface corporelle. Chez le rat, l'anidulafungine n'a pas eu d'effet toxique sur le développement. Les effets sur le développement observés chez le lapin (légère réduction du poids des fœtus) ne sont survenus qu'à la dose la plus élevée, laquelle s'est également révélée toxique pour la mère.

L'anidulafungine a traversé la barrière placentaire chez les rates et a été décelée dans le plasma des fœtus. On ne sait pas si elle est excrétée dans le lait maternel humain. On en a cependant retrouvé dans le lait des rates.

Carcinogénicité

Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de l'anidulafungine.

Mutagénicité

L'anidulafungine ne s'est pas révélée génotoxique dans les épreuves in vitro suivantes : test de réversion bactérienne, recherche d'aberrations chromosomiques dans des cellules ovariennes de hamsters chinois et analyse de mutagenèse sur des cellules de lymphome de souris. Elle ne s'est pas non plus révélée génotoxique chez la souris à l'issue d'un test du micronoyau mené in vivo.

RÉFÉRENCES

1. Arevalo MP, Carrillo-Munoz AJ, Salgado J, *et al.* Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002, LY-303366) against yeast pathogens: a comparative study with M27-A microdilution method. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):163-6.
2. Benjamin DK, Jr., Driscoll T, Seibel NL, *et al.* Safety and pharmacokinetics of intravenous anidulafungin in children with neutropenia at high risk for invasive fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(2):632-8.
3. Dowell JA, Knebel W, Ludden T, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol* 2004;44(6):590-8.
4. Dowell JA, Schranz J, Baruch A, *et al.* Safety and pharmacokinetics of coadministered voriconazole and anidulafungin. *J Clin Pharmacol* 2005;45(12):1373-82.
5. Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2845-55.
6. Karlowsky JA, Harding GA, Zelenitsky SA, *et al.* In vitro kill curves of a new semisynthetic echinocandin, LY-303366, against fluconazole-sensitive and -resistant *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(1):2576-8.
7. Karlowsky JA, Hoban DJ, Zhanel GG, *et al.* In vitro interactions of anidulafungin with azole antifungals, amphotericin B and 5-fluorocytosine against *Candida* species. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(2):174-7.
8. Krause DS, Reinhardt J, Vazquez JA, *et al.* Phase 2, randomized, dose-ranging study evaluating the safety and efficacy of anidulafungin in invasive candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):2021-4.
9. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, *et al.* A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 9-5-2004;39(6):770-5.
10. Marco F, Danes C, Almela M, *et al.* Trends in frequency and in vitro susceptibilities to antifungal agents, including voriconazole and anidulafungin, of *Candida* bloodstream isolates. Results from a six-year study (1996-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;46(4):259-64.
11. Messer SA, Kirby JT, Sader HS, *et al.* Initial results from a longitudinal international surveillance programme for anidulafungin (2003). *J Antimicrob Chemother* 2004;54(6):1051-6.
12. Moore CB, Oakley KL, Denning DW. In vitro activity of a new echinocandin, LY303366, and comparison with fluconazole, flucytosine and amphotericin B against *Candida* species. *Clin*

Microbiol Infect 2007(1):11-6.

13. Murdoch D, Plosker GL. *Anidulafungin Drugs* 2004;64(19):2249-58.
14. Oakley KL, Moore CB, Denning DW. In vitro activity of the echinocandin antifungal agent LY303,366 in comparison with itraconazole and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(10):2726-30.
15. Petraitis V, Petraitiene R, Groll AH, *et al.* Antifungal efficacy, safety, and single-dose pharmacokinetics of LY303366, a novel echinocandin B, in experimental pulmonary aspergillosis in persistently neutropenic rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(11):2898-905.
16. Pfaller MA. Anidulafungin: an echinocandin antifungal. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13(9):1183-97.
17. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, *et al.* In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp., including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 2005;43(11):5425-7.
18. Pfaller MA, Diekema DJ, Boyken L, *et al.* Effectiveness of anidulafungin in eradicating *Candida* species in invasive candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(11):4795-7.
19. Données de Pfizer Inc. Clinical study report: anidulafungin, VER002-7. An open label and non-comparative study of the safety and efficacy of intravenous anidulafungin plus AmBisome® [(amphotericin B) liposome for injection] as a treatment for invasive aspergillosis. [Rapport]. 2005.
20. Phillip A, Odabasi Z, Rodriguez J, *et al.* In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(8):3572-4.
21. Raasch RH. Anidulafungin: review of a new echinocandin antifungal agent. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2(4):499-508.
22. Roling EE, Klepser ME, Wasson A, *et al.* Antifungal activities of fluconazole, caspofungin (MK0991), and anidulafungin (LY 303366) alone and in combination against *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* via time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43(1):13-7.
23. Vazquez J. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Therapy* 2006;3(1):39-54.
24. Zhanel GG, Karlowsky JA, Zelenitsky SA, *et al.* Susceptibilities of *Candida* species isolated from the lower gastrointestinal tracts of high-risk patients to the new semisynthetic echinocandin LY303366 and other antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(9):2446-8.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

**PRERAXIS^{MD}
Anidulafungine**

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

Veillez lire attentivement tout le contenu du présent dépliant avant de commencer à prendre ce médicament.

- Conservez ce dépliant. Vous aurez peut-être besoin de le relire.
- Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous; vous ne devez pas en donner à qui que ce soit. Il pourrait être dangereux pour d'autres personnes, même si elles ont les mêmes symptômes que vous.
- Si vous ressentez un effet secondaire grave ou non mentionné dans le présent dépliant, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

ERAXIS appartient à la classe des échinocandines. Ces médicaments servent à traiter les infections fongiques (à champignons) graves.

ERAXIS est prescrit dans le traitement d'un type d'infection fongique appelée candidose invasive (y compris la candidémie), causée par un champignon de type levure appelé *Candida*.

Les effets de ce médicament :

ERAXIS nuit à la formation des parois cellulaires des champignons, ce qui les fragilise ou les empêche de se multiplier. Ces cellules finissent par mourir, ce qui diminue l'infection.

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

Vous ne devez pas prendre ERAXIS si vous êtes allergique (hypersensible) à l'anidulafungine, à d'autres échinocandines ou à l'un ou l'autre des ingrédients entrant dans la composition du produit (fructose, mannitol, polysorbate 80, acide tartrique, hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique).

L'ingrédient médicinal :

L'ingrédient actif est l'anidulafungine.

Les ingrédients non médicinaux importants :

Fructose, mannitol, polysorbate 80, acide tartrique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

La présentation :

ERAXIS est offert dans un emballage contenant 1 fiole de 100 mg de poudre à dissoudre aux fins de perfusion.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ERAXIS si :

- vous présentez une intolérance à certains sucres, confirmée par votre médecin. Les personnes aux prises avec une intolérance au fructose, problème héréditaire rare, ne doivent pas prendre ce médicament, puisqu'il contient du fructose.
- vous êtes enceinte; vous ne devez pas prendre ERAXIS pendant la grossesse, à moins d'indication contraire de votre médecin. Les femmes qui peuvent avoir des enfants doivent utiliser une méthode de contraception efficace.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter; vous et votre médecin devrez décider s'il convient pour vous de prendre ce médicament pendant que vous allaitez ou s'il serait préférable que vous cessiez d'allaiter.
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition ou dans celle de son contenant.
- vous souffrez de troubles du foie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même ceux qui sont vendus sans ordonnance, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

ERAXIS ne devrait pas interagir avec les autres médicaments. Il ne devrait donc pas être nécessaire de modifier la dose des médicaments que vous prenez. Cela dit, consultez d'abord votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ou de cesser de prendre un médicament.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Un médecin ou un professionnel de la santé se chargera de préparer ERAXIS et de vous l'administrer.

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée d'avoir été causée par des produits de santé au programme Canada Vigilance de 3 façons :

- en ligne à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>
- par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- en remplissant le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le soumettant :
 - par télécopieur, sans frais, au 1-866-678-6789 ou
 - par la poste, à l'adresse :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
IA : 0701C
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration et les directives pour la déclaration d'un effet indésirable sont offerts sur le site web de MedEffet Canada à l'adresse <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement de l'effet secondaire, veuillez consulter votre professionnel de la santé avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001 (Information pharmaceutique).

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 30 avril 2012

ERAXIS, M.D. de Vicuron Holdings LLC
Pfizer Canada inc., licencié
© Pfizer Canada inc., 2012