



ECALTA® 100mg  
Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Boîte de 1 flacon

Date :12/03/2015. Version 0.01

Anidulafungine

UK

Tunisia

**“Mention Légale Longue”**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

ECALTA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 100 mg d'anidulafungine.

La solution reconstituée contient 3,33 mg/ml d'anidulafungine et la solution diluée contient 0,77 mg/ml d'anidulafungine.

Excipient à effet notoire : Fructose : 102,5 mg par flacon

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre : Poudre lyophilisée de couleur blanche à blanchâtre.

Le pH de la solution reconstituée est compris entre 3,5 et 5,5.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement des candidoses invasives chez l'adulte.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par ECALTA doit être initié par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des infections fongiques invasives. Des prélèvements destinés à une culture mycologique doivent être effectués avant l'initiation du traitement. Le traitement peut être initié avant de connaître les résultats de cette culture et être adapté en conséquence en fonction de ces résultats.

#### Posologie

Une dose de charge unique de 200 mg doit être administrée le premier jour, suivie d'une dose de 100 mg par jour les jours suivants. La durée du traitement sera fonction de la réponse clinique du patient. En général, le traitement antifongique doit être poursuivi pendant 14 jours au moins après la dernière culture positive.

#### *Durée du traitement*

Les données sont insuffisantes pour recommander un traitement de plus de 35 jours à la dose de 100 mg.

#### *Patients insuffisants hépatiques et rénaux*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, y compris chez les patients dialysés. ECALTA peut être administré avant, pendant ou après des séances d'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

### *Autres populations particulières*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients adultes en fonction du sexe, du poids, de l'origine ethnique, de la sérologie HIV ou chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ECALTA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation de posologie ne peut être émise.

### Mode d'administration

Par voie intraveineuse seulement.

ECALTA doit être reconstitué avec l'eau pour préparation injectable pour obtenir une concentration de 3,33 mg/ml puis dilué pour obtenir une concentration de 0,77 mg/ml. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Il est recommandé d'administrer ECALTA à une vitesse de perfusion n'excédant pas 1,1 mg par minute (soit 1,4 ml/minute après reconstitution et dilution selon les instructions). Les réactions liées à la perfusion sont peu fréquentes lorsque la vitesse de la perfusion d'anidulafungine n'excède pas 1,1 mg/minute (voir rubrique 4.4).

ECALTA ne doit pas être injecté en bolus.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.  
Hypersensibilité à d'autres médicaments de la classe des échinocandines.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

ECALTA n'a pas été étudié chez les patients présentant une endocardite, une ostéomyélite ou une méningite à *Candida*.

L'efficacité d'ECALTA n'a été évaluée que chez un nombre limité de patients neutropéniques (voir rubrique 5.1).

### Effets hépatiques

Des élévations des enzymes hépatiques ont été observées chez des volontaires sains et des patients traités par l'anidulafungine. Des anomalies hépatiques cliniquement significatives ont été observées chez certains patients présentant des pathologies sous-jacentes graves qui recevaient de façon concomitante plusieurs médicaments avec l'anidulafungine. Les cas de dysfonctionnement hépatique significatif, d'hépatite et d'insuffisance hépatique ont été peu fréquents dans les essais cliniques. Il convient de surveiller les patients qui présentent une élévation des enzymes hépatiques pendant le traitement par l'anidulafungine pour détecter une détérioration de la fonction hépatique et évaluer le bénéfice/risque de la poursuite du traitement par l'anidulafungine.

### Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques, y compris un choc, ont été rapportées avec l'utilisation d'anidulafungine. Si de telles réactions surviennent, l'anidulafungine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être administré.

### Réactions liées à la perfusion

Des événements indésirables liés à la perfusion ont été rapportés avec l'anidulafungine, notamment rash, urticaire, bouffées vasomotrices, prurit, dyspnée, bronchospasme et hypotension. Les événements indésirables liés à la perfusion sont peu fréquents lorsque la vitesse de la perfusion d'anidulafungine n'excède pas 1,1 mg/minute.

Une exacerbation des réactions liées à la perfusion en cas de co-administration avec des produits anesthésiques a été observée dans une étude non clinique (chez le rat) (voir rubrique 5.3). La pertinence clinique de cette exacerbation n'est pas connue. Néanmoins en cas d'administration concomitante d'anidulafungine et de produits anesthésiques, il convient d'être prudent.

### Teneur en fructose

Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'anidulafungine n'est ni un substrat, ni un inducteur ni un inhibiteur cliniquement pertinent des isoenzymes du cytochrome P450 (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A). Mais il faut noter que les études *in vitro* n'excluent pas totalement la possibilité d'interactions *in vivo*.

Des études d'interactions médicamenteuses ont été menées avec l'anidulafungine et avec d'autres médicaments susceptibles d'être co-administrés. Aucune adaptation posologique de l'un ou de l'autre des médicaments n'est recommandée lorsque l'anidulafungine est co-administrée avec la ciclosporine, le voriconazole ou le tacrolimus ; aucune adaptation posologique de l'anidulafungine n'est recommandée en cas de co-administration avec l'amphotéricine B ou la rifampicine.

### Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de l'anidulafungine chez la femme enceinte. Des effets modestes sur le développement ont été observés chez des lapins ayant reçu de l'anidulafungine pendant la gestation, en présence d'une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme n'est pas connu. Par conséquent, l'administration d'anidulafungine n'est pas recommandée pendant la grossesse.

### Allaitement

Les études chez l'animal ont montré une excrétion de l'anidulafungine dans le lait maternel. L'excrétion de l'anidulafungine dans le lait maternel humain n'est pas connue. La décision de poursuivre ou d'interrompre l'allaitement ou le traitement par l'anidulafungine doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice de l'anidulafungine pour la mère.

### Fécondité

Aucun effet sur la fécondité n'a été observé avec l'anidulafungine dans les études conduites chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

### **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**

#### Résumé du profil de sécurité

Mille cinq cent soixante-cinq (1 565) patients ont reçu des doses uniques ou multiples d'anidulafungine par voie intraveineuse lors d'essais cliniques : 1 308 patients dans les essais de phase II/III (923 patients avec une candidémie/candidose invasive, 355 patients avec une candidose buccale/oropharyngée, 30 patients avec une aspergillose invasive) et 257 patients lors d'études de phase I.

Le profil de sécurité de l'anidulafungine repose sur 840 patients ayant une candidémie/candidose invasive recevant la dose quotidienne recommandée de 100 mg au cours de 9 études. Initialement, 3 études (une étude comparative *versus* fluconazole, deux études non comparatives) ont porté sur 204 patients ; la durée moyenne du traitement intraveineux chez ces patients a été de 13,5 jours (intervalle : 1 à 38 jours) et 119 patients ont reçu  $\geq 14$  jours d'anidulafungine. 6 études supplémentaires (deux études comparatives *versus* caspofungine et quatre études non comparatives) portaient sur 636 patients, dont 53 patients neutropéniques et 131 patients ayant une infection tissulaire profonde ; la durée moyenne du traitement intraveineux chez les patients neutropéniques et chez ceux ayant une infection tissulaire profonde lors de ces études était de 10,0 jours (intervalle : 1 à 42 jours) et de 14,0 jours (intervalle : 1 à 42 jours) jours, respectivement. En général, les événements indésirables ont été légers à modérés et ont rarement nécessité l'arrêt du traitement.

Des réactions liées à la perfusion ont été décrites avec l'anidulafungine dans des études cliniques, notamment des bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, un prurit, une éruption cutanée et une urticaire, résumées dans le tableau 1.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous regroupe les effets indésirables quelque soit la causalité (selon les termes MedDRA) provenant de 840 patients ayant reçu 100 mg d'anidulafungine, avec une fréquence correspondant à « très fréquent » ( $\geq 1/10$ ), « fréquent » ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), « peu fréquent » ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), « rare » ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ou « très rare » ( $< 1/10\ 000$ ) et provenant des notifications spontanées à une « fréquence indéterminée » (qui ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1. Tableau des effets indésirables**

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Très fréquent ≥ 1/10</b>	<b>Fréquent ≥ 1/100 à &lt; 1/10</b>	<b>Peu fréquent ≥ 1/1 000 à &lt; 1/100</b>	<b>Rare ≥ 1/10 000 à &lt; 1/1 000</b>	<b>Très rare &lt; 1/10 000</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique			Coagulopathie			
Affections du système immunitaire						Choc anaphylactique, réaction anaphylactique *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	Hyperglycémie				
Affections du système nerveux		Convulsions, céphalées				
Affections vasculaires		Hypotension, hypertension	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Bronchospasme, dyspnée				
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées	Vomissements	Douleur abdominale haute			

**Tableau 1. Tableau des effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires		Élévation du taux de l'alanine aminotransférase, élévation du taux de la phosphatase alcaline sanguine, élévation du taux de l'aspartate aminotransférase, élévation du taux de la bilirubine sanguine, cholestase	Elévation du taux de la gamma-glutamyltransférase			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée, prurit	Urticaire			
Affections du rein et des voies urinaires		Elévation de la créatininémie				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleur au site de perfusion			

\* Voir rubrique 4.4.

#### 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.

#### **4.9 Surdosage**

Comme pour tout surdosage, le maintien des fonctions vitales doit être mis en place si nécessaire. En cas de surdosage, des effets indésirables indiqués en rubrique 4.8 peuvent survenir.

Au cours des essais cliniques, une dose unique de 400 mg d'anidulafungine a été administrée en dose de charge accidentellement. Aucun effet indésirable clinique n'a été rapporté. Aucune toxicité dose-limitante n'a été observée dans une étude menée chez 10 volontaires sains ayant reçu une dose de charge de

260 mg suivie de doses de 130 mg par jour ; 3 volontaires sur 10 ont présenté des élévations transitoires asymptomatiques des transaminases ( $\leq 3$  fois la limite supérieure de la normale [LSN]).

ECALTA n'est pas éliminé par hémodialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques pour usage systémique, autres antimycosiques pour usage systémique, code ATC : JO2AX06

#### Mécanisme d'action

L'anidulafungine est une échinocandine semi-synthétique, un lipopeptide synthétisé à partir d'un produit de fermentation d'*Aspergillus nidulans*.

L'anidulafungine est un inhibiteur sélectif de la  $\beta$ -1,3-D glucane synthase, une enzyme présente dans les cellules fongiques mais pas dans les cellules de mammifères, ce qui inhibe la synthèse du  $\beta$ -1,3-D glucane, un constituant essentiel de la paroi cellulaire fongique. L'anidulafungine a montré une activité fongicide contre *Candida* sp. et une activité contre les sites de prolifération cellulaire active des filaments mycéliens d'*Aspergillus fumigatus*.

#### Activité in vitro

*In vitro*, l'anidulafungine était active sur *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* et *C. tropicalis*. Concernant la pertinence clinique de ces données, voir le paragraphe « Efficacité et sécurité clinique ».

Des isolats présentant des points chauds de mutation du gène cible ont été associés à des échecs cliniques ou à l'apparition d'infections. La plupart des cas cliniques ont été observés au cours d'un traitement par caspofungine. Néanmoins, lors d'expériences sur l'animal, ces mutations entraînent une résistance croisée aux trois échinocandines et ces isolats sont de fait classifiés comme résistants aux échinocandines jusqu'à l'obtention de données cliniques plus complètes concernant l'anidulafungine.

L'activité *in vitro* de l'anidulafungine sur les espèces de *Candida* n'est pas uniforme. Plus spécifiquement, concernant *C. parapsilosis*, les valeurs de CMI de l'anidulafungine sont plus élevées que pour les autres espèces de *Candida*. Une technique standardisée évaluant la sensibilité des espèces de *Candida* à l'anidulafungine ainsi que leurs concentrations critiques respectives ont été établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

**Tableau 2. Concentrations critiques selon l'EUCAST**

<u>Espèce de Candida</u>	<u>Concentration critique (CMI en mg/l)</u>	
	<u>≤S (sensible)</u>	<u>&gt;R (résistante)</u>
<i>Candida albicans</i>	0,03	0,03
<i>Candida glabrata</i>	0,06	0,06
<i>Candida tropicalis</i>	0,06	0,06
<i>Candida krusei</i>	0,06	0,06



<i>Candida parapsilosis</i> <sup>1</sup>	0,002	4
Autres espèces de <i>Candida</i> <sup>2</sup>	Données insuffisantes	
<sup>1</sup> <i>C. parapsilosis</i> présente une altération intrinsèque du gène cible, qui est le mécanisme le plus probable conférant des valeurs de CMI plus élevées que celles des autres espèces de <i>Candida</i> . Dans les essais cliniques, le résultat obtenu avec l'anidulafungine sur <i>C. parapsilosis</i> n'était pas statistiquement différent de celui des autres espèces ; cependant, l'utilisation des échinocandines peut ne pas être considérée comme un traitement de première intention en cas de candidémie à <i>C. parapsilosis</i> <sup>2</sup> L'EUCAST n'a pas établi de concentrations critiques non liées à l'espèce pour l'anidulafungine		

### Activité *in vivo*

L'anidulafungine administrée par voie parentérale a été active sur les espèces de *Candida* chez des modèles de souris et de lapins immunocompétents et immunodéprimés. Le traitement par l'anidulafungine a prolongé la survie et réduit la charge fongique des espèces de *Candida* dans les organes cibles, déterminée à des intervalles de 24 à 96 heures après l'administration de la dernière dose.

Les infections expérimentales incluaient une infection à *C. albicans* disséminée chez des lapins neutropéniques, une infection oesophagienne/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.

### Efficacité et sécurité clinique

#### *Candidémie et autres formes de candidoses invasives*

La sécurité et l'efficacité de l'anidulafungine ont été évaluées dans une étude pivot de phase III multicentrique internationale, randomisée en double aveugle, menée essentiellement chez des patients non neutropéniques avec une candidémie et chez un nombre limité de patients atteints de candidoses profondes ou d'infections avec abcès en formation. Les patients présentant une endocardite, une ostéomyélite ou une méningite à *Candida* et ceux avec une infection à *C. krusei* ont été exclus spécifiquement de l'étude. Les patients ont été randomisés en vue de recevoir de l'anidulafungine (200 mg en dose de charge par voie intraveineuse (IV) suivie de 100 mg par jour par voie IV) ou du fluconazole (800 mg en dose de charge par voie IV suivie de 400 mg par jour par voie IV) et ils ont été stratifiés en fonction du score APACHE II ( $\leq 20$  et  $> 20$ ) et de la présence ou de l'absence d'une neutropénie. Le traitement a été administré pendant 14 jours au minimum et 42 jours au maximum. Les patients des deux bras de l'étude pouvaient passer au fluconazole oral après 10 jours au moins de traitement intraveineux, s'ils pouvaient tolérer un traitement oral et s'ils avaient été afebriles pendant 24 heures au moins et si l'hémoculture la plus récente était négative à *Candida* sp.

Les patients qui avaient reçu au moins une dose du médicament au cours de l'étude et qui avaient une culture, obtenue d'un site normalement stérile, positive à *Candida* sp. avant l'entrée dans l'étude, ont été inclus dans la population en intention de traiter modifiée (ITTm). Dans l'analyse d'efficacité principale, i.e. la réponse globale dans les populations en ITTm à la fin du traitement intraveineux, l'anidulafungine a été comparée au fluconazole par une comparaison statistique en deux étapes prédéfinie (non-infériorité puis supériorité). Une réponse globale positive était définie comme une amélioration clinique et une éradication microbiologique. Les patients ont été suivis pendant six semaines après la fin de tous les traitements.

Deux cent cinquante-six patients, âgés de 16 à 91 ans, ont été randomisés et ont reçu au moins une dose du traitement au cours de l'étude. Les espèces les plus souvent isolées à l'inclusion de l'étude étaient *C. albicans* (63,8 % dans le groupe anidulafungine, 59,3 % dans le groupe fluconazole), suivie par *C. glabrata* (15,7 %, 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 %, 13,6 %) et *C. tropicalis* (11,8 %, 9,3 %), avec 20, 13 et 15 isolats des trois dernières espèces respectivement, dans le groupe anidulafungine. La majorité des patients avaient des scores Apache II  $\leq 20$  et très peu d'entre eux étaient neutropéniques.

Les données d'efficacité globales et dans les différents sous-groupes sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous.

<b>Tableau 3. Succès global dans la population en mITT : critères principal et secondaires</b>			
	Anidulafungine	Fluconazole	Différence <sup>a</sup> (IC à 95 %)
<b>Fin du traitement IV (critère principal)</b>	<b>96/127 (75,6 %)</b>	<b>71/118 (60,2 %)</b>	<b>15,42 (3,9-27,0)</b>
Candidémie seule	88/116 (75,9 %)	63/103 (61,2 %)	14,7 (2,5- 26,9)
Autres sites stériles <sup>b</sup>	8/11 (72,7 %)	8/15 (53,3 %)	-
Liquide péritonéal / abcès IA <sup>c</sup>	6/8	5/8	
Autres	2/3	3/7	
<i>C. albicans</i> <sup>d</sup>	60/74 (81,1 %)	38/61 (62,3 %)	-
Espèces non <i>albicans</i> <sup>d</sup>	32/45 (71,1 %)	27/45 (60,0 %)	-
Score Apache II $\leq 20$	82/101 (81,2 %)	60/98 (61,2 %)	-
Score Apache II $> 20$	14/26 (53,8 %)	11/20 (55,0 %)	-
Patients non neutropéniques ( <b>taux de polynucléaires neutrophiles <math>&gt; 500</math> /mm<sup>3</sup></b> )	94/124 (75,8 %)	69/114 (60,5 %)	-
Patients neutropéniques ( <b>taux de polynucléaires neutrophiles <math>\leq 500</math> /mm<sup>3</sup></b> )	2/3	2/4	-
<b>Autres temps d'évaluation</b>			
Fin de tous les traitements	94/127 (74,0 %)	67/118 (56,8 %)	17,24 (2,9- 31,6) <sup>e</sup>
Suivi à 2 semaines	82/127 (64,6 %)	58/118 (49,2 %)	15,41 (0,4- 30,4) <sup>e</sup>
Suivi à 6 semaines	71/127 (55,9 %)	52/118 (44,1 %)	11,84 (-3,4- 27,0) <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Anidulafungine moins fluconazole

<sup>b</sup> Avec ou sans candidémie concomitante

<sup>c</sup> Intra-abdominal

<sup>d</sup> Données présentées pour les patients porteurs d'un seul agent pathogène à l'inclusion.

<sup>e</sup> Intervalles de confiance à 98,3 %, ajustés post hoc en raison des comparaisons multiples des critères secondaires.

Les taux de mortalité dans les groupes anidulafungine et fluconazole sont présentés ci-dessous dans le tableau 4 :

<b>Tableau 4. Mortalité</b>		
	Anidulafungine	Fluconazole
<b>Mortalité globale pendant l'étude</b>	<b>29/127 (22,8 %)</b>	<b>37/118 (31,4 %)</b>
Mortalité pendant le traitement	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)
Mortalité attribuée à une infection à <i>Candida</i>	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)

### Données supplémentaires chez les patients neutropéniques

L'efficacité de l'anidulafungine (200 mg en dose de charge par voie intraveineuse suivie par une dose de 100 mg par jour par voie intraveineuse) chez des patients adultes neutropéniques (définis par une numération absolue des neutrophiles  $\leq 500$  cellules/mm<sup>3</sup>, des leucocytes  $\leq 500$  cellules/mm<sup>3</sup> ou considérés par l'investigateur comme neutropéniques à l'inclusion) ayant une candidose invasive confirmée microbiologiquement a été évaluée à partir d'une analyse des données poolées issues de 5 études prospectives (1 étude *versus* caspofungine et 4 études en ouvert non comparatives). Les patients ont été traités pendant au moins 14 jours. Chez les patients cliniquement stables, un switch au traitement azolé par voie orale a été autorisé après une période de traitement minimum de 5 à 10 jours d'anidulafungine. Au total, 46 patients ont été inclus dans l'analyse. La majorité des patients présentaient une candidémie seule (84,8 % ; 39/46). Les agents pathogènes les plus couramment isolés à l'inclusion étaient *C. tropicalis* (34,8 % ; 16/46), *C. krusei* (19,6 % ; 9/46), *C. parapsilosis* (17,4 % ; 8/46), *C. albicans* (15,2 % ; 7/46) et *C. glabrata* (15,2 % ; 7/46). Le taux de succès global en fin de traitement par voie intraveineuse (critère principal) était de 56,5 % (26/46 patients) et à la fin de traitement était de 52,2 % (24/46 patients). La mortalité toutes causes confondues en fin d'étude (visite de suivi à 6 semaines) était de 45,7 % (21/46 patients).

L'efficacité de l'anidulafungine chez des patients adultes neutropéniques (définis par une numération absolue des neutrophiles  $\leq 500$  cellules/mm<sup>3</sup> à l'inclusion) ayant une candidose invasive a été évaluée dans un essai prospectif, en double aveugle, randomisé et contrôlé. Les patients éligibles ont été traités par anidulafungine (200 mg en dose de charge par voie intraveineuse suivie de 100 mg par jour par voie intraveineuse) ou par caspofungine (70 mg en dose de charge par voie intraveineuse suivie de 50 mg par jour par voie intraveineuse) (randomisation 2:1). Les patients ont été traités pendant au moins 14 jours. Chez les patients cliniquement stables, un switch au traitement azolé par voie orale a été autorisé après au moins 10 jours de traitement à l'étude. Au total, 14 patients neutropéniques ayant une candidose invasive confirmée microbiologiquement (population en mITT) ont été inclus dans l'étude (11 sous anidulafungine ; 3 sous caspofungine). La majorité des patients avaient uniquement une candidémie. Les agents pathogènes les plus couramment isolés à l'inclusion étaient *C. tropicalis* (4 anidulafungine, 0 caspofungine), *C. parapsilosis* (2 anidulafungine, 1 caspofungine), *C. krusei* (2 anidulafungine, 1 caspofungine) et *C. ciferrii* (2 anidulafungine, 0 caspofungine). Le taux de succès en fin de traitement par voie intraveineuse (critère principal) était de 72,7 % (8/11 patients) pour l'anidulafungine et de 100,0 % (3/3 patients) pour la caspofungine (différence de -27,3, IC à 95 % : -80,9, 40,3) ; Le taux de succès global à la fin de traitement était de 72,7 % (8/11 patients) pour l'anidulafungine et de 100,0 % (3/3 patients) pour la caspofungine (différence de -27,3, IC à 95 % : -80,9, 40,3). La mortalité toutes causes confondues à la visite de suivi à 6 semaines pour l'anidulafungine (population en mITT) était de 36,4 % (4/11 patients) et de 66,7 % (2/3 patients) pour la caspofungine.

Des patients ayant une candidose invasive confirmée microbiologiquement (population en mITT) et une neutropénie ont été identifiés dans l'analyse des données poolées issues de 4 études prospectives en ouvert et non comparatives. L'efficacité de l'anidulafungine (200 mg en dose de charge par voie intraveineuse

suivie par une dose de 100 mg par jour par voie intraveineuse) a été évaluée chez 35 patients adultes neutropéniques, définis par une numération absolue des neutrophiles  $\leq 500$  cellules/mm<sup>3</sup> ou des leucocytes  $\leq 500$  cellules/mm<sup>3</sup> pour 22 d'entre eux ou considérés par l'investigateur comme neutropéniques à l'inclusion pour 13 d'entre eux. Tous les patients ont été traités pendant au moins 14 jours. Chez les patients cliniquement stables, un switch au traitement azolé par voie orale a été autorisé après au moins 5 à 10 jours de traitement par anidulafungine. La majorité des patients avaient unecandidémie seule (85,7 %). Les agents pathogènes les plus couramment isolés à l'inclusion étaient *C. tropicalis* (12 patients), *C. albicans* (7 patients), *C. glabrata* (7 patients), *C. krusei* (7 patients) et *C. parapsilosis* (6 patients). Le taux de succès global à la fin du traitement par voie intraveineuse (critère principal) était de 51,4% (18/35 patients) et de 45,7% (16/35 patients) à la fin de traitement. La mortalité toutes causes confondues au Jour 28 était de 28,6% (10/35 patients). Les taux de succès global à la fin du traitement par voie intraveineuse et à la fin de traitement étaient tous deux de 53,8% (7/13 patients) chez les 13 patients considérés par les investigateurs comme neutropéniques à l'inclusion.

### Données supplémentaires sur les patients atteints d'infections tissulaires profondes

L'efficacité de l'anidulafungine (200 mg en dose de charge par voie intraveineuse suivie par une dose de 100 mg par jour par voie intraveineuse) chez des patients adultes ayant une candidose profonde confirmée microbiologiquement a été évaluée à partir d'une analyse des données poolées issues de 5 études prospectives (1 étude comparative et 4 études en ouvert). Les patients ont été traités pendant au moins 14 jours. Dans les 4 études en ouvert, un switch au traitement azolé par voie orale a été autorisé après au moins 5 à 10 jours de traitement par anidulafungine. Au total, 129 patients ont été inclus dans l'analyse. Vingt-et-un (16,3 %) présentaient une candidémie associée. Le score APACHE II moyen était de 14,9 (intervalle : 2 – 44). Les sites d'infection les plus fréquents incluaient la cavité péritonéale (54,3 % ; 70 sur 129), la voie hépatobiliaire (7,0 % ; 9 sur 129), la cavité pleurale (5,4 % ; 7 sur 129) et le rein (3,1 % ; 4 sur 129). Les agents pathogènes les plus fréquemment isolés dans les tissus profonds à l'inclusion étaient *C. albicans* (64,3 % ; 83 sur 129), *C. glabrata* (31,0 % ; 40 sur 129), *C. tropicalis* (11,6 % ; 15 sur 129) et *C. krusei* (5,4 % ; 7 sur 129). Le taux de succès global en fin de traitement par voie intraveineuse (critère principal) et à la fin de traitement, ainsi que la mortalité toutes causes confondues à la visite de suivi à 6 semaines sont indiqués dans le tableau 5.

**Tableau 5. Taux de succès global<sup>a</sup> et mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant une candidose profonde – analyse poolée**

	Population en mITT % (n/N)
<b>Taux de succès en FDT IV<sup>b</sup></b>	
Général	79,1 (102/129)
Cavité péritonéale	72,9 (51/70)
Voie hépatobiliaire	77,8 (7/9)
Cavité pleurale	85,7 (6/7)
Rein	75,0 (3/4)
<b>Taux de succès en FDT<sup>b</sup></b>	72,9 (94/129)
<b>Mortalité globale</b>	31,0 (40/129)

<sup>a</sup> Le succès de la réponse globale a été défini par le succès de la réponse clinique et microbiologique

<sup>b</sup> FTIV, fin du traitement par voie intraveineuse ; FDT, fin de traitement

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Propriétés pharmacocinétiques générales

La pharmacocinétique de l'anidulafungine a été établie chez des volontaires sains, dans des populations particulières et chez des patients. Il a été observé une faible variabilité interindividuelle de la valeur de l'exposition systémique (coefficient de variation d'environ 25 %). L'état d'équilibre a été atteint le premier jour après la dose de charge (deux fois la dose d'entretien quotidienne).

### Distribution

La pharmacocinétique de l'anidulafungine est caractérisée par une demi-vie de distribution rapide (0,5-1 heure) et un volume de distribution (30-50 litres) qui est comparable au volume total des liquides corporels. Chez l'homme, l'anidulafungine est très fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99 %). Il n'a pas été mené d'études de distribution tissulaire spécifique de l'anidulafungine chez l'homme. Il n'existe donc pas de données sur la pénétration de l'anidulafungine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et/ou à travers la barrière hémato-encéphalique.

### Biotransformation

Aucun métabolisme hépatique de l'anidulafungine n'a été observé. L'anidulafungine n'est ni un substrat, ni un inducteur ni un inhibiteur cliniquement pertinent des isoenzymes du cytochrome P450. Il est peu probable que l'anidulafungine ait des effets cliniquement significatifs sur le métabolisme des médicaments métabolisés via le cytochrome P450.

A la température et au pH physiologiques, l'anidulafungine subit une dégradation chimique lente en peptide à cycle ouvert qui ne possède pas d'activité antifongique. En conditions physiologiques, la demi-vie de dégradation de l'anidulafungine *in vitro* est d'environ 24 heures. *In vivo*, le produit à cycle ouvert est ensuite transformé en produits de dégradation peptidiques et éliminé essentiellement par voie biliaire.

### Élimination

La clairance de l'anidulafungine est d'environ 1 l/h. L'anidulafungine a une première demi-vie d'élimination d'environ 24 heures qui caractérise la plus grande partie du profil concentration plasmatique-temps et une demi-vie terminale de 40 à 50 heures qui caractérise la phase d'élimination terminale du profil.

Dans une étude clinique à dose unique, des volontaires sains ont reçu de l'anidulafungine radiomarquée au C<sup>14</sup> (88 mg environ). Environ 30 % de la dose radioactive administrée, dont moins de 10 % représentaient le médicament sous forme inchangée, ont été éliminés dans les fèces en 9 jours. Moins de 1 % de la dose radioactive administrée a été excrété dans l'urine, ce qui indique une clairance rénale négligeable. Les concentrations d'anidulafungine diminuent en dessous des limites inférieures de quantification 6 jours après l'administration. Des quantités négligeables de radioactivité liée au médicament ont été retrouvées dans le sang, l'urine et les fèces 8 semaines après la prise.

### Linéarité

L'anidulafungine présente une pharmacocinétique linéaire sur un large éventail de doses uniques quotidiennes (15 à 130 mg).

### Populations particulières

#### *Patients présentant des infections fongiques*

La pharmacocinétique de l'anidulafungine chez les patients avec des infections fongiques est comparable à celle observée chez des volontaires sains, sur la base des analyses pharmacocinétiques de population. Avec le schéma posologique 200 mg/100 mg par jour administré à une vitesse de perfusion de 1,1 mg/minute, la C<sub>max</sub> et les concentrations résiduelles (C<sub>min</sub>) à l'état d'équilibre

peuvent atteindre environ 7 et 3 mg/l respectivement, avec une ASC moyenne à l'état d'équilibre d'environ 110 mg·h/l.

#### *Poids*

Bien que le poids ait été identifié comme une source de variabilité de la clairance dans l'analyse de pharmacocinétique de population, le poids a peu de répercussions cliniques sur la pharmacocinétique de l'anidulafungine.

#### *Sexe*

Les concentrations plasmatiques de l'anidulafungine étaient comparables chez des hommes et des femmes sains. Dans les études à doses multiples menées chez des patients, la clairance du médicament a été un peu plus rapide (22 % environ) chez les hommes.

#### *Patients âgés*

L'analyse de pharmacocinétique de population a montré que la clairance moyenne était légèrement différente entre les groupes de patients âgés ( $\geq 65$  ans, CI médiane = 1,07 l/h) et de patients plus jeunes ( $< 65$  ans, CI médiane = 1,22 l/h), mais l'intervalle des valeurs de clairance a été comparable.

#### *Origine ethnique*

La pharmacocinétique de l'anidulafungine est comparable chez les sujets caucasiens, noirs, asiatiques et hispaniques.

#### *Séropositivité HIV*

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en cas de séropositivité HIV, quel que soit le traitement antirétroviral concomitant.

#### *Insuffisance hépatique*

L'anidulafungine ne subit pas de métabolisme hépatique. La pharmacocinétique de l'anidulafungine a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique de classe Child-Pugh A, B ou C. Les concentrations de l'anidulafungine n'étaient pas augmentées chez les patients présentant une insuffisance hépatique quel que soit son stade. Bien qu'une légère diminution de l'ASC ait été observée chez des patients présentant une insuffisance hépatique de classe Child-Pugh C, la diminution était dans les limites des estimations de population observées chez des patients sains.

#### *Insuffisance rénale*

La clairance rénale de l'anidulafungine est négligeable (moins de 1 %). Dans une étude clinique menée chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou à un stade terminal (sous dialyse), la pharmacocinétique de l'anidulafungine a été comparable à celle observée chez des patients ayant une fonction rénale normale. L'anidulafungine n'est pas dialysable et elle peut être administrée avant, pendant ou après des séances d'hémodialyse.

#### *Enfants*

La pharmacocinétique de l'anidulafungine après l'administration d'au moins cinq doses quotidiennes, a été étudiée chez 24 enfants (2 à 11 ans) et adolescents (12 à 17 ans) immunodéprimés et neutropéniques. L'état d'équilibre a été atteint le premier jour après la dose de charge (deux fois la dose d'entretien quotidienne) et la  $C_{max}$  et l' $ASC_{ss}$  ont augmenté de façon proportionnelle à la dose. Dans cette population, l'exposition systémique après la dose d'entretien quotidienne de 0,75 mg/kg/jour et de 1,5 mg/kg/jour a été comparable à celle observée chez des adultes après une dose de 50 mg/jour et 100 mg/jour respectivement. Les deux schémas ont été bien tolérés par ces patients.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des études de trois mois, des signes d'hépatotoxicité, dont une élévation des enzymes hépatiques et des modifications morphologiques, ont été observés chez le rat et le singe à des doses 4 à 6 fois supérieures à l'exposition thérapeutique clinique attendue. Les études de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique de l'anidulafungine. Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène de l'anidulafungine.

L'administration d'anidulafungine à des rats n'a pas eu d'effets sur la reproduction, y compris sur la fertilité des mâles et des femelles.

Chez le rat, l'anidulafungine a traversé la barrière placentaire et a été détectée dans le plasma fœtal.

Des études de développement embryo-fœtal ont été menées à des doses représentant 0,2 à 2 fois (chez le rat) et 1 à 4 fois (chez le lapin) la dose thérapeutique d'entretien proposée, soit 100 mg par jour. Chez le rat, l'anidulafungine n'a pas induit de toxicité sur le développement à la dose la plus élevée testée. Les effets sur le développement observés chez le lapin (légère réduction du poids des fœtus) ne sont survenus qu'à la plus haute dose testée, qui a été également materno-toxique.

La concentration d'anidulafungine dans le cerveau était faible chez les rats adultes et les rats nouveau-nés non infectés après administration d'une dose unique (le ratio concentration cerveau/plasma est d'environ 0,2). Cependant, les concentrations dans le cerveau ont augmenté chez les rats nouveau-nés non infectés après administration quotidienne d'une dose pendant cinq jours (le ratio concentration cerveau/plasma est d'environ 0,7). Dans les études à doses multiples chez des lapins atteints de candidose disséminée et chez des souris avec une infection du SNC à *Candida*, l'anidulafungine a réduit la charge fongique dans le cerveau.

Trois doses différentes d'anidulafungine ont été administrées à des rats, puis les animaux ont été anesthésiés dans l'heure suivante avec une association de kétamine et de xylazine. Les rats du groupe à dose élevée ont présenté des réactions liées à la perfusion qui ont été exacerbées par l'anesthésie. Certains animaux du groupe à dose intermédiaire ont présenté des réactions comparables, mais seulement après l'administration de l'anesthésie. Il n'a pas été observé d'effets indésirables chez les animaux du groupe à dose faible, en présence ou en l'absence d'anesthésie, ni de réactions liées à la perfusion en l'absence d'anesthésie dans le groupe à dose intermédiaire.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Fructose  
Mannitol  
Polysorbate 80  
Acide tartarique  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

## **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solutions d'électrolytes à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Des écarts de température ne dépassant pas 25°C pendant 96 heures sont permis et la poudre peut être conservée à nouveau au réfrigérateur.

### Solution reconstituée :

La solution reconstituée peut être conservée à une température ne dépassant pas 25°C pendant au maximum 24 heures.

Après reconstitution, la stabilité chimique et physique de la solution est démontrée pendant 24 heures à 25°C.

Pour des raisons microbiologiques et à condition de suivre les bonnes pratiques d'asepsie, la solution reconstituée peut être utilisée pendant au maximum 24 heures lorsqu'elle est conservée à 25 °C.

### Solution pour perfusion :

La solution pour perfusion peut être conservée à 25 °C pendant 48 heures ou congelée pendant au moins 72 heures.

Après dilution, la stabilité chimique et physique de la solution pour perfusion est démontrée pendant 48 heures à 25°C.

Pour des raisons microbiologiques et à condition de suivre les bonnes pratiques d'asepsie, la solution pour perfusion peut être utilisée pendant au maximum 48 heures après la préparation lorsqu'elle est conservée à 25 °C.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de verre de type I de 30 ml avec bouchon en élastomère (caoutchouc butyle avec une couche de polymère inerte à la surface de contact du produit et un lubrifiant sur la surface supérieure facilitant la fabrication) et muni d'une bague en aluminium avec capsule flip-off.

Boîte de 1 flacon

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.



ECALTA doit être reconstitué avec l'eau pour préparation injectable, puis dilué EXCLUSIVEMENT avec une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %). La compatibilité de la solution d'ECALTA reconstituée avec des produits intraveineux, des additifs ou des médicaments autres que le chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou le glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) n'a pas été établie.

#### Reconstitution

Reconstituer de façon aseptique chaque flacon avec 30 ml d'eau pour préparations injectables pour obtenir une concentration de 3,33 mg/ml. Le temps de reconstitution peut aller jusqu'à 5 minutes. Après dilution, la solution ne doit pas être utilisée en cas d'une décoloration ou de présence de particules.

#### Dilution et perfusion

Transférer de façon aseptique le contenu du ou des flacon(s) reconstitué(s) dans une poche (ou un flacon) pour perfusion IV contenant du chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %) pour obtenir une concentration d'anidulafungine de 0,77 mg/ml. Le tableau ci-dessous indique les volumes nécessaires pour chaque dose.

#### Dilutions pour l'administration d'ECALTA

<b>Dose</b>	<b>Nombre de flacons de poudre</b>	<b>Volume reconstitué total</b>	<b>Volume de perfusion<sup>A</sup></b>	<b>Volume total de perfusion<sup>B</sup></b>	<b>Vitesse de perfusion</b>	<b>Durée minimale de perfusion</b>
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

<sup>A</sup> Chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %).

<sup>B</sup> La concentration de la solution de perfusion est de 0,77 mg/ml.

La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 1,1 mg/min (équivalent à 1,4 ml/min après reconstitution et dilution selon les instructions) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Lorsque la solution et le flacon le permettent, les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de décoloration. En présence de particules ou d'une décoloration, la solution ne doit pas être utilisée.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE**

Pfizer Limited  
Ramsgate Road, Sandwich  
Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE EN TUNISIE**

8063131H

**9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE DANS LE PAYS TITULAIRE DE L'AMM**

**5 Septembre 2014.**