

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 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 les patients adultes et les patients pédiatriques âgés de 1 mois à < 18 ans (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.1).

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.

Posologie

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.

Population adulte (posologie et durée du traitement)

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.

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 (1 mois à < 18 ans) (posologie et durée du traitement)

Une dose de charge unique de 3,0 mg/kg (n'excédant pas 200 mg) doit être administrée le premier jour, suivie d'une dose d'entretien de 1,5 mg/kg (n'excédant pas 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.

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ECALTA chez les nouveau-nés (âge < 1 mois) n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4).

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 finale de 0,77 mg/ml de la solution pour perfusion. Chez un patient pédiatrique, le volume de la solution pour perfusion nécessaire pour administrer la dose variera selon le poids de l'enfant. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration (voir 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).

Population pédiatrique

Le traitement par ECALTA chez les nouveau-nés (âge < 1 mois) n'est pas recommandé. Le traitement des nouveau-nés nécessite de tenir compte de l'ampleur de la candidose disséminée, y compris dans le système nerveux central (SNC) ; les modèles infectieux non cliniques indiquent que des doses plus élevées d'anidulafungine sont nécessaires pour obtenir une pénétration adéquate dans le SNC (voir rubrique 5.3), ce qui entraîne des doses plus élevées de polysorbate 80, un excipient présent dans la formulation. Des doses élevées de polysorbates ont été associées à des toxicités menaçant potentiellement le pronostic vital chez les nouveau-nés, tel que cela a été rapporté dans la littérature.

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'efficacité et la sécurité de doses d'anidulafungine supérieures à celles recommandées dans la rubrique 4.2.

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 (voir rubrique 4.8).

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 présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et jeunes enfants (de moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir encore été diagnostiqués avec une IHF. Les médicaments (contenant du fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent engager le pronostic vital et ne doivent pas être administrés dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative. L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'anidulafungine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

ECALTA n'est pas recommandé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice pour la mère l'emporte nettement sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'anidulafungine est excrétée dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'anidulafungine dans le lait.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec ECALTA en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité 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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions liées à la perfusion ont été décrites avec l'anidulafungine dans des études cliniques, notamment une éruption cutanée, un prurit, dyspnée, bronchospasme, hypotension (événements fréquents), des bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur et une urticaire (événements peu fréquents), résumées dans le tableau 1 (voir rubrique 4.4).

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

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 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			
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	Élévation 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		Élévation de la créatininémie				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleur au site de perfusion			

* Voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

La sécurité de l'anidulafungine a été étudiée chez 68 patients pédiatriques (âgés de 1 mois à < 18 ans) présentant une CIC dans le cadre d'une étude pédiatrique prospective non comparative menée en ouvert (voir rubrique 5.1). La fréquence de certains événements indésirables hépatobiliaires, dont l'alanine aminotransférase (ALT) augmentée et l'aspartate aminotransférase (AST) augmentée, s'est accrue chez ces patients pédiatriques (7 à 10 %) par rapport à celle observée chez les adultes (2 %). Bien que le hasard ou des différences dans la sévérité de la maladie sous-jacente auraient pu contribuer à ces résultats, on ne peut exclure que les effets indésirables hépatobiliaires se produisent plus fréquemment chez les patients pédiatriques que chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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 (≤ 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]).

Dans un essai clinique pédiatrique, un sujet a reçu deux doses d'anidulafungine correspondant à 143 % de la dose prévue. Aucun effet indésirable clinique n'a été rapporté.

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 β -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 β -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).

<u>Espèce de <i>Candida</i></u>	<u>Concentration critique (CMI en mg/l)</u>	
	<u>≤S (sensible)</u>	<u>>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>	4	4
<i>Autres espèces de Candida</i> ¹	Données insuffisantes	

¹ Les concentrations critiques non liées à l'espèce ont été déterminées principalement à partir des données PK/PD et sont indépendantes des distributions de CMI des espèces spécifiques de *Candida*. Elles sont à utiliser uniquement pour les organismes qui n'ont pas de concentrations critiques spécifiques

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 (≤ 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 la prise de médicaments par voie orale 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 des médicaments 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 (mITT). Dans l'analyse d'efficacité principale, i.e. la réponse globale dans les populations en mITT 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 ≤ 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.

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

^a Anidulafungine moins fluconazole

^b Avec ou sans candidémie concomitante

^c Intra-abdominal

^d Données présentées pour les patients porteurs d'un seul agent pathogène à l'inclusion.

^e 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 :

Tableau 4. Mortalité		
	Anidulafungine	Fluconazole
Mortalité globale pendant l'étude	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)
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 ≤ 500 cellules/mm³, des leucocytes ≤ 500 cellules/mm³ 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 ≤ 500 cellules/mm³ 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 ≤ 500 cellules/mm³ ou des leucocytes ≤ 500 cellules/mm³ 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 une candidémie 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^a et mortalité toutes causes confondues chez les patients ayant une candidose profonde – analyse poolée

	Population en mITT % (n/N)
Taux de succès en FT IV^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)
Taux de succès en FDT^b	72,9 (94/129)
Mortalité globale	31,0 (40/129)

^a Le succès de la réponse globale a été défini par le succès de la réponse clinique et microbiologique
^b FTIV, fin du traitement par voie intraveineuse ; FDT, fin de traitement

Population pédiatrique

Une étude internationale prospective non comparative menée en ouvert a évalué la sécurité et l'efficacité de l'anidulafungine chez 68 patients pédiatriques âgés de 1 mois à < 18 ans souffrant de candidose invasive, y compris de candidémie (CIC). Les patients étaient stratifiés en fonction de l'âge (1 mois à < 2 ans, 2 à < 5 ans et 5 à < 18 ans) et recevaient l'anidulafungine par voie intraveineuse une fois par jour (dose de charge de 3,0 mg/kg le premier jour, suivie d'une dose d'entretien de 1,5 mg/kg

par jour) pendant un maximum de 35 jours, avant de passer éventuellement à du fluconazole par voie orale (6 – 12 mg/kg/jour, à raison d'un maximum de 800 mg/jour). Les patients ont été suivis 2 et 6 semaines après la fin du traitement.

Parmi les 68 patients ayant reçu l'anidulafungine, 64 présentaient une infection à *Candida* confirmée sur le plan microbiologique et ont été évalués pour mesurer l'efficacité dans la population en intention de traiter modifiée (mITT). Dans l'ensemble, 61 patients (92,2 %) présentaient du *Candida* isolé dans le sang uniquement. Les pathogènes les plus fréquemment isolés étaient *Candida albicans* (25 patients [39,1 %]), suivi de *Candida parapsilosis* (17 patients [26,6 %]) et *Candida tropicalis* (9 patients [14,1 %]). La réponse globale de succès était définie comme une réponse de succès clinique (guérison ou amélioration) et une réponse de succès microbiologique (éradication ou éradication présumée). Les taux de succès global dans la population en mITT sont présentés dans le tableau 6.

		Réponse globale de succès, n (%)			
Point-temps	Réponse globale	1 mois à < 2 ans (N = 16) n (n/N, %)	2 à < 5 ans (N = 18) n (n/N, %)	5 à < 18 ans (N = 30) n (n/N, %)	Global (N = 64) n (n/N, %)
FTIV	Succès	11 (68,8)	14 (77,8)	20 (66,7)	45 (70,3)
	IC à 95 %	(41,3 ; 89,0)	(52,4 ; 93,6)	(47,2 ; 82,7)	(57,6 ; 81,1)
FDT	Succès	11 (68,8)	14 (77,8)	21 (70,0)	46 (71,9)
	IC à 95 %	(41,3 ; 89,0)	(52,4 ; 93,6)	(50,6 ; 85,3)	(59,2 ; 82,4)
Suivi à 2 semaines	Succès	11 (68,8)	13 (72,2)	22 (73,3)	46 (71,9)
	IC à 95 %	(41,3 ; 89,0)	(46,5 ; 90,3)	(54,1 ; 87,7)	(59,2 ; 82,4)
Suivi à 6 semaines	Succès	11 (68,8)	12 (66,7)	20 (66,7)	43 (67,2)
	IC à 95 %	(41,3 ; 89,0)	(41,0 ; 86,7)	(47,2 ; 82,7)	(54,3 ; 78,4)

IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 % exact pour la proportion binomiale à l'aide de la méthode de Clopper-Pearson ; FTIV = fin du traitement par voie intraveineuse ; FDT = fin de tout traitement ; mITT = intention de traiter modifiée ; N = nombre de sujets dans la population ; n = nombre de sujets obtenant des réponses

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 C¹⁴ (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_{max} et les concentrations résiduelles (C_{min}) 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 (≥ 65 ans, Cl médiane = 1,07 l/h) et de patients plus jeunes (< 65 ans, Cl 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.

Population pédiatrique

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.

La pharmacocinétique de l'anidulafungine a été étudiée chez 66 patients pédiatriques (âgés de 1 mois à < 18 ans) présentant une CIC dans le cadre d'une étude pédiatrique prospective non comparative menée en ouvert après l'administration d'une dose de charge de 3,0 mg/kg et d'une dose d'entretien de 1,5 mg/kg par jour (voir rubrique 5.1). D'après l'analyse pharmacocinétique de population des données combinées issues de patients adultes et pédiatriques présentant une CIC, les paramètres d'exposition moyenne ($ASC_{0-24,ss}$ et $C_{min,ss}$) à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques de toutes les tranches d'âge (1 mois à < 2 ans, 2 à < 5 ans et 5 à < 18 ans) étaient comparables à ceux observés chez les adultes recevant une dose de charge de 200 mg puis une dose d'entretien de 100 mg par jour. La CL ajustée selon le poids corporel (l/h/kg) et le volume de distribution à l'état d'équilibre (l/kg) étaient similaires dans toutes les tranches d'âge.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans des études de toxicité 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 long-terme chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène 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 foeto-placentaire et a été détectée dans le plasma des fœtus.

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 de la descendance à la

dose la plus élevée testée. Des effets sur le développement ont été observés chez le lapin (légère réduction du poids des fœtus), mais ne sont survenus qu'à la dose la plus forte, qui a également provoqué une toxicité maternelle.

Après administration d'une dose unique d'anidulafungine, sa concentration dans le cerveau était faible chez les rats adultes et les rats nouveau-nés non infectés (ratio de concentration cerveau/plasma d'environ 0,2).

Cependant, après administration répétée d'anidulafungine pendant 5 jours, les concentrations dans le cerveau ont augmenté chez les rats nouveau-nés non infectés (ratio de concentration cerveau/plasma d'environ 0,7). Dans les études à doses répétées chez des lapins atteints de candidose disséminée et chez des souris avec une infection du système nerveux central (SNC) à *Candida*, l'anidulafungine a réduit la charge fongique dans le cerveau.

Les résultats des études de pharmacocinétique/pharmacodynamie réalisées sur des modèles de lapin souffrant de candidose disséminée et de méningoencéphalite hémotogène à *Candida* ont indiqué que des doses plus élevées d'anidulafungine étaient nécessaires pour traiter de façon optimale les infections des tissus du SNC, comparativement aux infections des autres tissus hors SNC (voir rubrique 4.4).

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

Des études menées sur des rats juvéniles n'ont pas indiqué une plus grande sensibilité de ces animaux à l'hépatotoxicité associée à l'anidulafungine par rapport aux animaux adultes.

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.

Ne pas congeler.

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 ou sinon caoutchouc bromobutyle avec un lubrifiant) 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. La solution pour perfusion ne doit pas être congelée.

Reconstitution

Reconstituer de façon aseptique chaque flacon avec 30 ml d'eau pour préparation injectable 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

Dose	Nombre de flacons de poudre	Volume reconstitué total	Volume de perfusion^A	Volume total de perfusion^B	Vitesse de perfusion	Durée minimale de 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 Chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %).

^B La concentration de la solution de perfusion est de 0,77 mg/ml.

Le contenu du flacon reconstitué doit être dilué conformément au tableau ci-dessus pour obtenir une concentration finale de la solution pour perfusion de 0,77 mg/ml. Chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à < 18 ans, le volume de solution pour perfusion nécessaire pour administrer la dose dépendra du poids corporel du patient (voir rubrique 4.2).

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).

La solution doit être inspectée visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. En présence de particules ou d'une coloration anormale, 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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/416/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première utilisation : 20 septembre 2007

Date du dernier renouvellement : 28 août 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte en carton

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ECALTA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
anidulafungine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : fructose, mannitol, polysorbate 80, acide tartrique, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Un flacon

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour usage intraveineux seulement.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MONTH – YYYY}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/416/002

13. NUMERO DU LOT

Lot: {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

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

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

ECALTA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
anidulafungine
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP: {MM/YYYY}

4. NUMERO DU LOT

Lot: {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

100 mg

6. AUTRES

A conserver au réfrigérateur

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

ECALTA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Anidulafungine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament pour vous ou votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que ECALTA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ECALTA pour vous ou votre enfant
3. Comment utiliser ECALTA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ECALTA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

ECALTA contient la substance active appelée anidulafungine et est prescrit chez l'adulte et l'enfant âgé de 1 mois à moins de 18 ans pour traiter un type d'infection fongique du sang ou d'autres organes appelée candidose invasive. L'infection est due à des champignons (levures) appelés *Candida*.

ECALTA appartient à un groupe de médicaments appelés échinocandines. Ces médicaments sont utilisés pour traiter les infections fongiques graves.

ECALTA empêche le développement normal des parois cellulaires fongiques. Par la présence d'ECALTA, la paroi des cellules fongiques devient incomplète ou défectueuse, ce qui rend les cellules fragiles ou incapables de proliférer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ECALTA pour vous ou votre enfant ?

N'utilisez jamais ECALTA

- si vous êtes allergique à l'anidulafungine, à d'autres échinocandines (par ex., acétate de caspofungine) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser ECALTA.

Votre médecin peut décider de surveiller

- votre fonction hépatique plus étroitement si vous développez des troubles hépatiques pendant votre traitement
- si vous recevez des produits anesthésiques pendant votre traitement par ECALTA
- tout signe de réaction allergique telle que des démangeaisons, des sifflements, une peau tachetée
- tout signe de réaction liée à la perfusion pouvant inclure une éruption cutanée, une urticaire, des démangeaisons, des rougeurs
- un essoufflement/des difficultés pour respirer, des sensations vertigineuses ou des étourdissements

Enfants et adolescents

ECALTA ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de moins d'un mois.

Autres médicaments et ECALTA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Les effets d'ECALTA sur la femme enceinte ne sont pas connus. Par conséquent, l'utilisation d'ECALTA pendant la grossesse est déconseillée. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace. Si vous tombez enceinte pendant le traitement par ECALTA, contactez immédiatement votre médecin.

Les effets d'ECALTA sur les femmes qui allaitent ne sont pas connus. Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser ECALTA.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

ECALTA contient du fructose

Ce médicament contient du fructose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé(e) que vous présentiez une intolérance à certains sucres, consultez le avant d'utiliser ce médicament.

Si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce médicament. Les patients atteints d'IHF ne peuvent pas décomposer le fructose contenu dans ce médicament, ce qui peut engendrer de graves effets indésirables.

Vous devez informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une IHF ou si votre enfant ne peut plus consommer d'aliments ou de boissons sucrés du fait de nausées, de vomissements ou d'effets désagréables tels que des ballonnements, des crampes d'estomac ou la diarrhée.

3. Comment utiliser ECALTA

ECALTA doit toujours être préparé et administré à vous ou votre enfant par un médecin ou un professionnel de santé. Des informations supplémentaires sur le mode de préparation se trouvent à la fin de la notice, à la rubrique destinée exclusivement aux professionnels de santé.

Chez l'adulte, le traitement commence par une dose de 200 mg le premier jour (dose de charge), suivie les jours suivants d'une dose quotidienne de 100 mg (dose d'entretien).

Chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 1 mois à moins de 18 ans), le traitement commence par une dose de 3,0 mg/kg (n'excédant pas 200 mg) le premier jour (dose de charge). Elle est suivie d'une dose de

1,5 mg/kg (n'excédant pas 100 mg) par jour (dose d'entretien). La dose administrée dépend du poids du patient.

ECALTA vous sera administré une fois par jour, en perfusion lente (en goutte à goutte) dans une veine. Chez l'adulte, la perfusion durera au moins 1 heure et 30 minutes pour la dose d'entretien et 3 heures pour la dose de charge. Chez l'enfant et l'adolescent, la perfusion pourra durer moins longtemps en fonction du poids du patient.

Votre médecin déterminera la durée de votre traitement et la dose d'ECALTA que vous devrez recevoir chaque jour et il surveillera votre réponse au traitement et votre état clinique.

En général, le traitement doit être poursuivi pendant 14 jours au moins après le dernier jour de détection de levures (*Candida*) dans votre sang.

Si vous avez reçu plus d'ECALTA que vous n'auriez dû

Si vous pensez que l'on vous a administré trop d'ECALTA, parlez-en immédiatement à votre médecin ou à un autre professionnel de santé.

Si vous oubliez d'utiliser ECALTA

Comme ce médicament vous sera administré sous surveillance médicale étroite, il est peu probable qu'une dose puisse être oubliée. Toutefois si vous pensez qu'une dose a été omise, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous ne devez pas recevoir une dose double par votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser ECALTA

Vous ne devriez présenter aucun effet dû au médicament si votre médecin arrête le traitement par ECALTA.

Votre médecin peut vous prescrire un autre médicament après le traitement par ECALTA pour continuer à traiter votre infection fongique ou pour l'empêcher de récidiver.

Si vos premiers symptômes réapparaissent, informez-en immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains de ces effets indésirables peuvent être observés par votre médecin lors de la surveillance de votre réponse au traitement et lors de la surveillance de votre état de santé.

Des réactions allergiques menaçant le pronostic vital pouvant potentiellement inclure des difficultés à respirer avec des sifflements ou une aggravation d'une éruption cutanée existante ont été rarement rapportées pendant l'administration d'ECALTA.

Effets indésirables graves – informez immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé si l'un des effets indésirables suivants survient :

- Convulsions (crises d'épilepsie)
- Rougeur du visage
- Eruption cutanée étendue, prurit (démangeaisons)
- Bouffées de chaleur
- Urticaire
- Contraction soudaine des muscles entourant les voies respiratoires conduisant à une respiration sifflante ou à une toux
- Difficulté à respirer

Autres effets indésirables

Les effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) sont :

- Taux faible de potassium (hypokaliémie)
- Diarrhée
- Nausées

Les effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) sont :

- Convulsions (crises d'épilepsie)
- Maux de tête
- Vomissements
- Modifications des résultats des tests sanguins de la fonction hépatique
- Eruption cutanée étendue, prurit (démangeaisons)
- Modifications des résultats des tests sanguins de la fonction rénale
- Ecoulement anormal de la bile, de la vésicule biliaire à l'intestin (cholestase)
- Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang)
- Hypertension
- Pression artérielle basse
- Contraction soudaine des muscles entourant les voies respiratoires conduisant à une respiration sifflante ou à une toux
- Difficulté à respirer

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) sont :

- Troubles de la coagulation
- Rougeur du visage
- Bouffées de chaleur
- Douleurs gastriques
- Urticaire
- Douleur au site de perfusion

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Réactions allergiques menaçant le pronostic vital

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver ECALTA

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

La solution reconstituée peut être conservée à une température ne dépassant pas 25 °C pendant au maximum 24 heures. La solution pour perfusion peut être conservée à 25 °C (à température ambiante) pendant 48 heures (ne pas congeler) et doit être administrée à 25 °C (à température ambiante) dans les 48 heures.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ECALTA

- La substance active est l'anidulafungine. Chaque flacon de poudre contient 100 mg d'anidulafungine.
- Les autres composants sont : fructose, mannitol, polysorbate 80, acide tartrique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

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

ECALTA est présenté dans une boîte contenant 1 flacon de 100 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

La poudre est de couleur blanche à blanchâtre.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique

Fabricant

Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België /Belgique/Belgien

Pfizer S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL

filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.

Tél: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0) 800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.,
Sími: + 354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL
Filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel : +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.,
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 214 235 500

România

Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 5505 2000

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

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

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

<-----
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé et s'appliquent seulement à la présentation flacon unique ECALTA 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion :

Le contenu du flacon doit être reconstitué avec l'eau pour préparation injectable, puis dilué EXCLUSIVEMENT avec du 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. La solution pour perfusion ne doit pas être congelée.

Reconstitution

Reconstituer de façon aseptique chaque flacon avec 30 ml d'eau pour préparation injectable 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 en présence de particules.

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

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 finale de la solution pour perfusion d'anidulafungine de 0,77 mg/ml. Chez l'enfant et l'adolescent, le volume de la solution pour perfusion nécessaire pour administrer la dose variera en fonction du poids de l'enfant. Le tableau ci-dessous indique les volumes nécessaires pour chaque dose.

Dilutions pour l'administration d'ECALTA

Dose	Nombre de flacons de poudre	Volume reconstitué total	Volume de perfusion^A	Volume total de perfusion^B	Vitesse de perfusion	Durée minimale de 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 Chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %) ou du glucose pour perfusion à 50 mg/ml (5 %).

^B 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).

Lorsque la solution et le flacon le permettent, les produits 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.

A usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.