

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrERAXIS^{MD}

Anidulafungine pour injection

Poudre pour solution, 100 mg/fiole, pour administration intraveineuse

Antifongique

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

Date d'autorisation initiale :
14 novembre 2007

Date de révision :
8 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 262044

M.D. de Vicuron Holdings LLC
Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI, 2023

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	2023-05
1 Indications, 1.1 Enfants	2023-05
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2023-05
7 Mises en garde et précautions, 7.1.3 Enfants	2023-05

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
4.3 Reconstitution.....	5
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	9
7.1.3 Enfants	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	10

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants	10
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	11
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	11
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliment	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	16
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie.....	17
10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		22
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	22
14.1	Études cliniques par indication.....	22
14.2	Résultats de l'étude.....	23
15	MICROBIOLOGIE	26
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		29

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ERAXIS (anidulafungine) est indiqué pour :

- le traitement des candidoses invasives et de la candidémie chez les adultes non neutropéniques et chez les enfants à partir de un mois ([voir 14 ÉTUDES CLINIQUES](#))

ERAXIS n'a pas fait l'objet d'études dans le traitement de l'endocardite, de l'ostéomyélite et de la méningite à *Candida*, ni dans celui des infections à *C. krusei*. Le nombre de patients neutropéniques dans les études cliniques n'était pas suffisant pour établir l'efficacité du médicament chez cette population ([voir 14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

Enfants (à partir de un mois) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'ERAXIS ont été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population ([voir 14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Enfants (de moins de un mois) : L'innocuité et l'efficacité d'ERAXIS n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de un mois. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge ([voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ERAXIS est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'anidulafungine, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, à un composant du contenant, ou encore à d'autres échinocandines. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Avant d'employer ERAXIS, il faut d'abord le reconstituer avec de l'eau pour injection afin d'obtenir une solution à 3,33 mg/mL, puis diluer la solution reconstituée conformément aux directives énoncées à la sous-section [4.3 Reconstitution](#) pour obtenir une solution à 0,77 mg/mL.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Il convient de prélever des échantillons aux fins de cultures fongiques et d'autres épreuves de laboratoire pertinentes (y compris des examens histopathologiques) avant l'instauration du traitement

afin d'isoler et d'identifier le ou les organismes en cause. Il est cependant possible d'amorcer le traitement avant que les résultats des cultures et des épreuves de laboratoire soient connus. Le traitement antifongique devra toutefois être ajusté à la lumière de ces résultats.

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

Insuffisants rénaux ou hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Il n'est pas non plus nécessaire d'ajuster la dose en présence d'une quelconque insuffisance rénale, même chez les patients dialysés. L'anidulafungine peut être administrée sans égard à l'horaire des séances d'hémodialyse (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Autres populations particulières

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction du sexe, de l'origine ethnique, de la présence du VIH ou de l'âge chez les patients adultes (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Enfants (à partir de un mois)

Candidose invasive, y compris la candidémie

La posologie recommandée consiste en une dose d'attaque de 3,0 mg/kg d'anidulafungine (sans dépasser 200 mg) le jour 1, suivie d'une dose quotidienne de 1,5 mg/kg (sans dépasser 100 mg) par la suite. En général, le traitement antifongique doit se poursuivre au moins 14 jours après l'obtention de la dernière culture négative (définie comme la deuxième de deux cultures négatives consécutives obtenues à intervalle d'au moins 24 heures après l'obtention de la dernière culture positive) et l'atténuation des signes et symptômes cliniques de la candidose invasive, y compris la candidémie. Le passage à un antifongique oral peut se faire après une période d'au moins 10 jours de traitement intraveineux par l'anidulafungine.

L'efficacité et l'innocuité de l'anidulafungine n'ont pas été établies chez les nouveau-nés (âgés de moins de un mois) (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux

L'anidulafungine doit être reconstituée avec de l'eau stérile pour injection, puis diluée UNIQUEMENT avec du dextrose pour injection à 5 %, USP ou du chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP (soluté physiologique normal). La compatibilité de la solution reconstituée avec des substances intraveineuses, additifs ou médicaments autres que le dextrose pour injection à 5 %, USP et le chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP (soluté physiologique normal) n'a pas été établie. La solution pour perfusion ne doit pas être congelée.

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

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

Dilution et perfusion

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

Dilutions requises aux fins d'administration de l'anidulafungine

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

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

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

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

La solution pour perfusion doit être conservée à une température de 15 à 30 °C, pendant 48 heures tout au plus. Ne pas congeler. Pour usage unique.

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

Pour obtenir de plus amples renseignements sur la conservation et la stabilité de la solution après sa reconstitution et sa dilution, consulter la section [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#).

4.4 Administration

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

5 SURDOSAGE

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

Au cours des essais cliniques, une dose unique de 400 mg d'anidulafungine a été administrée par inadvertance à titre de dose d'attaque; aucun effet indésirable clinique n'a été signalé. Dans une étude menée auprès de 10 volontaires sains ayant reçu une dose d'attaque de 260 mg suivie d'une dose

quotidienne de 130 mg, l'anidulafungine a été bien tolérée, sans effets toxiques limitant la dose. Cependant, 3 des 10 sujets ont connu une élévation passagère et asymptomatique des transaminases (≤ 3 fois la limite supérieure de la normale).

Au cours d'un essai clinique réalisé chez l'enfant, un sujet a reçu à deux reprises une dose d'anidulafungine correspondant à 143 % de la dose prévue; aucun effet indésirable clinique n'a été signalé.

L'anidulafungine n'est pas dialysable.

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	La fiole d'ingrédient actif contient 100 mg d'anidulafungine à reconstituer avec de l'eau pour injection. La solution reconstituée contient 3,33 mg/mL d'anidulafungine tandis que la solution pour perfusion de 130 mL contient 0,77 mg/mL d'anidulafungine.	Fructose, mannitol, polysorbate 80, acide tartrique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Présentation et conditionnement

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

Poudre d'anidulafungine

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

Composition

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les personnes présentant une intolérance au fructose, problème héréditaire rare, ne doivent pas prendre ce médicament.

Débit de perfusion

Des réactions indésirables liées à la perfusion, y compris des cas d'éruptions cutanées, d'urticaire, de bouffées vasomotrices, de prurit, de dyspnée, de bronchospasme et d'hypotension, ont été signalées par suite de l'emploi de l'anidulafungine. Les effets indésirables liés à la perfusion sont rares lorsque le débit de perfusion de l'anidulafungine demeure inférieur à 1,1 mg/min (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée chez l'animal n'a permis d'évaluer le potentiel carcinogène de l'anidulafungine. Les données relatives à l'animal sont présentées sous la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Système immunitaire

Réactions anaphylactiques

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les études menées chez l'animal n'ont mis en évidence aucune toxicité sélective pour la reproduction (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Aucune étude comparative adéquate n'a cependant été menée auprès de femmes enceintes. Par conséquent, on ne doit prescrire ERAXIS (anidulafungine) durant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Des études ont révélé que l'anidulafungine est excrétée dans le lait maternel chez l'animal (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)), mais on ne sait pas si elle l'est chez l'humain. Il faut donc choisir entre l'allaitement et le traitement par l'anidulafungine, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et des effets bénéfiques du traitement par l'anidulafungine pour la mère.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ERAXIS n'ont pas été établies chez les nouveau-nés de moins de un mois. D'après des modèles d'infection non cliniques, l'administration de doses plus élevées d'anidulafungine, et par conséquent de polysorbate 80, un excipient de la préparation, est nécessaire pour permettre la pénétration adéquate de l'anidulafungine dans le SNC (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Or, des doses élevées de polysorbates ont été associées à des effets toxiques potentiellement mortels chez les nouveau-nés, comme précisé dans la littérature. On ne dispose pas de données cliniques permettant d'étayer l'efficacité et l'innocuité de doses d'anidulafungine supérieures aux doses recommandées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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

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

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

^b Dose d'entretien

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants

L'innocuité de l'anidulafungine a été évaluée dans le cadre d'une étude prospective non comparative, menée sans insu auprès de 68 enfants (âgés de 1 mois à < 18 ans) atteints de candidose invasive (y compris de candidémie) (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Le tableau des manifestations indésirables qui s'est dégagé au sein de cette population était semblable à celui des adultes atteints de candidose invasive, y compris de candidémie. Cependant, la fréquence de certains effets indésirables

hépatobiliaires, notamment la hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT) et la hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), était plus élevée (7 à 10 %) chez ces enfants que chez les adultes (2 %). Bien que le risque de maladie sous-jacente ou les différences de gravité d'une telle maladie aient pu contribuer à cet écart, on ne peut exclure la possibilité que la fréquence des effets indésirables hépatobiliaires soit plus élevée chez les enfants que chez les adultes.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

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

Circonstances sociales : passage précoce à l'âge adulte

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

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

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

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

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

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

Troubles du système nerveux : céphalées, convulsions

Troubles hépatobiliaires : cholestase

Troubles oculaires : vue brouillée, douleur oculaire, troubles visuels

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, hypertension

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

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

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

Paramètre (facteur de multiplication)	ERAXIS à 100 mg ^a (N = 131) n (%)			Fluconazole à 400 mg ^a (N = 125) n (%)		
	En cours de traitement	FTIV	VS 6s	En cours de traitement	FTIV	VS 6s
Granulocytes neutrophiles à noyau en bâtonnet	n = 55	n = 56	n = 39	n = 49	n = 56	n = 28
Augmentation (2,0)	2 (3,6)	2 (3,6)	0	2 (4,1)	3 (5,4)	2 (7,1)
Diminution (0,75)	3 (5,5)	2 (3,6)	3 (7,7)	4 (8,2)	1 (1,8)	1 (3,6)
Basophiles	n = 90	n = 100	n = 63	n = 79	n = 97	n = 48
Augmentation (2,0)	0	0	0	0	0	1 (2,1)
Diminution (0,75)	3 (3,3)	1 (1,0)	0	0	0	0
Éosinophiles	n = 94	n = 103	n = 66	n = 80	n = 98	n = 49
Augmentation (4,0)	3 (3,2)	3 (2,9)	5 (7,6)	7 (8,8)	4 (4,1)	3 (6,1)
Hématocrite	n = 105	n = 119	n = 74	n = 84	n = 107	n = 58
Augmentation (1,4)	6 (5,7)	2 (1,7)	5 (6,8)	2 (2,4)	4 (3,7)	1 (1,7)
Diminution (0,25)	7 (6,7)	3 (2,5)	5 (6,8)	5 (6,0)	2 (1,9)	2 (3,4)
Hémoglobine	n = 105	n = 119	n = 74	n = 85	n = 107	n = 58
Augmentation (1,4)	4 (3,8)	3 (2,5)	5 (6,8)	3 (3,5)	4 (3,7)	3 (5,2)
Diminution (0,25)	8 (7,6)	3 (2,5)	5 (6,8)	4 (4,7)	2 (1,9)	2 (3,4)
Lymphocytes	n = 99	n = 105	n = 69	n = 82	n = 99	n = 50
Augmentation (2,0)	27 (27,3)	22 (21,0)	17 (24,6)	19 (23,2)	20 (20,2)	7 (14,0)
Diminution (0,75)	4 (4,0)	3 (2,9)	0	2 (2,4)	6 (6,1)	0
Monocytes	n = 98	n = 105	n = 67	n = 82	n = 99	n = 50
Augmentation (2,0)	6 (6,1)	2 (1,9)	3 (4,5)	8 (9,8)	10 (10,1)	1 (2,0)
Diminution (0,75)	4 (4,1)	1 (1,0)	1 (1,5)	1 (1,2)	3 (3,0)	1 (2,0)
Neutrophiles	n = 99	n = 105	n = 68	n = 82	n = 99	n = 50
Augmentation (2,0)	3 (3,0)	1 (1,0)	1 (1,5)	0	2 (2,0)	0
Diminution (0,75)	2 (2,0)	0	0	0	0	0
Numération plaquettaire	n = 105	n = 119	n = 74	n = 84	n = 107	n = 57
Augmentation (2,0)	12 (11,4)	11 (9,2)	9 (12,2)	6 (7,1)	11 (10,3)	1 (1,8)
Diminution (0,4)	4 (3,8)	4 (3,4)	4 (5,4)	10 (11,9)	5 (4,7)	3 (5,3)
Numération leucocytaire	n = 105	n = 119	n = 74	n = 85	n = 107	n = 58
Augmentation (2,0)	13 (12,4)	9 (7,6)	2 (2,7)	5 (5,9)	9 (8,4)	4 (6,9)

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

^a Dose d'entretien

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

Anomalies dans les résultats biologiques

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

Tableau 3 – Changements biologiques potentiellement d'importance clinique survenus chez $\geq 2,0$ % des sujets ayant reçu ERAXIS ou du fluconazole pour le traitement de la candidémie et/ou d'autres infections à <i>Candida</i>						
Paramètre (facteur de multiplication)	ERAXIS à 100 mg ^a (N = 131) n (%)			Fluconazole à 400 mg ^a (N = 125) n (%)		
	En cours de traitement	FTIV	VS 6s	En cours de traitement	FTIV	VS 6s
Phosphatases alcalines	n = 88	n = 86	n = 61	n = 80	n = 85	n = 48
Augmentation (2,0)	14 (15,9)	14 (16,3)	5 (8,2)	12 (15,0)	14 (16,5)	10 (20,8)
ALAT	n = 91	n = 86	n = 60	n = 79	n = 84	n = 49
Augmentation (3,0)	5 (5,5)	5 (5,8)	2 (3,3)	2 (2,5)	6 (7,1)	3 (6,1)
ASAT	n = 88	n = 86	n = 61	n = 79	n = 86	n = 48
Augmentation (3,0)	4 (4,5)	1 (1,2)	1 (1,6)	2 (2,5)	7 (8,1)	4 (8,3)
Azote uréique du sang	n = 98	n = 108	n = 65	n = 83	n = 106	n = 55
Augmentation (3,0)	1 (1,0)	3 (2,8)	3 (4,6)	3 (3,6)	2 (1,9)	0
CO₂	n = 95	n = 108	n = 61	n = 79	n = 98	n = 51
Augmentation (1,3)	6 (6,3)	6 (5,6)	3 (4,9)	7 (8,9)	3 (3,1)	1 (2,0)
Créatinine	n = 104	n = 114	n = 71	n = 85	n = 108	n = 56
Augmentation (2,0)	3 (2,9)	4 (3,5)	3 (4,2)	2 (2,4)	2 (1,9)	1 (1,8)
Glucose	n = 96	n = 110	n = 62	n = 82	n = 101	n = 54
Augmentation (3,0)	1 (1,0)	0	2 (3,2)	1 (1,2)	2 (2,0)	2 (3,7)
Diminution (0,4)	6 (6,3)	7 (6,4)	2 (3,2)	6 (7,3)	5 (5,0)	0
Potassium	n = 104	n = 118	n = 70	n = 86	n = 108	n = 56
Augmentation (1,2)	3 (2,9)	6 (5,1)	1 (1,4)	7 (8,1)	6 (5,6)	2 (3,6)
Diminution (0,15)	14 (13,5)	8 (6,8)	3 (4,3)	12 (14,0)	7 (6,5)	3 (5,4)
Sodium	n = 103	n = 118	n = 70	n = 86	n = 109	n = 56
Augmentation (1,1)	3 (2,9)	1 (0,8)	1 (1,4)	3 (3,5)	2 (1,8)	1 (1,8)
Diminution (0,1)	2 (1,9)	2 (1,7)	0	2 (2,3)	1 (0,9)	0
Bilirubine totale	n = 86	n = 84	n = 58	n = 79	n = 88	n = 47
Augmentation (3,0)	4 (4,7)	1 (1,2)	0	2 (2,5)	6 (6,8)	2 (4,3)

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

^a Dose d'entretien

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Métabolisme et nutrition (déshydratation)

Foie et vésicule biliaire (obstruction du canal cholédoque)

Organisme entier et point de perfusion (réactions au point de perfusion)

Système nerveux (accident vasculaire cérébral, convulsions)

Sang et système lymphatique (leucopénie)

Épreuves de laboratoire (taux accru de créatinine dans le sang, taux accru d'urée dans le sang, diminution des concentrations de tacrolimus, taux accru d'enzymes hépatiques, anomalies des épreuves de la fonction hépatique, diminution de la numération leucocytaire)

Système immunitaire (choc ou réaction anaphylactique)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les études précliniques in vitro et in vivo de même que les études cliniques ont démontré que l'anidulafungine n'est ni un substrat, ni un inducteur, ni un inhibiteur d'importance clinique des isoenzymes du cytochrome P450. Les études sur les interactions médicamenteuses ont été menées exclusivement auprès d'adultes. La clairance rénale de l'anidulafungine est négligeable (< 1 %). On s'attend à très peu d'interactions avec les médicaments pris en concomitance (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)*).

Les études in vitro ont montré que l'anidulafungine n'est pas métabolisée par des hépatocytes isolés chez l'humain ni par le cytochrome P450 humain. Elle n'inhibe pas de façon significative l'action des isoformes de ce dernier (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A3/4) aux concentrations pertinentes en clinique. Il est cependant à noter que les études in vitro n'excluent pas totalement la possibilité d'interactions in vivo.

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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

des médicaments n'est recommandé lorsque l'anidulafungine est employée conjointement avec la cyclosporine, le voriconazole ou le tacrolimus.

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

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

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

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

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

Médicament administré en concomitance	Dose	Dose d'anidulafungine	N	Rapport moyen (IC à 90 %) des paramètres pharmacocinétiques du médicament concomitant avec/sans anidulafungine Aucun effet = 1,00		
				C _{max}	ASC	Commentaire clinique
Voriconazole	400 mg par voie orale, 2 f.p.j. × 1 jour, puis 200 mg par voie orale, 2 f.p.j. × 3 jours	200 mg par voie i.v., 1 f.p.j. × 1 jour, puis 100 mg par voie i.v., 1 f.p.j. × 3 jours	17	0,94 (0,89 à 0,98)	0,97 (0,92 à 1,03)	Aucun ajustement posologique requis

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

Autres médicaments

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

10.3 Pharmacocinétique

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

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

^a Paramètres tirés d'études distinctes

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

^c Données recueillies le 7^e jour

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

^e Voir SURDOSAGE

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

C_{min} = concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre
ASC = aire sous la courbe des concentrations à l'état d'équilibre en fonction du temps
Cl = clairance
 $t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination terminale
CV = coefficient de variation

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

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

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

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

Élimination : Dans une étude clinique où on a administré une dose unique d'anidulafungine (~ 88 mg) radiomarquée au C^{14} à des sujets sains, environ 30 % de l'élément radioactif a été récupéré dans les fèces en 9 jours (dont moins de 10 % dans le médicament inchangé) et moins de 1 %, dans l'urine. Les concentrations d'anidulafungine ont chuté en deçà du seuil de détection 6 jours après l'administration de la dose. Des quantités négligeables de l'élément radioactif ont été retrouvées dans le sang, l'urine et les fèces après 8 semaines.

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

Populations particulières et états pathologiques

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

pharmacocinétique à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose d'entretien de 50 ou de 100 mg/jour (après une dose d'attaque).

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

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

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

^c DA/DE : dose d'attaque/dose d'entretien
CV = coefficient de variation

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

Les paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine ont été étudiés chez 66 enfants (âgés de 1 mois à < 18 ans) atteints de candidose invasive, y compris de candidémie, dans le cadre d'une étude prospective non comparative menée sans insu après l'administration d'une dose d'attaque de 3,0 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 1,5 mg/kg/jour (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Selon une analyse pharmacocinétique populationnelle ayant porté sur les données regroupées d'adultes et d'enfants atteints de candidose invasive, y compris de candidémie, les paramètres de l'exposition moyenne à l'état d'équilibre (ASC₀₋₂₄ et C_{min} à l'état d'équilibre) relatifs à l'ensemble des enfants de tous les groupes d'âge (de 1 mois à < 2 ans, de 2 à < 5 ans et de 5 à < 18 ans) étaient comparables à ceux des adultes ayant reçu une dose d'attaque de 200 mg suivie d'une dose d'entretien de 100 mg/jour. La clairance ajustée en fonction du poids corporel (L/h/kg) et le volume de distribution à l'état d'équilibre (L/kg) étaient similaires dans tous les groupes d'âge.

- **Personnes âgées :** L'analyse pharmacocinétique a révélé une clairance médiane légèrement

différente entre les personnes âgées (≥ 65 ans, 1,07 L/h) et les personnes plus jeunes (< 65 ans, 1,22 L/h), mais l'intervalle des valeurs était comparable.

- **Sexe** : Les concentrations plasmatiques de l'anidulafungine étaient comparables chez des hommes et des femmes en santé. Dans les études portant sur l'administration de doses multiples, la clairance a été un peu plus rapide (22 % environ) chez les hommes.
- **Origine** : La pharmacocinétique de l'anidulafungine est comparable chez les Blancs, les Noirs, les Asiatiques et les Hispaniques.
- **Séropositivité pour le VIH** : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas de séropositivité pour le VIH, quel que soit le traitement antirétroviral concomitant.
- **Insuffisance hépatique** : L'anidulafungine ne subit pas de métabolisme hépatique. Ses paramètres pharmacocinétiques ont été étudiés chez des patients présentant une insuffisance hépatique (classe A, B ou C de Child-Pugh). Chez ces patients, les concentrations d'anidulafungine n'ont pas augmenté. Une légère diminution de l'ASC a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique de classe C, mais elle était dans les limites des diminutions estimées chez des sujets sains.
- **Insuffisance rénale** : La clairance rénale de l'anidulafungine est négligeable (< 1 %). Dans une étude clinique menée chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou terminale (sous dialyse), les paramètres pharmacocinétiques de l'anidulafungine ont été comparables à ceux observés chez des sujets ayant une fonction rénale normale. L'anidulafungine n'est pas dialysable et peut être administrée sans égard à l'horaire des séances d'hémodialyse.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Fioles de lyophilisat non reconstitué

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

Solution reconstituée

Reconstituer avec de l'eau pour injection. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution reconstituée doit être conservée à une température de 15 à 30 °C, pendant 24 heures tout au plus.

Solution pour perfusion

Conserver la solution pour perfusion à une température de 15 à 30 °C pendant 48 heures. Ne pas congeler.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

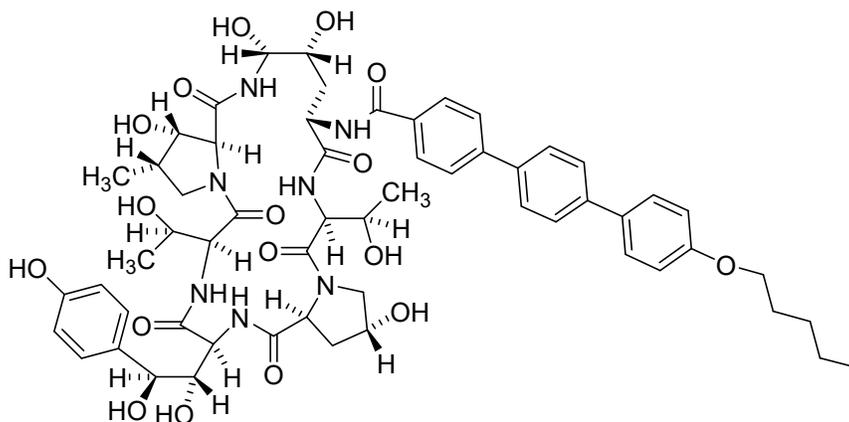
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : anidulafungine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₅₈H₇₃N₇O₁₇, 1140,2

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

pK_a : 9,5

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Candidémie et autres formes de candidose invasive

L'innocuité et l'efficacité de l'anidulafungine ont été évaluées dans une étude multicentrique et multinationale déterminante de phase III, à double insu avec répartition aléatoire, menée auprès de patients atteints de candidémie et/ou d'autres formes de candidose invasive, accompagnées de signes cliniques d'infection. Les patients ont reçu soit de l'anidulafungine par voie intraveineuse (200 mg en dose d'attaque suivis de 100 mg/jour en dose d'entretien) soit du fluconazole par voie intraveineuse (800 mg en dose d'attaque suivis de 400 mg/jour en dose d'entretien). Une stratification a été établie

en fonction du score APACHE II (≤ 20 et > 20) et de la présence (ou de l'absence) d'une neutropénie. Les patients présentant une endocardite, une ostéomyélite ou une méningite à *Candida* et ceux infectés par *C. krusei* ont été exclus de l'étude. Le traitement a duré au moins 14 jours et tout au plus 42 jours. Les patients des 2 groupes de traitement pouvaient passer au fluconazole oral après un minimum de 10 jours de traitement intraveineux à condition de tolérer un traitement oral, d'être afébriles depuis au moins 24 heures et d'avoir obtenu un résultat négatif pour *Candida* aux plus récentes hémocultures.

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

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

Le tableau 8 fait état de la répartition des patients.

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

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

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

14.2 Résultats de l'étude

Deux cent quarante-cinq (245) patients (127 sous anidulafungine et 118 sous fluconazole) satisfaisaient aux critères définissant la population MITT. De ce nombre, 219 (dont 116 dans le groupe anidulafungine [91,3 %] et 103 dans le groupe fluconazole [87,3 %]) étaient uniquement atteints de candidémie; 5,5 % des patients sous anidulafungine et 9,3 % des patients sous fluconazole présentaient

des infections dans des régions normalement stériles; enfin, 3,1 % des patients traités par l’anidulafungine et 3,4 % des patients traités par le fluconazole étaient atteints à la fois de candidémie et d’infections dans des régions normalement stériles. Les espèces le plus souvent isolées au départ étaient *C. albicans* (63,8 % dans le groupe anidulafungine et 59,3 % dans le groupe fluconazole), suivie par *C. glabrata* (15,7 % vs 25,4 %), *C. parapsilosis* (10,2 % vs 13,6 %) et *C. tropicalis* (11,8 % vs 9,3 %). La majorité (97 %) des patients étaient non neutropéniques (nombre absolu de neutrophiles > 500) et 81 % avaient un score APACHE II ≤ 20.

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

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

Mortalité			
Mortalité globale en cours d'étude	29/127 (22,8 %)	37/118 (31,4 %)	-
Mortalité durant le traitement à l'étude	10/127 (7,9 %)	17/118 (14,4 %)	-
Mortalité imputable à <i>Candida</i>	2/127 (1,6 %)	5/118 (4,2 %)	-

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

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

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

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

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

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de l'anidulafungine ont été évaluées dans le cadre d'une étude multinationale, prospective et non comparative, menée sans insu auprès de 68 enfants âgés de 1 mois à < 18 ans atteints de candidose invasive, y compris de candidémie (CI/C). Les patients, stratifiés en fonction de leur âge (de 1 mois à < 2 ans, de 2 ans à < 5 ans et de 5 à < 18 ans), ont reçu de l'anidulafungine 1 fois par jour par voie intraveineuse (une dose d'attaque de 3,0 mg/kg le jour 1 et une dose d'entretien de 1,5 mg/kg par la suite) pendant une période allant jusqu'à 35 jours; il était ensuite possible de passer au fluconazole à prise orale (de 6 à 12 mg/kg/jour,

maximum de 800 mg/jour). Les patients ont fait l'objet d'un suivi 2 semaines, puis 6 semaines après la fin du traitement.

Parmi les 68 patients ayant reçu de l'anidulafungine, 64 présentaient une infection à *Candida* confirmée par les données microbiologiques; l'efficacité a été évaluée dans cette population en intention de traiter modifiée (ITTm). Dans l'ensemble, *Candida* a été isolé dans les hémocultures de 61 patients (92,2 %). L'agent pathogène le plus souvent isolé était *Candida albicans* (25 [39,1 %] patients), suivi de *Candida parapsilosis* (17 [26,6 %] patients) et de *Candida tropicalis* (9 [14,1 %] patients). Une réussite thérapeutique globale était définie comme l'obtention d'une réponse clinique favorable (guérison ou amélioration) et d'une réponse microbiologique favorable (élimination bactérienne avérée ou présumée). Les données relatives à la fréquence globale de la réussite thérapeutique globale dans la population en ITTm sont présentées au tableau 11.

Tableau 11 – Résumé des données relatives à la réussite thérapeutique globale par groupe d'âge, population en ITTm
Réussite thérapeutique globale, n (%)

Point d'évaluation	Réponse globale	De 1 mois à < 2 ans (N = 16) n (n/N, %)	De 2 à < 5 ans (N = 18) n (n/N, %)	De 5 à < 18 ans (N = 30) n (n/N, %)	Ensemble (N = 64) n (n/N, %)
Fin du Tx i.v.	Réussite	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)
Fin de tous les Tx	Réussite	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 après 2 semaines	Réussite	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 après 6 semaines	Réussite	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 les proportions binomiales, calculé par la méthode de Clopper-Pearson; ITTm = intention de traiter modifiée; i.v. = intraveineux; N = nombre de sujets compris dans la population; n = nombre de sujets ayant obtenu une réponse; Tx = traitement

15 MICROBIOLOGIE

Activité in vitro

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

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

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

Activité in vivo

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

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

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

Toxicité de doses répétées

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

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

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

Cancérogénicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

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

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

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

Les résultats d'études de pharmacocinétique/pharmacodynamie ayant utilisé des modèles de candidose disséminée et d'infections méningo-encéphaliques par voie hématogène à *Candida* chez le lapin indiquent que des doses plus élevées d'anidulafungine étaient requises pour le traitement optimal des infections touchant le SNC, comparativement aux infections ne touchant pas le SNC.

Génotoxicité

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

Toxicité chez les jeunes animaux

Des études menées chez le jeune rat n'ont pas révélé de risque accru d'hépatotoxicité induite par l'anidulafungine, comparativement aux rats adultes, à des doses jusqu'à 4 fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'humain.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr ERAXIS^{MD}

Anidulafungine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **ERAXIS** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ERAXIS** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on ERAXIS?

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

Comment ERAXIS agit-il?

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

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

Quels sont les ingrédients de ERAXIS?

Ingrédient médicinal : anidulafungine

Ingrédients non médicinaux : fructose, mannitol, polysorbate 80, acide tartrique, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

ERAXIS se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

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

N'utilisez pas ERAXIS dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'anidulafungine, à d'autres échinocandines ou à l'un ou l'autre des ingrédients entrant dans la composition du produit. Voir la section « Quels sont les ingrédients d'ERAXIS » ci-dessus.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir ERAXIS, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous présentez une intolérance à certains sucres, confirmée par votre médecin. Les personnes aux prises avec une intolérance au fructose, problème héréditaire rare, ne doivent pas prendre ce médicament, puisqu'il contient du fructose.
- vous êtes enceinte ou vous pensez que vous pourriez l'être pendant votre traitement par ERAXIS. On ne sait pas dans quelle mesure ERAXIS pourrait être dommageable pour le bébé. Votre professionnel de la santé déterminera si les bienfaits de l'utilisation d'ERAXIS l'emportent sur les risques pour vous et l'enfant à naître. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant votre traitement par ERAXIS.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter; vous et votre médecin devrez décider s'il convient pour vous de prendre ce médicament pendant que vous allaitez ou s'il serait préférable que vous cessiez d'allaiter.
- vous souffrez de troubles du foie.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment ERAXIS s'administre-t-il?

- Votre professionnel de la santé se chargera de préparer ERAXIS et de vous l'administrer.
- ERAXIS doit être administré en perfusion lente dans une veine, sur environ 1,5 à 3 heures.
- Votre médecin déterminera la dose et la durée du traitement par ERAXIS en fonction de votre état. En général, le traitement antifongique doit se poursuivre au moins 14 jours après le dernier test positif.

Dose habituelle

Adultes :

- Le premier jour, vous recevrez une dose unique de 200 mg.
- Chaque jour suivant, vous recevrez une dose de 100 mg.

Enfants (de plus de un mois) :

- La dose de votre enfant sera déterminée en fonction de son poids.
- Le premier jour, votre enfant recevra une dose unique de 3 mg/kg (jusqu'à un maximum de 200 mg).
- Chaque jour suivant, il recevra une dose de 1,5 mg/kg (jusqu'à un maximum de 100 mg).

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'ERAXIS, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

Comme vous recevrez ce médicament sous étroite surveillance médicale, il est peu probable que vous ratiez une dose. Si vous pensez cependant avoir manqué une dose, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ERAXIS?

Lorsque vous recevez ERAXIS, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- La diarrhée est un effet secondaire courant.
- Les maux de tête, les éruptions cutanées, les démangeaisons, les bouffées de chaleur, la douleur aux yeux et les réactions au point de perfusion comptent parmi les effets secondaires peu fréquents.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Hypokaliémie (faible taux de potassium) et symptômes tels que faiblesse et crampes musculaires; battements de cœur irréguliers; besoin fréquent d'uriner		√	
PEU FRÉQUENT			
Pression artérielle élevée	√		
Troubles du foie (hépatite) accompagnés de symptômes tels que douleur abdominale persistante, nausées, vomissements		√	√
Réactions anaphylactiques (allergiques) avec des symptômes tels que : éruptions cutanées, urticaire, baisse de la pression		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
artérielle, évanouissement, enflure de la bouche, de la gorge et des extrémités, faiblesse et difficulté à respirer			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez les fioles de poudre ERAXIS non reconstituée au réfrigérateur (2-8 °C). Ne congelez pas les fioles.

La solution reconstituée peut être conservée à une température de 15 à 30 °C jusqu'à 24 heures.

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

Ne pas utiliser ERAXIS passé la date de péremption imprimée sur l'étiquette.

Pour en savoir plus sur ERAXIS :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments->

produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant <http://www.pfizer.ca>, ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 8 mai 2023

ERAXIS, M.D. de Vicuron Holdings LLC

Pfizer Canada SRI, licencié

© Pfizer Canada SRI, 2023