

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AMPHOTEC®

(complexe de sulfate de cholestérol de d'amphotéricine B pour suspension injectable)

50 mg et 100 mg d'amphotéricine B par fiole

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Fongicide

Three Rivers Pharmaceuticals, LLC
312 Commerce Park Drive
Cranberry Township, PA 16066

Date de préparation:
12 janvier 2006

Distributed in Canada by:
Not currently distributed in Canada

Numéro de contrôle: 103270

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AMPHOTEC®

(complexe de sulfate de cholestérol et d'amphotéricine B pour suspension injectable)

50 mg et 100 mg d'amphotéricine B par fiole

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Fongicide

ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'ingrédient actif de l'AMPHOTEC®, l'amphotéricine B, est un antibiotique polyène qui agit en s'accrochant à des stérols (principalement ergostérols) dans la membrane cellulaire des champignons sensibles, avec une fuite subséquente de contenu intracellulaire, suivi de la mort des cellules visées à cause d'une dégradation de la perméabilité de la membrane. L'amphotéricine B s'accroche également aux stérols (principalement cholestérols) de la membrane de certaines cellules de mammifères, ce qui est estimé responsable de sa toxicité chez les animaux et les humains.

L'AMPHOTEC® (complexe de sulfate de cholestérol et d'amphotéricine B pour suspension injectable) est une formule unique composée d'un complexe 1:1 (rapport molaire) d'amphotéricine B et de sulfate de cholestérol. Après sa reconstitution, l'AMPHOTEC® forme une dispersion colloïdale de particules microscopiques en forme de disque.

Remarque : L'encapsulation liposomale ou l'incorporation dans un complexe lipide peuvent substantiellement affecter les propriétés fonctionnelles d'un médicament par rapport aux médicaments non encapsulés ou aux médicaments sans association à des lipides. Même si divers produits liposomaux ou avec complexe lipide contiennent de l'amphotéricine B, ils diffèrent significativement en ce qui concerne leur composition chimique, leur stabilité et la forme physique du composant lipide, ainsi qu'au niveau des profils pharmacocinétiques résultants de l'amphotéricine B.

Pharmacocinétique (voir PHARMACOLOGIE – Pharmacocinétique)

La meilleure façon de décrire la pharmacocinétique de l'amphotéricine B administrée sous forme d'AMPHOTEC[®] est d'utiliser un modèle structurel ouvert à deux compartiments avec élimination non linéaire. En ce qui concerne l'AMPHOTEC[®], le volume stationnaire de distribution (V_{ss}) et la clairance totale (CL_t) ont augmenté avec des doses croissantes, conduisant à des augmentations moins que proportionnelles de la concentration de plasma. Après une perfusion à 1 mg/kg/heure, 25 ± 18% (moyenne ± écart-type) de la concentration totale d'amphotéricine B mesurée dans le plasma était dans le complexe d'AMPHOTEC[®], valeur chutant à 9,3 ± 7,9% 1 heure après la perfusion et à 7,5 ± 9,3% 24 heures après. La pharmacocinétique de l'AMPHOTEC[®] n'a pas été reliée à la clairance de créatinine sérique de base, aux fonctions de base du foie ou à l'âge du patient. Le volume accru de distribution reflétait probablement l'apport aux tissus.

Paramètres de pharmacocinétique prévus pour l'amphotéricine B après l'administration de doses multiples d'AMPHOTEC® [a]

Paramètre pharmacocinétique moyen [b]	AMPHOTEC® (mg/kg/jour)	
	3	4
V _{ss} (l/kg)	3,8	4,1
CL _t (l/h/kg)	0,105	0,112
Distribution demi-vie (minutes)	3,5	3,5
Élimination demi-vie (heures)	27,5	28,2
C _{max} (µg/ml)	2,6	2,9
AUC _{ss} (µg/ml•h)	29	36

[a] Données obtenues avec une modélisation de population avec 51 patients ayant reçu une transplantation de moelle osseuse. La modélisation assume que la meilleure façon de décrire la pharmacocinétique de l'amphotéricine B après l'administration d'AMPHOTEC® consiste à utiliser un modèle à 2 compartiments. Taux de perfusion = 1 mg/kg/heure.

[b] V_{ss} = volume de distribution en état stationnaire.

CL_t = clairance totale.

C_{max} = concentration maximale de plasma dans le plasma obtenu à la fin d'une perfusion.

AUC_{ss} = zone sous la courbe de concentration de plasma dans le temps avec un état stationnaire.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'AMPHOTEC® est indiqué pour le traitement de l'aspergillose invasive dans les cas où une incapacité rénale ou une toxicité inacceptable empêche l'utilisation d'amphotéricine B déoxycholate en doses efficaces, ainsi que dans les cas où un traitement antérieur avec de l'amphotéricine B déoxycholate a échoué.

L'indication de l'AMPHOTEC® à titre de thérapie secondaire pour le traitement de l'aspergillose invasive repose principalement sur un sous-ensemble de patients ayant participé à 5 études au su non comparatives,

dont l'une comprenait des patients pour urgence. Les patients ont été traités avec de l'AMPHOTEC® parce qu'ils n'ont pas répondu à l'amphotéricine B déoxycholate (n = 49), à cause du développement d'une néphrotoxicité durant l'administration d'amphotéricine B déoxycholate (n = 62), à cause d'une incapacité rénale préexistante (n = 25) ou pour d'autres raisons (n = 25). Une analyse rétrospective a été effectuée dans laquelle une « réponse complète » a été définie comme étant la résolution de tous les symptômes, signes et anomalies radiographiques attribuables à la pathologie et qui étaient présents lors de l'accueil du patient, tandis qu'une « réponse partielle » a été définie comme étant une amélioration majeure des paramètres ci-dessus. Le nombre total de répondants a été défini comme étant la somme des réponses « complètes » et « partielles ». Le taux de réponse pour les patients pouvant être évalués fut de 46% (voir études cliniques).

CONTRE-INDICATIONS

L'AMPHOTEC® ne doit pas être administré à des patients avec des antécédents confirmés d'hypersensibilité à certains de ses composants, sauf si selon le médecin traitant, les avantages de l'AMPHOTEC® sont supérieurs aux risques de l'hypersensibilité.

AVERTISSEMENTS

Des cas d'anaphylaxie ont été associés à l'utilisation d'amphotéricine B déoxycholate et d'autres médicaments contenant de l'amphotéricine B. Un traitement immédiat de l'anaphylaxie ou des réactions anaphylactoïdes est nécessaire. Administrer selon le cas de l'épinéphrine, de l'oxygène et des stéroïdes intraveineux, avec une gestion attentive des voies respiratoires. En cas de difficultés respiratoires graves,

la perfusion doit immédiatement être arrêtée. Le patient ne doit alors plus recevoir d'autre perfusion d'AMPHOTEC®.

L'AMPHOTEC® doit être administré principalement à des patients atteints d'infections progressives pouvant être mortelles. Ce médicament ne doit pas être utilisé pour traiter les formes communes de maladie fongique, détectables uniquement avec des tests cutanés ou sérologiques positifs.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme il en va avec tout autre produit contenant de l'amphotéricine B, durant le dosage initial d'AMPHOTEC®, le médicament doit être administré par voie intraveineuse sous observation clinique attentive par du personnel médical.

Des réactions aiguës à la perfusion peuvent survenir (notamment de la fièvre, des frissons, une hypoxie, de l'hypertension, des nausées ou une tachypnée) dans un délai de 1 à 3 heures après le début de la perfusion intraveineuse. Ces réactions sont généralement plus fortes ou plus fréquentes avec les doses initiales d'AMPHOTEC® et diminuent habituellement lors des doses subséquentes. Les réactions aiguës à une perfusion peuvent être contrôlées par un pré-traitement avec des antihistaminiques et des corticostéroïdes et/ou en réduisant le débit de perfusion tout en administrant promptement des antihistaminiques et des corticostéroïdes (voir **RÉACTIONS NÉGATIVES**).

Éviter les perfusions intraveineuses à débit élevé.

Malgré la néphrotoxicité plus faible de l'AMPHOTEC® (aux doses recommandées) que l'amphotéricine B déoxycholate (en doses de 0,8 à 1,0 mg/kg/jour), il demeure important avec l'AMPHOTEC® de surveiller la présence d'une toxicité rénale pouvant limiter les doses.

Des tests en laboratoire (notamment des fonctions rénales et hépatiques, électrolytes sériques, hémogrammes et détermination du temps de prothrombine) doivent être faits et analysés selon les procédures médicales appropriées.

Interactions avec des médicaments

Aucune étude formelle d'interactions avec d'autres médicaments n'a été faite pour l'AMPHOTEC®. Lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante, les médicaments suivants ont des interactions connues avec l'amphotéricine B et peuvent donc avoir des interactions avec l'AMPHOTEC®.

Agents antitumoraux : L'utilisation concurrente d'agents antitumoraux et d'amphotéricine B peut accroître les risques de toxicité rénale, de bronchospasme et d'hypotension. Une grande prudence est nécessaire lorsque des agents antitumoraux sont administrés en concomitance avec de l'AMPHOTEC®.

Corticostéroïdes et corticotrophine (ACTH) : L'utilisation concurrente de corticostéroïdes et de corticotrophine (ACTH) avec de l'amphotéricine B peut amener des risques hypokaliémie, lesquels peuvent prédisposer le patient à un dysfonctionnement cardiaque. Si les corticostéroïdes ou la corticotrophine sont utilisés en concomitance avec de l'AMPHOTEC®, il convient alors de surveiller les électrolytes sériques et les fonctions cardiaques.

Cyclosporine et tacrolimus : Lors d'un essai empirique aléatoire à double insu visant à comparer l'AMPHOTEC® et l'amphotéricine B déoxycholate, des patients avec des niveaux normaux de créatinine sérique de base ont été prospectivement divisés en quatre groupes : adultes recevant de la cyclosporine ou du tacrolimus (n = 89); ou patients de pédiatrie (< 16 ans) recevant de la cyclosporine ou du tacrolimus (n = 15); adultes ne recevant pas de cyclosporine ni de tacrolimus (n = 75); ou patients de pédiatrie ne recevant pas de cyclosporine ni de tacrolimus (n = 34). Les patients ont fait l'objet d'une analyse de toxicité rénale, définie comme un doublement ou un accroissement d'au moins 1,0 mg/dl du taux de créatinine sérique de base, ou une diminution $\geq 50\%$ par rapport à la clairance de créatine de base calculée. Les patients adultes et de pédiatrie qui ont reçu de la cyclosporine ou du tacrolimus en plus de l'AMPHOTEC® ont affiché un taux significativement plus faible de toxicité rénale (31%, 16/51), par rapport aux patients ayant reçu de l'amphotéricine B déoxycholate et de la cyclosporine ou du tacrolimus (68%, 34/50). Chez les patients n'ayant pas reçu de cyclosporine ni de tacrolimus, seulement 8% (4/51) des patients traités à l'AMPHOTEC® ont présenté des symptômes de toxicité rénale, alors que de tels symptômes ont été observés chez 35% (17/49) des patients recevant seulement de l'amphotéricine B déoxycholate.

Glucosides digitaliques : L'utilisation concurrente d'amphotéricine B peut causer une hypokaliémie et occasionner une toxicité digitalique. Si des glucosides digitaliques sont administrés en concomitance avec de l'AMPHOTEC®, les niveaux de potassium sérique doivent être étroitement surveillés.

Flucytosine : L'utilisation concurrente de flucytosine avec des préparations contenant de l'amphotéricine B peut accroître la toxicité de la flucytosine en augmentant possiblement son apport cellulaire et/ou en nuisant à son excrétion rénale. Une grande prudence est nécessaire lorsque de la flucytosine est administrée en concomitance avec de l'AMPHOTEC®.

Imidazoles (exemples : kétoconazole, miconazole, clotrimazole, fluconazole, etc.) : Lors d'essais *in vitro* et *in vivo* avec des animaux, on a observé un antagonisme entre l'amphotéricine B et des dérivés de l'imidazole (notamment le miconazole et le kétoconazole) qui empêchent la synthèse de l'ergostérol. La signification clinique des ces observations n'a pas encore été établie.

Autres médicaments néphrotoxiques : L'utilisation concurrente d'amphotéricine B avec des agents tels que des aminoglycosides et de la pentamidine peut accroître les risques de toxicité rénale d'origine médicamenteuse. Une grande prudence est nécessaire si des aminoglycosides ou de la pentamidine sont utilisés en concomitance avec de l'AMPHOTEC®. Une surveillance intensive des fonctions rénales est recommandée chez les patients ayant besoin d'une combinaison de médicaments néphrotoxiques.

Myorelaxants : Une hypokaliémie causée par l'amphotéricine B peut accroître l'effet curarisant des myorelaxants (notamment la tubocurarine), à cause de l'hypokaliémie. Si les myorelaxants sont administrés en concomitance avec de l'AMPHOTEC®, le taux de potassium sérique doit être attentivement surveillé.

Propriétés cancérigènes et mutagènes, effets sur la fertilité

Aucune étude à long terme sur des animaux n'a été effectuée avec de l'AMPHOTEC® ou de l'amphotéricine B déoxycholate pour en évaluer les risques cancérigènes. L'AMPHOTEC® et/ou l'amphotéricine B ne se sont pas avérés mutagènes *in vitro* avec et sans système exogène d'activation métabolique microsomial de mammifère lors de l'exécution d'un essai de mutation inverse *Salmonella*, d'un essai d'aberration chromosomique CHO et lors d'un essai de mutation directe de lymphome de souris. L'AMPHOTEC® a également produit un résultat négatif lors d'un essai *in vivo* sur les micronucléus de la moelle osseuse de souris. Aucune étude n'a été effectuée pour déterminer si l'AMPHOTEC® affecte la fertilité ou s'il produit des effets négatifs lorsqu'il est administré à des animaux de façon péri ou post-natale. Lors d'études de toxicité avec doses multiples ayant duré jusqu'à 13 semaines, pratiquées sur des rats avec

des doses jusqu'à 0,5 fois supérieures à la dose recommandée pour les humains et sur des chiens avec des doses jusqu'à 0,4 fois supérieures à la dose recommandée pour les humains (mesures basées sur la surface corporelle), l'histologie ovarienne et testiculaire n'a pas été affectée.

Grossesse

Effets tératogènes. Il n'existe pas de rapport sur le traitement de femmes enceintes avec de l'AMPHOTEC®. Des études de reproductions sur des rats avec des doses jusqu'à 0,4 fois supérieures à la dose recommandée pour les humains et sur des lapins avec des doses jusqu'à 1,1 fois supérieures à la dose recommandée pour les humains n'ont fait apparaître aucun dommage évident au fœtus attribuable au traitement à l'AMPHOTEC®. Étant donnée que les études de reproduction sur des animaux ne sont pas toujours prédictives de la réaction des humains et parce qu'aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été faite avec des femmes enceintes, l'AMPHOTEC® ne doit être utilisé durant une grossesse que si les avantages prévus pour la patiente surpassent les risques pour le fœtus.

Mères allaitantes

Personne ne sait si l'AMPHOTEC® est transmis dans le lait humain. À cause des risques d'effets négatifs graves de l'amphotéricine B sur des bébés allaités, il conviendra de décider d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement avec l'AMPHOTEC®, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Usage pédiatrique

Quatre-vingt-dix-sept patients de pédiatrie atteints d'infections fongiques systémiques ont été traités avec de l'AMPHOTEC®, à des doses quotidiennes (mg/kg) semblables à celles administrées à des adultes.

Aucun effet négatif inattendu n'a été signalé.

Usage gériatrique

Soixante-huit patients d'au moins 65 ans ont été traités avec de l'AMPHOTEC®. Aucun effet négatif inattendu n'a été signalé.

Patients avec des maladies ou conditions spéciales

Insuffisance hépatique : On ne connaît pas l'effet d'une insuffisance hépatique sur la disposition de l'AMPHOTEC®. Les voies métaboliques de l'AMPHOTEC® ne sont pas connues (voir également PHARMACOLOGIE – Pharmacocinétique chez les humains).

Insuffisance rénale : On ne connaît pas l'effet d'une insuffisance hépatique sur la disposition de l'AMPHOTEC® (voir également PHARMACOLOGIE – Pharmacocinétique chez les humains).

EFFETS NÉGATIFS

Les effets négatifs suivants sont basés sur l'observation de 572 patients traités à l'AMPHOTEC® dans le cadre de 5 études au su sur des patients atteints d'infections fongiques systémiques, dont 526 patients traités avec une dose quotidienne de 3 - 6 mg/kg. En outre, on a également consulté des données comparatives sur les effets négatifs observés sur 150 patients traités à l'AMPHOTEC® (4 ou 6 mg/kg/jour) et 146 patients traités à l'amphotéricine B déoxycholate (0,8 ou 1 mg/kg/jour) dans le cadre d'études prospectivement aléatoires à double insu sur le traitement empirique de patients fébriles et neutropéniques

ou sur le traitement de l'aspergillose.

Effets négatifs causés par la perfusion : Des effets négatifs causés par la perfusion ont été observés plus fréquemment après la première perfusion d'AMPHOTEC® (voir PRÉCAUTIONS, généralités). Leur fréquence et leur gravité a diminué avec l'administration des doses subséquentes. Selon des combinaisons d'études non comparatives, 35% (197/569) des patients ont fait état de frissons ou de frissons accompagnés de fièvre, possiblement ou probablement associés à l'AMPHOTEC®, lors du premier jour d'administration, puis cette proportion est descendue à 14% (58/422) dès la septième dose. Lors d'études comparatives, une tendance semblable à une réduction des effets négatifs a été observée chez les patients traités avec de l'AMPHOTEC® ou de l'amphotéricine B déoxycholate.

**Sommaire des effets négatifs possibles et probables
signalés par ≥5% des patients traités à l'AMPHOTEC®
(% de patients souffrant des effets négatifs)**

Effet négatif	Études non comparatives		Études comparatives [a]	
	AMPHOTEC® (n = 572)	AMPHOTEC® patients atteints d'aspergillose (n = 161)	AMPHOTEC® (n = 150)	Amphotéricine B déoxycholate (n = 146)
Dose (mg/kg/jour)	surtout 3-6		4 ou 6	0,8 ou 1,0
Ensemble du corps				
Frissons	50	55	77	56
Fièvre	33	34	55	47
Céphalées	5	8	4	3
Frissons et fièvre	3	3	7	2
Système cardiovasculaire				
Hypotension	10	9	12	5
Tachycardie	10	12	9	5
Hypertension	7	9	7	6

Effet négatif	AMPHOTEC® (n = 572)	AMPHOTEC® patients atteints d'aspergillose (n = 161)	AMPHOTEC® (n = 150)	Amphotéricine B déoxycholate (n = 146)
Système digestif				
Nausées	8	12	7	7
Nausées + vomissements	7	11	4	7
Vomissements	6	8	11	8
Anomalies hépatiques	4	4	11	8
Système hémique et lymphatique				
Thrombocytopénie	6	7	1	1
Désordres métaboliques/nutritionnels				
Hausse de créatinine [b]	12	12	21	34
Hypokalémie	8	7	26	29
Hypomagnésémie	4	7	6	11
Hyperbilirubinémie	3	2	19	17
Hausse de phosphatase alcaline	3	3	7	8
Hyperglycémie	1	1	6	9
Système respiratoire				
Dyspnée	5	4	9	4
Hypoxie	5	6	9	5

[a] Patients traités à l'AMPHOTEC (4 ou 6 mg/kg/jour) et à l'amphotéricine B déoxycholate (0,8 ou 1 mg/kg/jour) dans le cadre d'études prospectivement aléatoires à double insu sur le traitement empirique de patients fébriles et neutropéniques ou sur le traitement de l'aspergillose de première ligne, respectivement.

[b] Comprend les patients avec « anomalies rénales », lesquelles ont été associées à une augmentation de créatinine.

Les effets négatifs suivants ont également été observés chez des patients traités à l'AMPHOTEC® mais la cause de ces effets négatifs n'est pas connue de façon certaine :

	≥ 5% des patients	1% à 5% des patients
Généraux (ensemble du corps)	grossissement de l'abdomen, douleur abdominale, douleur au dos, douleur à la poitrine, œdème facial, inflammation du site de perfusion, désordres des membranes muqueuses, douleur, septic	blessure accidentelle, réaction allergique, asthénie, décès, hypothermie, désordre du système immunitaire, infection, douleur sur le site de la perfusion, réaction sur le site de perfusion, douleur au cou
Système cardiovasculaire	désordre cardiovasculaire, hémorragie, hypotension posturale	arythmie, fibrillation auriculaire, bradycardie, insuffisance cardiaque congestive, arrêt cardiaque, phlébite, choc, tachycardie supraventriculaire, syncope, vasodilatation, maladies du foie veino-occlusives, extrasystoles ventriculaires
Système digestif	diarrhée, bouche sèche, hématurie, jaunisse, stomatite	anorexie, diarrhée avec saignements, constipation, dyspepsie, incontinence fécale, augmentation des gamma-glutamyl-transpeptidase, désordres gastro-intestinaux, hémorragie gastro-intestinale, gingivite, glossite, insuffisance hépatique, méléna, ulcères à la bouche, candidose orale, désordre rectal
Système hémique et lymphatique	anémie, désordre de coagulation, diminution de prothrombine	ecchymose, augmentation de fibrinogène, anémie hypochromique, leukocytose, leukopénie, pétéchie, diminution de thromboplastine
Désordres métaboliques et nutritionnels	œdème, œdème généralisé, hypocalcémie, hypophosphatémie, œdème périphérique, augmentation de poids	acidose, augmentation de l'azote uréique du sang, déshydratation, hyponatrémie, hyperkalémie, hyperlipémie, hypernatrémie, hypervolémie, hypoglycémie, hypoprotéinémie, augmentation de lactodéshydrogénase, augmentation de SGOT, augmentation de SGPT, perte de poids
Système musculo-squelettique		arthralgie, myalgie

	≥ 5% des patients	1% à 5% des patients
Système nerveux	confusion, vertiges, insomnie, somnolence, raisonnement anormal, tremblement	agitation, anxiété, convulsion, dépression, hallucinations, hypertonie, nervosité, neuropathie, paresthésie, psychose, désordre d'élocution, stupeur
Système respiratoire	apnée, asthme, augmentation de toux, épistaxis, hyperventilation, désordre pulmonaire, rhinite	hémoptyse, œdème pulmonaire, pharyngite, pleurésie, désordre respiratoire, sinusite
Peau et phanères	irritation maculopapulaire, prurite, irritation, transpiration	acné, alopecie, irritation pétéchiale, décoloration cutanée, désordre cutané, nodule cutané, ulcère cutané, urticaire, irritation vésiculobulleuse
Sens spéciaux	hémorragie oculaire	amblyopie, surdité, désordre auditif, tintement
Système urogénital	hématurie	albuminurie, dysurie, glycosurie, insuffisance rénale, oligurie, incontinence urinaire, rétention urinaire, désordre des voies urinaires

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DES SURDOSAGES

L'AMPHOTEC[®] n'est pas dialysable. Il a été signalé qu'une surdose d'amphotéricine B déoxycholate avait causé un arrêt cardio-respiratoire.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

La dose recommandée pour des adultes et des enfants est de 3-4 mg/kg selon le cas, une fois par jour.

L'AMPHOTEC[®], reconstitué dans de l'eau stérile pour perfusion, est administré sous forme diluée dans une solution de perfusion à 5% de dextrose par voie intraveineuse à un débit de 1 mg/kg/heure. Il est suggéré d'administrer une dose d'essai immédiatement avant la première dose de tout nouveau traitement. Une petite quantité de médicament (par exemple, 10 ml de préparation finale contenant entre 1,6 et 8,3

mg de médicament) doit être perfusée sur une période de 15 à 30 minutes et le patient doit être attentivement observé pendant les 30 minutes suivantes.

La durée d'infusion peut être raccourcie à un minimum de 2 heures chez les patients ne démontrant aucun signe d'intolérance ni de réaction associée à la perfusion. Si le patient présente des réactions aiguës ou s'il ne peut tolérer le volume de perfusion, la durée de perfusion peut être accrue.

Insuffisance rénale : Il a été démontré que la toxicité rénale de l'AMPHOTEC[®], mesurée la le taux de créatinine sérique, dépendait des doses. Puisqu'il n'existe pas de directive claire de réglage des doses basées sur des essais en laboratoire, les décisions de réglage des doses doivent être prises après avoir pris en compte la condition clinique globale du patient (voir également PHARMACOLOGIE – Pharmacocinétique [chez les humains]).

Insuffisance hépatique : Aucun réglage de dose n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir également PHARMACOLOGIE – Pharmacocinétique chez les humains).

Instructions de reconstitution et de préparation du mélange de perfusion

L'AMPHOTEC[®] doit être reconstitué en ajoutant de l'eau stérile pour perfusion. Avec une seringue stérile et une aiguille de calibre 20, ajoutez rapidement les volumes suivants à la fiole, de façon à obtenir un liquide contenant 5 mg d'amphotéricine B par ml de solution. Remuer délicatement à la main, en faisant tourner la fiole jusqu'à ce que toutes les particules solides soient dissoutes. La solution devrait être de couleur jaune translucide sans précipitat ni particule en suspension.

fiole de 50 mg	ajouter	10 ml d'eau stérile pour perfusion
fiole de 100 mg	ajouter	20 ml d'eau stérile pour perfusion

Avant la perfusion, diluez le liquide reconstitué pour obtenir une concentration finale d'environ 0,6 mg/ml (entre 0,16 mg/ml et 0,83 mg/ml). Le tableau suivant résume les recommandations de dilution :

Dose d'AMPHOTEC®	Volume d'AMPHOTEC® reconstitué	Contenance du sac de perfusion pour une perfusion à 5% de dextrose
10 - 35 mg	2 - 7 ml	50 ml
35 - 70 mg	7 - 14 ml	100 ml
70 - 175 mg	14 - 35 ml	250 ml
175 - 350 mg	35 - 70 ml	500 ml
350 - 1000 mg	70 - 200 ml	1000 ml

Il ne faut pas reconstituer la poudre lyophilisée avec une solution saline ou de dextrose, ni mélanger le liquide reconstitué avec une solution saline ou des électrolytes. L'utilisation de toute autre solution que celles recommandées, ainsi que la présence d'un agent bactériostatique (par exemple, de l'alcool benzylique) dans la solution, peut provoquer la précipitation de l'AMPHOTEC®. **Il ne faut jamais filtrer ni faire circuler l'AMPHOTEC® dans une canalisation avec filtre intégré.**

Il ne faut jamais mélanger le mélange de perfusion avec un autre médicament. Si la perfusion est faite par un tube intraveineux déjà installé, rincez le tube avec une solution de perfusion à 5% de dextrose avant et après la perfusion d'AMPHOTEC®. Si cela n'est pas possible, administrez le médicament par un autre tube.

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

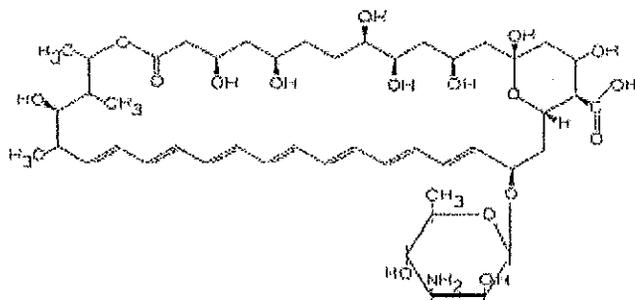
Drug Substance

La formule moléculaire de l'amphotéricine B est $C_{47}H_{73}NO_{17}$; son poids moléculaire est de 924.10.

Le nom chimique approuvé est :

[1R-(1R*, 3S*, 5R*, 6R*, 9R*, 11R*, 15S*, 16R*, 17R*, 18S*, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R*, 35S*, 36R*, 37S*)]-33-[(3-amino-3,6-didéoxy- α -D-mannopyranosyl)oxy]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahydroxy-15,16,18-triméthyl-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaène-36-acide carboxylique.

L'amphotéricine B possède la structure suivante :



Description

L'amphotéricine B est une poudre cristalline jaune vif à écoulement libre. Elle est modérément soluble dans l'eau et le méthanol, devenant plus soluble

dans un liquide avec un pH acide ou basique. L'amphotéricine B se décompose graduellement au-dessus de 170°C. Les valeurs pKa sont d'environ 5,7 (acide carboxylique à l'anneau hémikétal interne) et d'environ 10 (groupe aminé principal sur moeité mycosamine).

Composition

AMPHOTEC® est composé d'un complexe 1:1 (rapport molaire) d'amphotéricine B et de sulfate de

cholestérol. Après sa reconstitution, l'AMPHOTEC® forme une dispersion colloïdale de particules microscopiques en forme de disque. L'amphotéricine B est un antibiotique polyène antifongique produit avec une souche de *streptomyces nodosus*.

L'AMPHOTEC® est disponible est fioles de 50 mg et 100 mg à dose unique, ainsi que sous forme de poudre lyophilisée stérile, non pyrogène.

Chaque fiole contient :

	<u>fiole de 50 mg</u>	<u>fiole de 100 mg</u>
Amphotéricine B	50 mg	100 mg
Sulfate cholestérol de sodium	26,4 mg	52,8 mg
Trométhamine	5,64 mg	11,28 mg
Édétate disodique bihydraté	0,372 mg	0,744 mg
Monohydrate de lactose	950 mg	1900 mg
Acide chlorhydrique (tampon)	q.s.	q.s.

Stabilité et recommandations de stockage

Stockez les fioles non ouvertes d'AMPHOTEC® à 15-30°C. Les fioles d'AMPHOTEC® doivent être conservées dans leur boîte jusqu'à leur utilisation. Après sa reconstitution, le médicament doit être réfrigéré à 2-8°C et utilisé dans un délai de 24 heures. **Ne pas congeler.** Après la dilution subséquente avec une solution de perfusion à 5% de dextrose, la perfusion doit être rangée dans un réfrigérateur (2-8°C) et utilisée dans un délai de 24 heures. Les ampoules partiellement utilisées doivent être jetées.

Les médicaments à administration parentérale doivent être inspectés visuellement pour voir s'il y a des particules ou une décoloration avant leur administration, dans la mesure où la solution et le récipient le permettent. Ne pas utiliser le médicament s'il contient un précipité ou des particules, de même que si la

fermeture étanche n'est pas intacte. Des procédures aseptiques doivent toujours être strictement appliquées durant la reconstitution et la dilution puisque aucun agent de conservation n'est présent dans le médicament lyophilisé ni dans les solutions de reconstitution et de dilution.

DIVERS DOSAGES DISPONIBLES

L'AMPHOTEC® (complexe d'amphotéricine B et de sulfate de cholestérol pour suspension injectable) est une poudre lyophilisée stérile fournie dans des fioles en verre à usage unique. Chaque fiole est individuellement emballée.

AMPHOTEC® 50 mg	(fiole de 20 ml)	(DIN 02241750)
AMPHOTEC® 100 mg	(fiole de 50 ml)	(DIN 02241749)

MICROBIOLOGIE

Activité in vitro et in vivo

L'AMPHOTEC® est actif *in vitro* contre des espèces d'*Aspergillus* et de *Candida*. Cent douze isolats cliniques de quatre différentes espèces d'*Aspergillus* et 88 isolats cliniques de cinq différentes espèces de *Candida* ont été testés, avec une majorité de concentrations inhibitoires minimales (CIM) < 1 ïg/ml. L'AMPHOTEC® est également actif *in vitro* contre d'autres champignons. *In vitro*, l'AMPHOTEC® est fongistatique ou fongicide, selon la concentration de médicament et la sensibilité de l'organisme fongique. Cependant, aucune technique normalisée de mesure de la sensibilité des agents antifongiques n'a encore été établie et les résultats des études de sensibilité ne sont pas nécessairement en corrélation avec les résultats cliniques.

L'AMPHOTEC® est actif dans des modèles murins contre l'*Aspergillus fumigatus*, le *Candida albicans*, le *Coccidioides immitis* et le *Cryptococcus neoformans*, ainsi que dans un modèle de lapins

immunodéprimés avec aspergillose, dans lequel les points finaux ont été une survie prolongée des animaux infectés et une clairance des microorganismes du ou des organes cibles. L'AMPHOTEC[®] s'est également avéré actif dans un modèle de hamsters avec leishmaniose viscérale, une maladie causée par une infection des macrophages du système phagocytaire mononucléaire due à un parasite protozoaire du genre *Leishmania*. Dans ce modèle de hamsters, les points finaux ont également été une survie prolongée des animaux infectés et une clairance des microorganismes du ou des organes cibles.

Résistance au médicament

Des variantes de plusieurs espèces de champignons ayant une sensibilité réduite à l'amphotéricine B ont été isolées après un passage en série dans un milieu de culture cellulaire contenant le médicament, ainsi que chez certains patients ayant reçu un traitement prolongé à l'amphotéricine B déoxycholate. Même si l'importance de la résistance au médicament par rapports aux résultats cliniques n'a pas été établie, les organismes fongiques qui résistent à l'amphotéricine B peuvent également résister à l'AMPHOTEC[®].

PHARMACOLOGIE

Pharmacocinétique chez les humains

La pharmacocinétique de l'amphotéricine B, administrée sous forme d'AMPHOTEC[®], a été étudiée chez 51 patients ayant reçu une transplantation de moelle osseuse atteints d'infections fongiques systémiques. Les moyennes d'âge (variations) et de poids de ces patients étaient respectivement de 32 ans (3 à 52) et 69,5 kg (14 à 116). Les doses d'AMPHOTEC[®] allaient de 0,5 à 8,0 mg/kg/jour. Le test utilisé dans cette étude pour mesurer le taux d'amphotéricine B dans le plasma ne faisait pas la distinction entre l'amphotéricine B complexée avec du sulfate de cholestérol et l'amphotéricine B non complexée.

Une approche de modélisation avec population a été utilisée pour estimer les paramètres pharmacocinétiques (voir tableau). La meilleure description de la pharmacocinétique de l'amphotéricine B,

administrée sous forme d'AMPHOTEC[®], a été obtenue avec un modèle structurel ouvert à deux compartiments et élimination non linéaire. Le volume stationnaire de distribution (V_{ss}) et la clairance totale (CL_t) ont augmenté avec des doses croissantes, conduisant à des augmentations moins que proportionnelles de la concentration de plasma avec des doses allant de 0,5 à 8,0 mg/kg/jour. Le volume de distribution accru correspond probablement à un apport aux tissus. Les covariances de poids corporel et de niveau des doses expliquent une partie substantielle de la variabilité des estimations pharmacocinétiques entre les patients. La partie inexpliquée de la variabilité de la clairance fut de 26%. Selon le modèle de population développé pour ces patients, des paramètres pharmacocinétiques ont été prédits pour deux doses d'AMPHOTEC[®], lesquels figurent dans le tableau ci-dessous :

Paramètres pharmacocinétiques prévus de l'amphotéricine B après l'administration de plusieurs doses d'AMPHOTEC[®] [a]

Paramètre pharmacocinétique moyen [b]	AMPHOTEC [®] (mg/kg/jour)	
	3	4
V _{ss} (l/kg)	3,8	4,1
CL _t (l/h/kg)	0,105	0,112
Distribution demi-vie (minutes)	3,5	3,5
Élimination demi-vie (heures)	27,5	28,2
C _{max} (µg/ml)	2,6	2,9
AUC _{ss} (µg/ml•h)	29	36

[a] Données obtenues avec un modèle de population chez 51 patients ayant reçu une transplantation de moelle osseuse. Le modèle suppose que la meilleure description de la pharmacocinétique de l'amphotéricine B administrée sous forme d'AMPHOTEC[®] est obtenue avec un modèle à deux compartiments. Débit de perfusion = 1 mg/kg/jour.

[b] V_{ss} = volume de distribution en état stationnaire.

CL_t = clairance totale.

C_{max} = concentration maximale de plasma dans le plasma prélevé à la fin de la perfusion.

AUC_{ss} = zone sous la courbe de concentration de plasma dans le temps avec un état stationnaire.

En outre, la pharmacocinétique de l'amphotéricine B, administrée sous forme d'amphotéricine B déoxycholate, a été étudiée chez 15 patients ayant reçu de l'amphotéricine B pour le traitement d'infections

aspergillus ou une thérapie empirique. Les moyennes d'âge (variations) et de poids de ces patients étaient respectivement de 21 ans (4 à 66) et 60 kg (19 à 117). La meilleure description de la pharmacocinétique de l'amphotéricine B, administrée sous forme d'amphotéricine B déoxycholate, a été obtenue avec un modèle ouvert à deux compartiments et élimination linéaire. Les paramètres pharmacocinétiques prévus figurant dans le tableau ci-dessous :

Paramètres pharmacocinétiques prévus de l'amphotéricine B après l'administration de plusieurs doses d'amphotéricine B déoxycholate [a]

Paramètre pharmacocinétique moyen [b]	Amphotéricine B déoxycholate
V _{ss} (L/kg)	1,1
CL _t (L/h/kg)	0,028
Distribution demi-vie (minutes)	38
Élimination demi-vie (heures)	39
C _{max} (µg/ml)	2,9
AUC _{ss} (µg/ml•h)	36

[a] Données obtenues avec un modèle de population comprenant 15 patients ayant reçu de l'amphotéricine B pour le traitement d'infections aspergillus ou une thérapie empirique. Le modèle assume que la meilleure description de la pharmacocinétique de l'amphotéricine B, après l'administration d'amphotéricine B déoxycholate, est obtenue avec un modèle à deux compartiments. Débit de perfusion = 0,25 mg/kg/heure.

[b] V_{ss} = volume de distribution en état stationnaire.

CL_t = clairance totale.

C_{max} = concentration maximale de plasma dans le plasma prélevé à la fin de la perfusion.

AUC_{ss} = zone sous la courbe de concentration de plasma dans le temps avec un état stationnaire.

Un test analytique pouvant distinguer l'amphotéricine B d'un complexe d'AMPHOTEC® et l'amphotéricine B non complexée à du sulfate de cholestérol a été utilisé pour analyser des échantillons d'une étude sur 25 patients qui étaient immunocompromis avec l'aspergillose ou fébriles et neutropéniques. Après une perfusion à 1 mg/kg/heure, 25 ± 18% (moyenne ± écart-type) de la concentration totale d'amphotéricine B mesurée dans le plasma était dans le complexe d'AMPHOTEC®, valeur chutant à 9,3 ± 7,9% 1 heure après la perfusion et à 7,5 ± 9,3% 24 heures après.

Pharmacocinétique chez des populations spéciales

Une approche de modélisation avec population a été utilisée pour estimer l'effet des fonctions rénales, des fonctions hépatiques et de l'âge sur la pharmacocinétique de l'AMPHOTEC® chez 51 patients ayant reçu une transplantation de moelle osseuse, conformément aux détails précédents.

Insuffisance rénale : Dans la population étudiée, la pharmacocinétique de l'amphotéricine B, administrée sous forme d'AMPHOTEC®, n'était pas reliée à la clairance de la créatinine sérique de base; la moyenne (variation) de clairance de la créatinine pour cette population fut de 74,0 (variation : 35 - 202) ml/min/70 kg. L'effet d'une insuffisance rénale plus grave sur la pharmacocinétique de l'AMPHOTEC® n'a pas été étudié.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'amphotéricine B, administrée sous forme d'AMPHOTEC®, n'était pas reliée aux fonctions de base du foie, d'après une analyse des enzymes du foie et de la concentration totale de bilirubine. Au sein de la population testée, les valeurs moyennes \pm écart-type pour l'AST et la concentration totale de bilirubine étaient respectivement de $59,4 \pm 70,0$ IU/ml et $3,5 \pm 3,7$ mg/dl. L'effet d'une insuffisance hépatique plus grave sur la pharmacocinétique de l'AMPHOTEC® n'a pas été étudié.

Âge : La pharmacocinétique de l'amphotéricine B, administrée sous forme d'AMPHOTEC®, ne s'est pas avérée liée à l'âge du patient. L'âge moyen (variation) de la population de cette étude était de 32 ans (3 à 52).

Études cliniques

Les données recueillies chez 161 patients atteints d'une infection aspergillus confirmée ou probable ont été groupées à partir de 5 études au su non comparatives, dont l'une comprenait des patients pour urgence. Les patients ont été traités avec de l'AMPHOTEC® parce qu'ils n'ont pas répondu à l'amphotéricine B

déoxycholate (n = 49), à cause du développement d'une néphrotoxicité durant l'administration d'amphotéricine B déoxycholate (n = 62), à cause d'une incapacité rénale préexistante (n = 25) ou pour d'autres raisons (n = 25).

L'âge moyen de ces 161 patients (92 hommes et 69 femmes) était de 41 ans (de 2 mois à 85 ans). En ce qui concerne les 155 patients avec des données neutrophiles de base, 33 patients (21%) avec une concentration de neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$. Les maladies dont souffraient les patients étaient une transplantation de moelle osseuse, 69 (43%); hémopathie maligne, 51(32%); transplantation d'organes solides, 25 (15%); tumeur solide, 3 (2%); et autres diagnostics, 13 (8%) dont chirurgie, 4; infection HIV, 3; immunodépression dans le cadre d'une maladie auto-immune, 3; diabète, 2; et aucune maladie antérieure connue, 1. Le système pulmonaire était le principal site d'infection, 118 patients (73%), suivi des sinus, 14 (9%), système nerveux central, 9 (6%), peau/blessure, 9 (6%), et autres, 10 (6%) dont 3 avec infection des os, 2 avec infection du foie, 2 avec infection généralisée et un cas chacun d'endocardite, d'ophtalmite, d'otite et d'infection de la voûte palatine. Les 49 patients enrôlés à cause de mauvais résultats à un traitement à l'amphotéricine B avaient reçu de l'amphotéricine B déoxycholate avant l'AMPHOTEC® pendant ≤ 7 jours (11 patients), 8 - 14 jours (16 patients) et > 14 jours (22 patients).

Les patients ont été définis par leur médecin comme étant réfractaires au traitement à l'amphotéricine B déoxycholate, selon un jugement clinique global après l'administration pendant au moins 7 jours d'amphotéricine B ou d'une dose totale d'au moins 15 mg/kg d'amphotéricine B. La néphrotoxicité a été définie par un taux de créatinine sérique ayant doublé par rapport à la valeur de base, ayant augmenté de $\geq 1,5$ mg/dl ou ayant diminué de $\geq 2,0$ mg/dl. Une insuffisance rénale préexistante a été définie par une augmentation de créatinine sérique de $\geq 2,0$ mg/dl pour d'autres raisons que l'administration d'amphotéricine B.

Les classifications des diagnostics et des réponses ont été basées sur les définitions développées auparavant

par le groupe d'étude des mycoses. Une analyse rétrospective des réponses a été effectuée, dans laquelle une « réponse complète » a été définie comme la résolution de tous les symptômes, signes et anomalies radiographiques attribuables à la pathologie et qui étaient présents lors de l'accueil du patient, tandis qu'une « réponse partielle » a été définie comme étant une amélioration majeure des paramètres ci-dessus. Le nombre total de répondants a été défini comme étant la somme des réponses « complètes » et « partielles ».

Parmi les 161 patients, 80 ont été acceptés pour une évaluation de leur réponse. Quarante-vingt-un (81) ont été exclus sur la base d'un diagnostic inadéquat, de facteurs confondants ou pour avoir reçu ≤ 4 doses d'AMPHOTEC[®]. Parmi les patients évaluables, la dose quotidienne moyenne était de 4 mg/kg/jour (variation de 0,73 à 7,5 mg/kg/jour) et la dose cumulée moyenne était de 6,3 g (variations de 0,36 à 34,4 grammes). La durée moyenne du traitement a été de 24 jours (5 - 129 jours).

Réponses des patients évaluables

Groupe de patients (n)	Réponse complète	Réponse partielle	Répondants totaux [a]	Proportion
Échec de l'amphotéricine B (28) [b]	3	9	12	43%
Néphrotoxicité (36) [c]	5	12	17	47%
Insuffisance rénale antérieure (16) [d]	1	7	8	50%
Total (80)	9	28	37	46%

[a] Répondants totaux = Réponses complètes + réponses partielles.

[b] Défini selon un jugement clinique global après l'administration pendant au moins 7 jours d'amphotéricine B ou d'une dose totale d'au moins 15 mg/kg d'amphotéricine B.

[c] Définie par un taux de créatinine sérique ayant doublé par rapport à la valeur de base, ayant augmenté de $\geq 1,5$ mg/dl ou ayant diminué de $\geq 2,0$ mg/dl.

[d] Définie par une augmentation de créatinine sérique de $\geq 2,0$ mg/dl pour d'autres raisons que l'administration d'amphotéricine B.

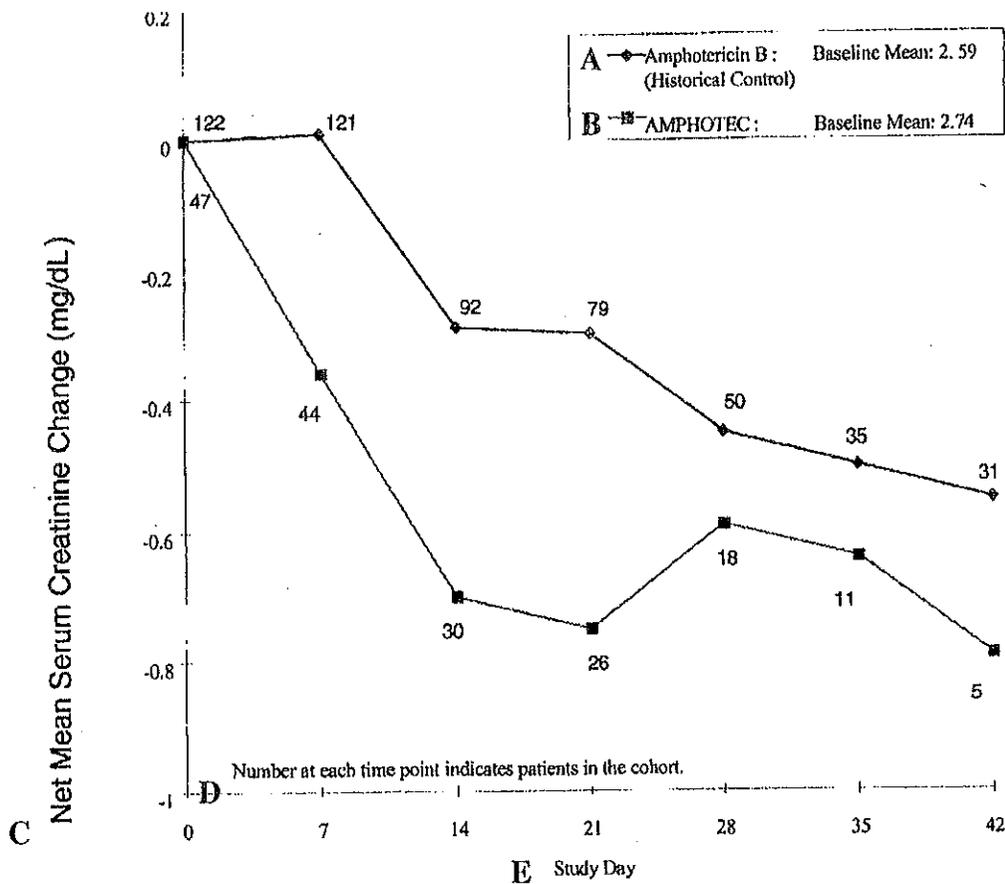
Il n'existe pas de groupe de contrôle directement comparable pour les patients décrits dans le tableau

ci-dessus, permettant de savoir avec certitude si des patients semblables auraient répondu à la poursuite du traitement à l'amphotéricine B déoxycholate. Une étude aléatoire comparant l'AMPHOTEC® à l'amphotéricine B déoxycholate pour le traitement d'aspergillose invasive est actuellement en cours d'analyse.

Fonctions rénales

Patients avec dysfonctionnement rénal antérieur :

Le sous-ensemble de patients atteints d'aspergillose dans les cinq études au su, non comparatives, indiquées ci-dessus, chez lesquels le traitement à l'AMPHOTEC® a débuté alors que leur taux de créatinine sérique était $\geq 2,0$ mg/dl (n = 47) a présenté un faible déclin du taux de créatinine sérique durant le traitement. Ce déclin peut être partiellement attribué aux abandons graduels de patients dans ce groupe. Un groupe de contrôle historique a été sélectionné en révisant les dossiers médicaux de patients entre janvier 1990 et juin 1994 dans 6 centres médicaux (M.D. Anderson Cancer Center, Fred Hutchinson Cancer Research Center, H. Lee Moffitt Cancer Center, University of Pittsburgh, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center et les installations du programme de transplantation de moelle osseuse à Emory University). La variation moyenne du taux de créatinine sérique a été évaluée chez des cohortes de patients semblables à ce groupe de contrôle historique, avec comme base d'évaluation du changement, le jour où le taux de créatinine sérique de chaque patient a atteint une valeur $\geq 2,0$ mg/dl. Comme l'indique la figure, les taux de créatinine sérique ont été plus bas durant le traitement avec l'AMPHOTEC® que les taux observés chez les patients ayant reçu de l'amphotéricine B déoxycholate dans le groupe de contrôle historique. Il n'existe pas de groupe directement comparable permettant de confirmer que ce déclin est significativement meilleur que les taux de créatinine sérique observés chez des patients ayant continué le traitement à l'amphotéricine B déoxycholate. Puisque ces données ont été obtenues de deux études distinctes, aucune analyse statistique des différences entre les deux groupes n'a été effectuée.



Variations du taux moyen de créatinine sérique dans le temps chez des patients atteints d'aspergillose et ayant au début un taux de créatinine sérique $\geq 2,0$ mg/dl [a,b]

A. Amphotéricine B : Moyenne de base : 2,59

(contrôle historique)

B. AMPHOTEC : Moyenne de base : 2,74

C. Variation nette du taux de créatinine sérique (mg/dl)

D. Le nombre accompagnant chaque point temporel indique le nombre de patients dans la cohorte.

E. Jour de l'étude

[a] Ces courbes ne représentent pas l'évolution clinique d'un patient quelconque, mais d'une cohorte de patients étudiés au su.

[b] L'expression amphotéricine B correspond à de l'amphotéricine B déoxycholate.

Patients avec fonctions rénales normales avant le début :

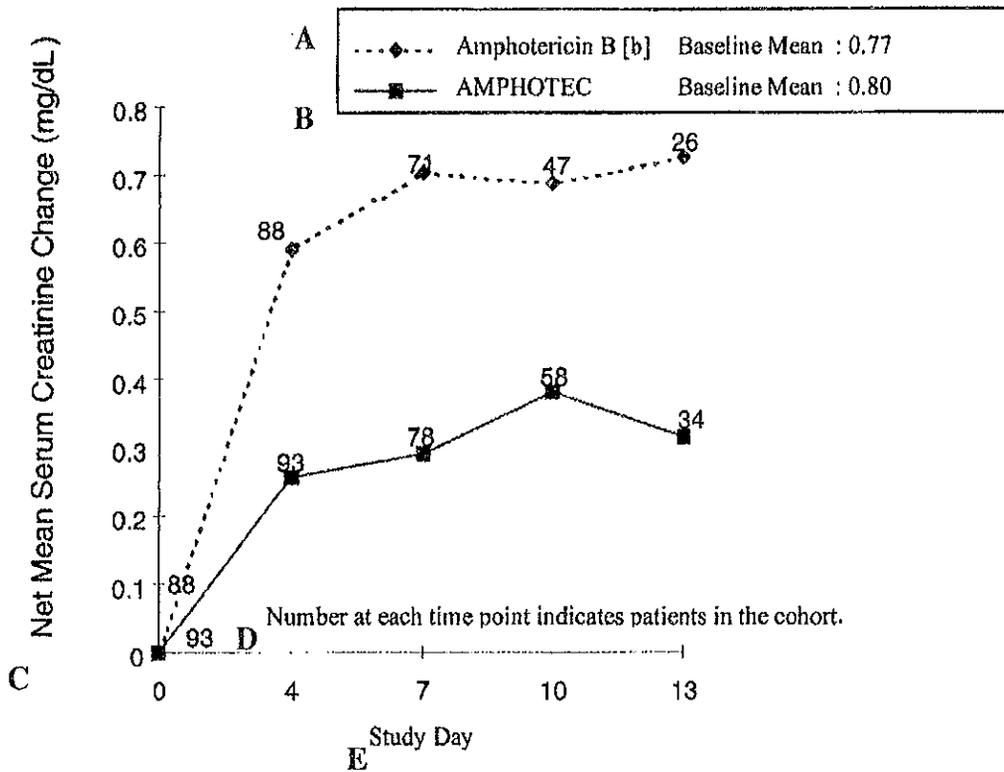
Dans le cadre d'un essai aléatoire à double insu réalisé dans plusieurs centres, des patients neutropéniques (n = 213) ont été traités empiriquement avec 4,0 mg/kg/jour d'AMPHOTEC® ou avec 0,8 mg/kg/jour d'amphotéricine B déoxycholate, ces doses ayant été administrées par voie intraveineuse pendant un maximum de 14 jours. Cette étude a été réalisée pour comparer les profils de sécurité de deux traitements.

REMARQUE : L'AMPHOTEC® n'est PAS approuvé pour un traitement empirique des patients neutropéniques fébriles.

Sur ces patients, on a évalué la toxicité rénale, définie comme un doublement ou un accroissement d'au moins 1,0 mg/dl du taux de créatinine sérique de base, ou une diminution $\geq 50\%$ par rapport à la clairance de créatine de base calculée.

Au sein de cette population, ayant au début en très grande majorité un fonctionnement rénal normal, le taux moyen de créatinine sérique observé a été de 0,8 mg/dl pour les deux groupes de traitement. La variation moyenne du taux de créatinine sérique a été évaluée chez les patients ayant au début un taux de créatinine $\leq 1,5$ mg/dl. Comme l'indique le graphique, les patients des deux groupes de traitement ont affiché une augmentation du taux de créatinine sérique durant l'étude, mais les patients traités à l'AMPHOTEC® ont présenté une augmentation significativement moindre du taux de créatinine.

Variations du taux moyen de créatinine sérique dans le temps chez des patients atteints de neutropénie fébrile et ayant au début un taux de créatinine sérique $\leq 1,5$ mg/dl [a]



A. Amphotéricine B [b] : Moyenne de base : 0,77

B. AMPHOTEC : Moyenne de base : 0,80

C. Variation nette du taux de créatinine sérique (mg/dl)

D. Le nombre accompagnant chaque point temporel indique le nombre de patients dans la cohorte.

E. Jour de l'étude

[a] Ces courbes ne représentent pas l'évolution clinique d'un patient quelconque, mais d'une cohorte de patients étudiés au su.

[b] Administrée sous forme d'amphotéricine B déoxycholate.

Hypokaliémie

Lors de la même étude empirique, un nombre significativement supérieur de patients traités à l'amphotéricine B déoxycholate ont obtenu au moins un résultat de laboratoire avec un taux de potassium sérique $< 3,0$ mEq/l par rapport au nombre de patients traités à l'AMPHOTEC® (respectivement 23% et

7%). L'administration concomitante d'un supplément de potassium a été autorisée durant la conception de l'étude et les deux groupes ont reçu des quantités approximativement égales de suppléments de potassium.

Hypomagnésémie

Dans l'ensemble de cette étude, on n'a observé aucune tendance de diminution du taux de magnésium sérique dans aucun des groupes de traitement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité intraveineuse aiguë de l'AMPHOTEC® chez des souris est au moins 10 fois moindre que l'amphotéricine B déoxycholate.

DL₅₀ chez des souris mâles et femelles (mg/kg et 95% I.C.)

Formulation	Mâles	Femelles
AMPHOTEC®	36 (29-45)	38 (31-47)
Amphotéricine B déoxycholate	2,6 (1,6- 4,4)	2,0 (1,4-2,9)

Toxicité avec doses multiples

L'administration intraveineuse de 5,0 mg/kg/jour d'AMPHOTEC® à des rats pendant 28 jours a produit des effets négatifs, notamment des cas d'hyperplasie de l'épithélium du pelvis rénal et de la muqueuse de la vessie, avec une gravité et une fréquence similaires aux observations recueillies après une exposition à

1,0 mg/kg/jour d'amphotéricine B déoxycholate. L'AMPHOTEC® (1,0 mg/kg/jour) a produit des effets négatifs semblables, mais avec une fréquence et une gravité moindres par rapport aux effets accompagnant une dose équivalente d'amphotéricine B déoxycholate.

L'administration intraveineuse de 2,5 à 7,5 mg/kg/jour d'AMPHOTEC® à des rats pendant 13 semaines a produit une variété de changements cliniques et histopathologiques d'ampleur faible à modérée, correspondant à une légère toxicité rénale et hépatique, semblables à ceux observés chez les sujets ayant reçu de l'amphotéricine B déoxycholate. La plupart des changements se sont avérés partiellement ou complètement réversibles durant une période de récupération de 45 jours. Aucun niveau à effet nul n'a été établi, mais les changements observés chez les groupes ayant reçu 2,5 mg/kg d'AMPHOTEC® avaient une gravité minimale à légère et se sont généralement avérés réversibles.

L'administration intraveineuse quotidienne de doses allant jusqu'à 2,0 mg/kg d'AMPHOTEC® ou 0,4 mg/kg d'amphotéricine B déoxycholate à des chiens beagle mâles et femelles pendant 13 semaines a permis d'observer une légère toxicité rénale réversible, proportionnelle à la dose reçue. Les effets négatifs de l'amphotéricine B déoxycholate se sont avérés plus graves que ceux causés par l'AMPHOTEC®. Aucune étude n'a fait apparaître des effets toxiques uniques à l'AMPHOTEC®.

Propriétés mutagènes

Les propriétés mutagènes de l'AMPHOTEC® ont été étudiées dans le cadre d'une épreuve de mutation inverse sur une souche de *Salmonella* (test de Ames) en présence et en l'absence d'un système d'activation métabolique microsomal de mammifère. Aucune cytotoxicité n'a été observée avec des doses atteignant 5000 mg/plaque dans l'un ou l'autre des essais de cytotoxicité. In vivo, l'AMPHOTEC® n'a pas produit une augmentation significative des micronucléus dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse dans le cadre d'une étude des micronucléus chez des souris.

Carcinogénécité

Aucune étude à long terme sur des animaux n'a été effectuée avec de l'AMPHOTEC® ou de l'amphotéricine B déoxycholate pour en évaluer les risques carcinogènes.

Embryotoxicité et fertilité

Les risques de toxicité développementale de l'AMPHOTEC® ont été évalués sur des rats Sprague-Dawley et sur des lapins de Nouvelle-Zélande. Le niveau d'exposition sans effet observé (NESEO) chez des rats femelles enceintes fut de 2,5 mg/kg/jour. Une toxicité maternelle, correspondant à une réduction du gain de poids et de la consommation alimentaire, a été observée chez les groupes recevant des doses de 5,0 et 7,5 mg/kg/jour d'AMPHOTEC®. Aucun effet négatif n'a été observé sur la viabilité, la croissance et la morphologie des embryons et des fœtus. En outre, le NESEO développemental était supérieur à 7,5 mg/kg/jour. Le NESEO maternel observé pour l'AMPHOTEC® chez des lapins enceintes était inférieur à 2,5 mg/kg/jour. Une toxicité maternelle, correspondant à une réduction du gain de poids et de la consommation alimentaire, a été observée dans tous les groupes traités à l'AMPHOTEC®. Aucun effet négatif n'a été observé sur la viabilité, la croissance et la morphologie des embryons et des fœtus. Le NESEO développemental était supérieur à 10,0 mg/kg/jour.

Tolérance locale

Le potentiel irritatif de l'AMPHOTEC® en administration intraveineuse et intraartérielle a été comparé avec celui de l'amphotéricine B déoxycholate chez des lapins. L'AMPHOTEC® a été mieux toléré que l'amphotéricine B déoxycholate. En outre, avec l'AMPHOTEC®, les effets ont été réversibles dans un délai de 72 heures, alors que la dissipation des effets de l'amphotéricine B déoxycholate a été minime.

RÉFÉRENCES ET BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIONNÉE

1. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral Itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med.* 1994; 97:135-144.
2. Fielding RM, Smith PC, Wang LH, Porter J and Guo LSS. Comparative pharmacokinetics of amphotericin B after administration of a novel colloidal delivery system, ABCD, and a conventional formulation in the rat. *J Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35:1208-11.
3. Van VL, Bennett JE, Amantea MA, Smolskis MC, McManus E, Grasela DM and Sherman JW. Comparative safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate in healthy male volunteers. *J Infect Dis.* 1991; 164:418-421.
4. Clemons KV and Stevens DA. Comparative efficacy of amphotericin B colloidal dispersion compared with those of amphotericin B deoxycholate suspension in treatment of murine coccidioidomycosis. *J Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35:1829-33.
5. Hostetler JS, Clemons KV, Hanson LH and Stevens DA. Efficacy and safety of amphotericin B colloidal dispersion compared with those of amphotericin B deoxycholate suspension for the treatment of murine cryptococcosis. *J Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36:2656-60.
6. Allende MC, Lee JW, Francis P, Garrett K, Bacher J, Berenguer J, Lyman CA, Pizzo PA and Walsh TJ. Dose-dependent antifungal activity and nephrotoxicity of Amphotericin B Colloidal Dispersion (ABCD) in experimental pulmonary aspergillosis. *J Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38:518-522.
7. Walsh TJ, Garrett K, Feuerstein E, Girton M, Allende M, Bacher J, Francesconi A, Schaufele R and Pizzo PA. Therapeutic monitoring of experimental pulmonary aspergillosis by ultrafast computerized tomography, a novel noninvasive method for measuring responses to antifungal therapy. *J Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39:1065-69.
8. Berman JD, Ksionski G, Chapman WL, Waits VB and Hanson WL. Activity of Amphotericin B Colloidal Dispersion (ABCD) in experimental visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36:1978-80.
9. Sanders SW, Buchi KN, Goddard MS, Lang JK Tolman KG. Single-dose pharmacokinetics and tolerance of a cholesteryl-sulfate complex of amphotericin B administered to healthy volunteers *Antimicrob Agents Chemo.* 1991; 35:1029-34.

10. Hanson HL and Stevens DA. Comparison of antifungal activity of amphotericin B deoxycholate suspension with that of amphotericin B cholesteryl sulfate colloidal dispersion. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992; 36:486-488.
11. Bowden RA, Cays M, Gooley T, Mamelok RD and van Burik J. Phase I Study of Amphotericin B Colloidal Dispersion for the Treatment of Invasive Fungal Infection after Marrow Transplant. *J Infect Dis.* 1996; 173:1208-15.
12. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel N and Anaissie EJ. Amphotericin B lipid complex in the treatment of 228 cases of invasive mycosis. In: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 4-7, 1994; Orlando, Florida. Abstract M69.
13. Newman MS, Guo L, McCalden TA and Levy M. A colloidal dispersion of amphotericin B with reduced lethality and non lethal toxicity. *Am Assoc Pharmacol Sci.* 1990; Abstract 36.
14. Fielding RM, Porter J, Jekot J and Guo LSS. Altered tissue distribution results in the reduced toxicity of amphotericin B colloidal dispersion (ABCD). *Am Soc Microbiol. 91st Annual Meeting,* 1991; Abstract A-13.
15. Guo LS, Fielding RM and Mufson D. Pharmacokinetic study of a novel amphotericin B colloidal dispersion with improved therapeutic index. *Ann NY Acad Sci.* 1991; 618:586-588.
16. White M, et al. Amphotericin B Colloidal Dispersion vs. Amphotericin B as Therapy for Invasive Aspergillosis. *Cl Infect Dis.* 1997; 24:635-642.
17. Clemons KV and Stevens DA. Therapeutic Efficacies of AMPHOTEC[®], Ambisome and Ablecet Against Systemic Murine Cryptococcosis. Abstract 23. Focus on Fungal Infections. March 1997.