

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ABELCET**<sup>®</sup>

(Amphotéricine B en complexe lipidique injectable)

5 mg d'amphotéricine B/mL : flacon de 20 mL

Suspension à diluer pour perfusion

Antifongique

Leadiant Biosciences, Inc.  
2000 Rue Ellesmere, Unit 16  
Scarborough, Ontario  
M1H 2W4

Date de révision:  
20 Juillet 2017

No de contrôle: 206278

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ABELCET®

(Amphotéricine B en complexe lipidique injectable)

5 mg d'amphotéricine B/mL: flacon de 20 mL

Suspension à diluer pour perfusion

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antifongique

### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'agent actif dans l'amphotéricine B en complexe lipidique injectable est l'amphotéricine B qui agit par liaison aux stéroïdes de la membrane de la cellule fongique sensible, entraînant ainsi une modification de la perméabilité de la membrane. Les membranes cellulaires mammaliennes contiennent également des stéroïdes, et on pense que les lésions aux membranes cellulaires humaines se produisent par le même mécanisme d'action.

**Propriétés pharmacocinétiques:** Les propriétés pharmacocinétiques de l'amphotéricine B après l'administration d'ABELCET® sont non linéaires. Le volume de distribution et la clairance sanguine s'accroissent proportionnellement à l'augmentation des doses d'ABELCET®, se traduisant par des augmentations disproportionnées de concentrations sanguines d'amphotéricine B dans une marge posologique de 0,6 à 5 mg/kg/j. Les paramètres pharmacocinétiques de l'amphotéricine B dans le sang total après l'administration d'ABELCET® et de désoxycholate d'amphotéricine B sont présentés au Tableau 1.

<b>Tableau 1. Paramètres Pharmacocinétiques de l'Amphotéricine B dans le Sang Total chez des Patients Ayant Reçu Plusieurs Doses d'ABELCET<sup>®</sup> ou de Desoxycholate d'Amphotéricine B</b>		
<b>Paramètre pharmacocinétique</b>	<b>ABELCET<sup>®</sup> 5 mg/kg/j pendant 5-7 jours<sup>a</sup> Moyenne ± écart-type</b>	<b>Amphotéricine B 0.6 mg/kg/j pendant 42 jours<sup>a</sup> Moyenne ± écart-type</b>
Concentration de pointe (µg/mL)	1.7 ± 0.8 (n=10) <sup>b</sup>	1.1 ± 0.2 (n=5)
Concentration à la fin de l'espacement des doses (µg/mL)	0.6 ± 0.3 (n=10) <sup>b</sup>	0.4 ± 0.2 (n=5)
Aire sous la courbe (ASC <sub>0-24h</sub> ) (µg*h/mL)	14 ± 7 (n=14) <sup>b,c</sup>	17.1 ± 5 (n=5)
Clairance (mL/h*kg)	436 ± 188.5 (n=14) <sup>b,c</sup>	38 ± 15 (n=5)
Volume de distribution décelable (Vd <sub>aire</sub> ) (L/kg)	131 ± 57.7 (n=8) <sup>c</sup>	5 ± 2.8 (n=5)
D.V. d'élimination terminale (h)	173.4 ± 78 (n=8) <sup>c</sup>	91.1 ± 40.9 (n=5)
Quantité excréter dans l'urine plus de 24 heures après la dernière dose (% de dose) <sup>d</sup>	0.9 ± 0.4 (n=8) <sup>c</sup>	9.6 ± 2.5 (n=8)

<sup>a</sup> Données provenant de patients atteints de leishmaniose cutanéomuqueuse. Le débit de perfusion était de 0,25 mg/kg/h.

<sup>b</sup> Données provenant d'études chez des patients présentant un cancer démontré par cytologie, sous chimiothérapie, ou atteints de neutropénie avec infection fongique soupçonnée ou démontrée. Le débit de perfusion était de 2,5 mg/kg/h.

<sup>c</sup> Données provenant de patients atteints de leishmaniose cutanéomuqueuse. Le débit de perfusion était de 4 mg/kg/h.

<sup>d</sup> Pourcentage de dose excrété en 24 heures après la dernière dose.

Le volume de distribution important et la valeur de clairance sanguine élevée de l'amphotéricine B après l'administration d'ABELCET<sup>®</sup> reflète probablement la fixation du produit dans les tissus. La longue demi-vie de l'élimination terminale reflète probablement une lente redistribution des tissus. Bien que l'excrétion de l'amphotéricine B soit lente, il n'a pas été observé d'accumulation notable dans le sang après des doses répétées. L'aire sous la courbe de l'amphotéricine B a augmenté d'environ 34% à partir du jour 1 après l'administration d'une perfusion d'un complexe lipidique d'amphotéricine B de 5 mg/kg/j pendant 7 jours. L'effet du sexe ou de l'ethnicité sur la pharmacocinétique de perfusions d'amphotéricine B sous forme de complexe lipidique n'a pas été étudié.

Des concentrations tissulaires d'amphotéricine B ont été mesurées sur prélèvements nécropsiques chez un patient ayant subi une transplantation cardiaque puis ayant été traité par trois perfusions de complexe lipidique d'amphotéricine B à la dose de 5,3 mg/kg/j avant de décéder. Le Tableau 2 présente les résultats.

<b>Tableau 2. Concentrations Tissulaires d'Amphotéricine B</b>	
<b>Organe</b>	<b>Concentration tissulaire d'amphotéricine B (µg/g)</b>
Rate	290
Poumon	222
Foie	196
Ganglion lymphatique	7.6
Rein	6.9
Coeur	5
Cerveau	1.6

La forme de cette distribution correspond à celle qui avait été observée chez le chien au cours d'études précliniques où l'on avait observé des concentrations plus élevées d'amphotéricine B après l'administration d'ABELCET<sup>®</sup> dans le foie, la rate et le poumon; toutefois, la relation entre les concentrations tissulaires d'amphotéricine B et son activité biologique lorsqu'elle est administrée sous forme de perfusion de complexe lipidique d'amphotéricine B n'est pas connue.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

ABELCET<sup>®</sup> (amphotéricine B en complexe lipidique injectable) est indiqué dans le cadre du traitement d'infections fongiques envahissantes chez des patients présentant une résistance ou une intolérance au traitement par l'amphotéricine B conventionnelle. Cette conclusion se base sur une étude ouverte chez des patients considérés par leur médecin comme ayant présenté une intolérance ou une absence de réaction au traitement par l'amphotéricine B conventionnelle. ABELCET<sup>®</sup> a été utilisé chez 162 patients qui avaient développé une néphrotoxicité sous amphotéricine B et chez un petit nombre de patients atteints d'une insuffisance rénale préexistante (voir les sections PRECAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

### **CONTRE-INDICATIONS**

ABELCET<sup>®</sup> (amphotéricine B en complexe lipidique injectable) est contre-indiqué chez les patients ayant démontré une hypersensibilité à l'amphotéricine B ou à d'autres constituants de cette préparation.

## MISES EN GARDE

On a constaté des réactions anaphylactiques consécutives au désoxycholate d'amphotéricine B et à d'autres médicaments contenant de l'amphotéricine B. De telles réactions ont rarement été observées avec ABELCET® (amphotéricine B en complexe lipidique injectable) avec une incidence de < 0,1%. Il est recommandé de conserver un matériel de réanimation cardio-respiratoire à disposition lors de l'administration en raison des risques de choc anaphylactoïde. En cas de détresse respiratoire grave, arrêter immédiatement la perfusion. Le patient ne doit plus recevoir d'autres perfusions d'ABELCET®.

## PRÉCAUTIONS

**Précautions générales:** Comme tout autre produit contenant de l'amphotéricine B, les premières doses d'ABELCET® doivent être administrées par voie intraveineuse sous l'observation clinique constante d'un personnel ayant reçu une formation médicale.

Des réactions aiguës telles que fièvre et frissons peuvent se manifester une heure ou deux après le démarrage d'une perfusion intraveineuse d'ABELCET®. Ces réactions sont plus fréquemment observées après les quelques premières doses et tendent à diminuer lors des administrations ultérieures. Les perfusions ont rarement été associées à de l'hypotension, des bronchospasmes, des arythmies et un choc.

La toxicité rénale à des doses d'ABELCET® supérieures à 5 mg/kg/j n'a pas été étudiée systématiquement. Bien que l'on ait observé une néphrotoxicité généralement moindre lorsqu'ABELCET® est administré à une dose de 5 mg/kg/j comparé à un traitement par l'amphotéricine B conventionnelle dans une marge posologique de 0,6 à 1 mg/kg/j, on constate encore une toxicité rénale associée à l'ABELCET®, limitant les doses thérapeutiques.

**Utilisation chez les personnes âgées:** Un groupe de 49 patients âgés de 65 ans ou plus, a reçu un traitement par ABELCET® à une dose de 5 mg/kg/j dans deux études ouvertes et une petite étude prospective d'un seul groupe. Aucun effet indésirable grave relatif au médicament n'a été constaté auquel on ne puisse s'attendre dans une population générale de patients.

**Utilisation chez les enfants:** Un groupe de 111 enfants (2 d'entre eux avaient été inclus deux fois et comptés comme 2 patients différents) âgés de 16 ans maximum, parmi lesquels 11 avaient

moins d'un an, a reçu un traitement par ABELCET<sup>®</sup> à une dose de 5 mg/kg/j dans deux études ouvertes et une petite étude prospective d'un seul groupe. Aucun effet indésirable grave relatif au médicament n'a été constaté auquel on ne puisse s'attendre dans une population générale de patients.

**Utilisation en cas de grossesse:** Il n'existe pas d'études de femmes enceintes ayant reçu un traitement par ABELCET<sup>®</sup>. Des études de reproduction chez le rat et le lapin à des doses d'ABELCET<sup>®</sup> jusqu'à 0,64 fois supérieures à la dose humaine administrée n'ont pas révélé d'effets nocifs pour le fœtus. Les études de reproduction chez l'animal n'étant pas toujours en mesure de prédire une réaction humaine, et en l'absence d'études adéquates et contrôlées sur des femmes enceintes, il convient de tenir compte de l'importance du médicament pour la santé de la mère avant de prescrire ABELCET<sup>®</sup> lors d'une grossesse.

**Utilisation chez les femmes allaitantes:** On ignore si ABELCET<sup>®</sup> est excrété dans le lait humain. Toutefois, de nombreux médicaments étant excrétés dans le lait humain, et en raison des risques de réactions indésirables graves à l'ABELCET<sup>®</sup> chez les nouveau-nés allaités, dans un tel cas, on devra choisir d'interrompre l'allaitement ou le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la santé de la mère.

### **Patients présentant des pathologies ou des états particuliers**

**Insuffisance hépatique:** L'effet d'une insuffisance hépatique sur le devenir d'ABELCET<sup>®</sup> n'est pas connu. Les voies métaboliques d'ABELCET<sup>®</sup> ne sont pas connues.

**Insuffisance rénale:** L'effet d'une insuffisance rénale sur le devenir d'ABELCET<sup>®</sup> n'est pas connu. L'effet de la dialyse sur l'élimination d'ABELCET<sup>®</sup> n'a pas été étudié; toutefois, l'amphotéricine B n'est pas éliminée par hémodialyse lorsqu'elle est administrée sous forme de désoxycholate d'amphotéricine B.

**Tests de laboratoire:** Les taux de créatinine sérique doivent être fréquemment surveillés lors d'un traitement par ABELCET<sup>®</sup>. Il est également recommandé de surveiller régulièrement la fonction hépatique, les électrolytes sériques (particulièrement le magnésium et le potassium), et de réaliser des hémogrammes.

**Risques de dépendance:** ABELCET<sup>®</sup> n'engendre pas de dépendance.

**Interactions médicamenteuses :** Aucune étude clinique systématique d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec ABELCET<sup>®</sup>. Toutefois, lorsque les médicaments suivants sont administrés conjointement, on sait qu'ils interagissent avec l'amphotéricine B; ils peuvent donc également interagir avec ABELCET<sup>®</sup>:

*Agents antinéoplasiques:* L'utilisation concomitante d'agents antinéoplasiques et d'amphotéricine B peut accroître les risques de toxicité rénale, de bronchospasmes et d'hypotension. Une grande prudence s'impose si l'on envisage l'administration simultanée d'agents antinéoplasiques et d'ABELCET<sup>®</sup>.

*Corticostéroïdes et corticotropine (ACTH):* L'utilisation concomitante de corticostéroïdes et de corticotropine (ACTH) avec l'amphotéricine B risque de potentialiser une hypokaliémie susceptible de prédisposer le patient à un dysfonctionnement cardiaque. Si ces produits sont prescrits en même temps qu'ABELCET<sup>®</sup>, il convient de surveiller de près les électrolytes sériques et la fonction cardiaque.

*Cyclosporine A:* D'après des données provenant d'une étude prospective d'un traitement prophylactique par ABELCET<sup>®</sup> chez 22 patients ayant subi une greffe de moelle osseuse, il semble que la prise concomitante de cyclosporine A et d'ABELCET<sup>®</sup> dans les jours qui suivent une ablation de la moelle osseuse peut entraîner une augmentation de la néphrotoxicité.

*Glucoside digitalique:* L'utilisation concomitante de ce produit avec l'amphotéricine B peut induire une hypokaliémie et potentialiser la toxicité de la digitale. Si ce produit est administré en même temps qu'ABELCET<sup>®</sup>, les taux de potassium sérique doivent être surveillés de près.

*Flucytosine:* L'utilisation simultanée de flucytosine avec des préparations contenant de l'amphotéricine B peut augmenter la toxicité de la flucytosine peut-être par l'accroissement de la fixation cellulaire et/ou par l'empêchement de son excrétion rénale. La flucytosine ne doit être administrée en même temps que l'ABELCET<sup>®</sup> qu'avec grande prudence.

*Imidazoles:* (notamment, kétoconazole, miconazole, clotrimazole, fluconazole, etc.): Un antagonisme entre l'amphotéricine B et les dérivés d'imidazole tels que le miconazole et le kétoconazole, qui empêchent la synthèse de l'ergostérol, a été observé lors d'études in vitro et in vivo sur l'animal. La signification clinique de ces résultats n'a pas été déterminée.

*Transfusions de leucocytes:* Une toxicité pulmonaire aiguë a été observée chez des patients recevant de l'amphotéricine B et des transfusions de leucocytes par voie intraveineuse. Des transfusions leucocytaires et l'administration d'ABELCET® ne doivent pas être réalisées conjointement.

*Autres médicaments néphrotoxiques:* L'utilisation simultanée d'amphotéricine B et d'agents tels que les aminoglycosides et la pentamidine peut augmenter les risques de toxicité rénale d'origine médicamenteuse. Les aminoglycosides et la pentamidine ne doivent être utilisés en conjonction avec ABELCET® qu'avec grande prudence. Une pharmacovigilance intensive de la fonction rénale est recommandée chez les patients nécessitant une combinaison de médicaments néphrotoxiques.

*Relaxants des muscles squelettiques:* L'hypokaliémie induite par l'amphotéricine B peut accroître l'effet curarisant des relaxants des muscles squelettiques (tels que la tubocurarine) consécutif à l'hypokaliémie. Lorsque ces médicaments sont administrés en conjonction avec ABELCET®, les taux de potassium sérique doivent être surveillés de près.

*Zidovudine:* L'élévation de la myélotoxicité et de la néphrotoxicité a été observée chez le chien lorsque de l'ABELCET® (à 0,16 ou 0,5 fois la dose recommandée pour l'homme) ou du désoxycholate d'amphotéricine B (à 0,5 fois la dose recommandée pour l'homme) a été administré en conjonction avec de la zidovudine pendant 30 jours. Si la zidovudine doit être utilisée simultanément avec ABELCET®, les fonctions rénale et hématologique doivent être surveillées de près.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

La base de données totale de cette étude de tolérance comprend 921 patients ayant reçu un traitement par ABELCET® (complexe lipidique d'amphotéricine B pour perfusion), (5 patients étaient inclus deux fois et comptés comme des patients différents), dont 775 ont été traités à une dose de 5 mg/kg/j. Parmi ces 775 patients, 194 patients ont été traités dans 4 études comparatives, 25 dans des études ouvertes non comparatives et 556 patients dans un programme ouvert de recours aux urgences. Ces 556 patients ont été traités pour leur infection fongique envahissante et se sont montrés résistants ou intolérants au traitement par l'amphotéricine B conventionnelle. La plupart présentaient des néoplasmes hématologiques sous-jacents, et



beaucoup d'entre eux recevaient conjointement plusieurs autres médicaments. Parmi les 556 patients traités par ABELCET<sup>®</sup>, 9% d'entre eux ont abandonné le traitement en raison d'événements indésirables, indépendamment de leur relation supposée au médicament.

En général, les événements indésirables les plus fréquemment constatés lors de l'administration d'ABELCET<sup>®</sup> étaient de la fièvre et des frissons passagers pendant la perfusion médicamenteuse. Le Tableau 3 présente les événements indésirables les plus fréquemment constatés.

<b>Tableau 3. Événements Indésirables<sup>a</sup> avec un Taux d'Incidence de <math>\geq 3\%</math> (N=556)</b>	
<b>Événement indésirable</b>	<b>Pourcentage (%) de patients</b>
Frissons	18
Fièvre	14
Élévation de la créatinine sérique	11
Défaillance polyviscérale	11
Nausées	9
Hypotension	8
Insuffisance respiratoire	8
Vomissements	8
Dyspnée	7
Septicémie	7
Diarrhée	6
Céphalées	6
Arrêt cardiaque	6
Hypertension	5
Hypokaliémie	5
Infection	5
Insuffisance rénale	5
Douleurs	5
Thrombocytopénie	5
Douleurs abdominales	4
Anémie	4
Hyperbilirubinémie	4
Hémorragie gastro-intestinale	4
Leucopénie	4
Éruption cutanée	4
Troubles respiratoires	4
Douleurs thoraciques	3
Nausées et vomissements	3

<sup>a</sup> L'association causale entre les événements indésirables et ABELCET<sup>®</sup> n'est pas certaine.

Les événements indésirables suivants ont également été observés chez des patients recevant de l'ABELCET<sup>®</sup> au cours d'études cliniques ouvertes non contrôlées. L'association causale entre ces événements indésirables et ABELCET<sup>®</sup> n'est pas certaine:

*Corps entier:* anorexie, malaise, perte pondérale, surdité, réaction au site d'injection dont une inflammation

*Allergies:* bronchospasmes, respiration sifflante, asthme, réactions anaphylacto ides et autres réactions allergiques

*Troubles cardio-pulmonaires:* insuffisance cardiaque, oedème pulmonaire, choc, infarctus du myocarde, hémoptysie, tachypnée, thrombophlébite, embolie pulmonaire, cardiomyopathie, épanchement pleural, arythmies y compris fibrillation ventriculaire

*Réactions cutanées:*  ruption maculo-papuleuse, prurit, dermatite exfoliative, érythème polymorphe

*Troubles gastro-intestinaux:* insuffisance hépatique aiguë, hépatite, jaunisse, m l na, anorexie, dyspepsie, crampes, douleurs épigastriques, maladie veino-occlusive du foie, diarrhée, hépatomégalie, cholangite, cholécystite

*Troubles hématologiques:* troubles de la coagulation, leucocytose, dyscrasies y compris éosinophilie

*Troubles musculo-squelettiques:* myasthénie, y compris douleurs osseuses, musculaires et articulaires

*Troubles neurologiques:* convulsions, bourdonnements d'oreille, troubles de la vision, perte d'audition, neuropathie périphérique, tremblements, vertiges passagers, diplopie, encéphalopathie, accident vasculaire cérébral, syndrome extrapyramidal et autres symptômes neurologiques

*Troubles génito-urinaires:* oligurie, diminution de la fonction rénale, anurie, acidose rénale hyperchlorémique, impuissance, dysurie

### **Altérations des résultats de laboratoire**

*Anomalies des électrolytes sériques:* hypomagnésémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, hypercalcémie

*Anomalies des tests de la fonction hépatique:*  l vation de AST, ALT, phosphatase alcaline, LDH

*Anomalies des tests de la fonction rénale:*  l vation des taux d'azote uréique du sang

*Anomalies indiquées par d'autres tests:* acidose, hyperamylasémie, hypoglycémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypophosphatémie

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE**

On a constaté des arrêts cardio-respiratoires associés à un surdosage de désoxycholate d'amphotéricine B. Il a été rapporté que 12 patients avaient reçu deux doses ou plus d'ABELCET<sup>®</sup> entre 7 et 13 mg/kg. Aucun de ces patients n'a présenté de réaction aiguë grave à ABELCET<sup>®</sup>. Si l'on soupçonne une surdose, interrompre le traitement, surveiller l'état clinique du patient, et administrer un traitement de soutien selon les besoins. ABELCET<sup>®</sup> N'EST PAS HÉMODIALYSABLE.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

La dose quotidienne recommandée pour les adultes et les enfants (voir les PRÉCAUTIONS) est de 5 mg/kg administrée en une seule perfusion. ABELCET<sup>®</sup> (amphotéricine B en complexe lipidique injectable) doit être administré par perfusion intraveineuse à un débit de 2,5 mg/kg/h. Si la durée de perfusion dépasse 2 heures, remettre le contenu en suspension en agitant la poche de perfusion toutes les 2 heures. Il est recommandé de conserver un matériel de réanimation cardio-respiratoire à disposition lors de l'administration en raison des risques de réactions anaphylactoïdes.

Les durées médiane et moyenne du traitement par ABELCET<sup>®</sup> ont été respectivement de 22 et 33 jours. ABELCET<sup>®</sup> a été administré pendant des périodes aussi longues que 17 mois et les doses cumulatives ont atteint 56,6 g.

**INSUFFISANCE RÉNALE:** Il a été démontré que la toxicité rénale d'ABELCET<sup>®</sup>, telle qu'elle est mesurée par les taux de créatinine sérique, est proportionnelle aux doses administrées. Il n'existe pas de directives solides quant à l'adaptation de la posologie en se basant sur les résultats des tests en laboratoire. Pour aboutir aux décisions sur l'adaptation posologique on doit donc tenir compte de l'état clinique général du patient (voir les sections PRÉCAUTIONS et SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE). Certains patients présentant des taux

de créatinine sérique élevés ont amélioré leur fonction rénale alors qu'ils étaient sous ABELCET®.

**INSUFFISANCE HÉPATIQUE:** Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour les patients présentant une insuffisance hépatique.

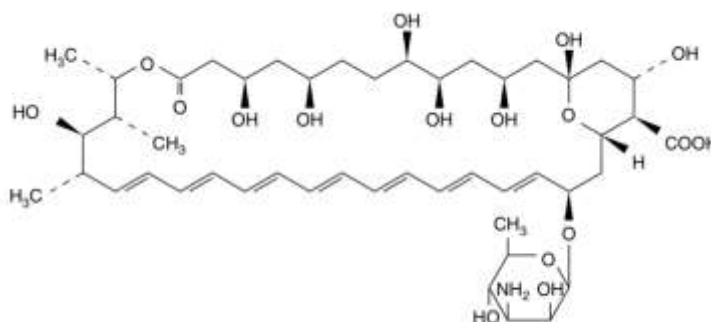
## DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique:

**Nom propre:** Amphotéricine B

**Appellation chimique:** [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-dideoxy-b-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

### Formule de constitution:



**Poids moléculaire :** 924,09

**Formule moléculaire :** C<sub>47</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>17</sub>

**Description :** L'amphotéricine B est un antibiotique polyénique antifongique produit par une souche de *Streptomyces nodosus*. L'amphotéricine B est efficace contre une grande variété de champignons et de levures. Elle se présente sous la forme d'une poudre granulaire jaune profond à orange doré, qui est décrite comme étant inodore ou pratiquement inodore. Il ne semble pas que l'amphotéricine B atteigne la fusion à une température de 250° C, température à laquelle elle s'est déjà décomposée. L'amphotéricine B est amphotère avec des parties polaires et non

polaires. Elle se dissout mal dans la plupart des solvants purs, sauf le sulfoxyde de diméthyle (30 à 40 mg/mL) et le diméthylformamide (2 à 4 mg/mL).

**Composition :** L'encapsulation dans des liposomes ou l'incorporation dans un complexe lipidique peut considérablement affecter les propriétés fonctionnelles d'un médicament par rapport à celles d'un produit non encapsulé ou non associé à des lipides. De plus, différents produits encapsulés dans des liposomes ou incorporés dans un complexe lipidique ayant un ingrédient actif commun peuvent varier l'un par rapport à l'autre quant à la composition chimique et la forme physique du composant lipidique. De telles différences peuvent affecter les propriétés fonctionnelles de ces produits médicamenteux.

ABELCET<sup>®</sup> (amphotéricine B en complexe lipidique injectable) est une suspension stérile et apyrogène à diluer pour perfusion par voie intraveineuse. Bien qu'ABELCET<sup>®</sup> soit constitué d'amphotéricine B complexée avec deux phospholipides dans une proportion pondérale d'environ 1:1 du médicament par rapport aux lipides, la stoechiométrie du complexe moléculaire qui se forme entre l'amphotéricine B et les lipides se situe dans une proportion molaire de presque 1:1 entre le médicament et les lipides. ABELCET<sup>®</sup> a un aspect jaune et opaque, et possède un pH entre 5 et 7.

ABELCET<sup>®</sup> est fourni sous forme de suspension stérile, opaque dans des flacons en verre à usage unique de 20 mL. Chaque flacon de 20 mL contient 100 mg d'amphotéricine B, et chaque mL d'ABELCET<sup>®</sup> contient :

Amphotéricine B USP	5 mg
L- $\alpha$ -dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC)	3,4 mg
L- $\alpha$ -dimyristoylphosphatidylglycérol (DMPG)	1,5 mg
Chlorure de sodium USP	9 mg
Eau pour perfusion USP, q.s. (compléter avec 1 mL)	

**Stabilité et conditions de stockage :** Avant la dilution, ABELCET<sup>®</sup> doit être gardé à une température de 2 à 8 °C (36° à 46 °F) et conservé à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.

ABELCET<sup>®</sup> doit être conservé dans sa boîte jusqu'à son utilisation.

L'ABELCET<sup>®</sup> dilué dans une solution de dextrose à 5 % pour perfusion peut être conservé pendant un maximum de 48 heures à une température de 2 à 8 °C (36° à 46 °F), et pendant 6 heures de plus à température ambiante. Ne pas congeler. Tout produit non utilisé doit être jeté.

**Préparation du mélange aux fins de perfusion:** Agiter légèrement le flacon jusqu'à ce qu'il ne reste plus de sédiments jaunes visibles au fond du flacon. Prélever la dose d'ABELCET<sup>®</sup> qui convient à partir du nombre nécessaire de flacons en utilisant une ou plusieurs seringues stériles équipées d'une aiguille de calibre 18. Enlever l'aiguille de chaque seringue remplie d'ABELCET<sup>®</sup> et la remplacer par l'aiguille avec filtre de 5 microns fournie avec chaque flacon. Les aiguilles avec filtre peuvent être utilisées pour filtrer le contenu de 4 flacons de 100 mg. Insérer l'aiguille avec filtre de la seringue dans une poche pour perfusion intraveineuse contenant une solution de dextrose à 5 % pour perfusion, conforme à la pharmacopée américaine, et vider le contenu de la seringue dans la poche. La concentration de la perfusion finale doit être de 1 à 2 mg/mL. Ne pas utiliser le mélange après la dilution avec la solution de dextrose à 5 % pour perfusion si des matières étrangères sont visibles. Les flacons sont réservés à un usage unique. Le produit inutilisé doit être jeté. On doit recourir à des techniques aseptiques rigoureuses lors de la manutention d'ABELCET<sup>®</sup> car ce produit ne contient aucun agent bactériostatique ni conservateur.

NE PAS DILUER AVEC UNE SOLUTION PHYSIOLOGIQUE SALÉE NI MÉLANGER AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS OU ÉLECTROLYTES car la compatibilité d'ABELCET<sup>®</sup> avec ces produits n'a pas été établie. Rincer la tubulure de perfusion en place avec une solution de dextrose à 5 % pour perfusion préalablement à l'injection d'ABELCET<sup>®</sup>, ou utiliser une autre tubulure de perfusion. NE PAS UTILISER UN FILTRE INTÉGRÉ.

Le mélange dilué prêt à l'emploi reste stable pendant 48 heures à une température de 2 à 8 °C (36° à 46 °F) et pendant 6 heures de plus à température ambiante.

### **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

Les flacons à usage unique se présentent sous conditionnement individuel accompagnés d'une aiguille avec filtre de 5 microns.

Flacon d'ABELCET<sup>®</sup> en suspension à diluer pour perfusion: 100 mg/20 mL.

Dernière révision: 20 juillet 2017