

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr AmBisome^{MD}

amphotéricine B liposomique pour injection

50 mg d'amphotéricine B par fiole

Antifongique

Distribué par :
Astellas Pharma Canada, Inc.
Markham (Ontario) L3R 0B8

Date de révision : 14 janvier 2020

Fabriqué par :
Gilead Sciences
San Dimas, CA É.-U.

243633-AMB-CAN

N° de contrôle 232288

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **AmBisome**^{MD}

amphotéricine B liposomique pour injection

50 mg d'amphotéricine B par fiole

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

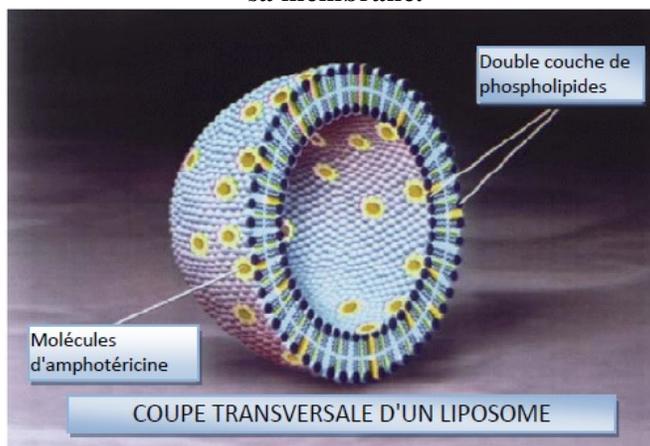
Antifongique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le composant actif d'AmBisome^{MD} (amphotéricine B liposomique pour injection) est l'amphotéricine B qui agit par fixation au composant ergostérol dans la membrane cellulaire des champignons sensibles. Il s'ensuit une modification de la perméabilité de la membrane permettant la fuite de composants cellulaires. Bien que l'amphotéricine B ait une affinité supérieure pour les composants ergostérols de la membrane des cellules fongiques, elle peut aussi se fixer aux composants cholestérols de la membrane des cellules de mammifères et les lésions aux cellules humaines et aux cellules fongiques partagent peut-être un mécanisme commun.

AmBisome constitue un véritable système de libération d'un médicament liposomique unique à double couche. Les liposomes sont des vésicules sphériques et fermées, créées par le mélange dans des proportions précises de substances amphiphiles, comme les phospholipides et le cholestérol, de telle sorte qu'elles forment de multiples membranes concentriques à double couche lorsqu'elles sont hydratées dans des solutions aqueuses. AmBisome est composé de ces liposomes unilamellaires à double couche et d'amphotéricine B intercalée à l'intérieur de la membrane, formant un complexe de transfert de charges avec le distéaroyl phosphatidylglycérol. Étant donné la nature et la quantité des substances amphiphiles utilisées, ainsi que la partie lipophile de la molécule d'amphotéricine B, le médicament fait partie intégrante de la structure globale des liposomes d'AmBisome. AmBisome renferme de véritables liposomes, dont le diamètre est inférieur à 100 nm. Les dimensions particulières des liposomes d'AmBisome correspondent aux niveaux thérapeutiques de divers foyers d'infection fongique à l'intérieur du corps. Une représentation schématique du liposome est présentée à la figure 1.

Figure 1 : Coupe schématique d'un liposome porteur d'amphotéricine B intercalée à l'intérieur de sa membrane.



Des études ont révélé qu'AmBisome peut demeurer sous forme de liposome intact dans la circulation pendant des périodes prolongées. Il est absorbé et retenu dans les tissus riches en cellules réticulo-endothéliales, où pourrait se déclarer une infection fongique. Des études précliniques ont révélé que les liposomes contenant ou non de l'amphotéricine B se fixent à la paroi des cellules fongiques. AmBisome agit par fixation liposomique à la paroi externe des cellules de champignons, qui est suivie par la libération du médicament. Au moment de sa libération, le médicament serait transféré à la paroi des cellules fongiques riches en ergostérol pour laquelle il possède une forte affinité. L'interaction avec les champignons se produit à la fois à l'intérieur et à l'extérieur des macrophages. Les préparations d'amphotéricine B liposomique et divers complexes lipidiques présentent des écarts importants sur les plans du profil pharmacocinétique et de la distribution tissulaire.

Pharmacocinétique

Après l'administration d'AmBisome, le profil pharmacocinétique de l'amphotéricine B est différent de celui de l'amphotéricine B classique (désoxycholate d'amphotéricine B). Dans le cadre d'études pharmacocinétiques de phase I, AmBisome a produit des concentrations sériques maximales, entre des doses quotidiennes de 1 mg/kg/jour à 5,0 mg/kg/jour (6 à 10 fois plus importantes) et une aire sous la courbe de concentration sérique (ASC, environ 13 fois plus importantes), plus élevées que celles qui ont été signalées pour l'amphotéricine B classique. Le volume de distribution apparent variait de 18,9 L à 49,1 L. La clairance corporelle totale d'AmBisome variait de 0,5 à 1,3 L/h. Les données figurent au tableau 1. Il n'existe aucune étude comparative détaillée de l'amphotéricine B classique. On a observé une certaine variabilité des données relatives aux patients.

Les concentrations d'amphotéricine B ont été mesurées dans les prélèvements d'autopsie de trois patients décédés dans les 24 heures suivant l'administration de leur dernière dose d'AmBisome. Les concentrations médicamenteuses étaient les plus élevées dans le foie et la rate (des tissus riches en cellules réticulo-endothéliales), ce qui confirme les données provenant des études animales. Par comparaison, les concentrations étaient faibles dans les poumons, les reins, le cerveau et le cœur. Les détails de la distribution tissulaire d'AmBisome chez l'humain restent à déterminer (voir Pharmacologie : Pharmacocinétique humaine).

| Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques d'AmBisome | | | | | | |
|--|--------------|------------------|----------------|------------------|--------------|------------------|
| Dose | 1 mg/kg/jour | | 2,5 mg/kg/jour | | 5 mg/kg/jour | |
| Jour | 1 n = 8 | Dernier n = 7 | 1 n = 7 | Dernier n = 7 | 1 n = 12 | Dernier n = 9 |
| PARAMÈTRES | | | | | | |
| C _{max} (µg/mL) | 7,3 ± 3,8 | 12,2 ± 4,9 | 17,2 ± 7,1 | 31,4 ± 17,8 | 57,6 ± 21,0 | 83,0 ± 35,2 |
| ASC ₀₋₂₄ (µg•h/mL) | 27 ± 14 | 60 ± 20 | 65 ± 33 | 197 ± 183 | 269 ± 96 | 555 ± 311 |
| t _{1/2} (h) | 10,7 ± 6,4 | 7,0 ± 2,1 | 8,1 ± 2,3 | 6,3 ± 2,0 | 6,4 ± 2,1 | 6,8 ± 2,1 |
| V (L/kg) | 0,58 ± 0,40 | 0,16 ± 0,04 | 0,69 ± 0,85 | 0,18 ± 0,13 | 0,22 ± 0,17 | 0,11 ± 0,08 |
| V _{ss} (L/kg) | 0,44 ± 0,27 | 0,14 ± 0,05 | 0,40 ± 0,37 | 0,16 ± 0,09 | 0,16 ± 0,10 | 0,10 ± 0,07 |
| Cl (mL/h/kg) | 39 ± 22 | 17 ± 6 | 51 ± 44 | 22 ± 15 | 21 ± 14 | 11 ± 6 |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

AmBisome (amphotéricine B liposomique pour injection) est indiqué pour le traitement empirique des infections mycologiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles, ainsi que pour le traitement

de la méningite à *Cryptococcus* chez les patients infectés par le VIH. AmBisome est également indiqué pour traiter les infections générales ou disséminées causées par *Candida*, *Aspergillus* ou *Cryptococcus* chez les patients réfractaires ou intolérants au traitement à l'amphotéricine B classique ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Dans une étude randomisée en double insu, 687 patients neutropéniques fébriles ont reçu soit AmBisome soit l'amphotéricine B classique suivant une antibiothérapie à large spectre d'une durée d'au moins 96 heures. Dans l'ensemble, les taux de réussite clinique pour AmBisome et pour l'amphotéricine B classique se sont révélés être équivalents (soit respectivement 49,9 % et 49,1 %; voir Pharmacologie : Études cliniques). Dans une étude randomisée à double insu de 267 patients VIH-positifs et atteints de méningite à *Cryptococcus* auxquels on a administré soit AmBisome soit l'amphotéricine B classique, les taux de réussite mycologique après deux semaines de traitement par AmBisome ou par amphotéricine B classique se sont aussi avérés être équivalents (respectivement de 53 % et 48 %; voir Pharmacologie : Études cliniques).

AmBisome a servi dans le cadre d'une étude compassionnelle de 133 patients dont le traitement à l'amphotéricine B classique avait échoué, qui présentaient une néphrotoxicité à la suite d'un traitement antérieur ou qui étaient atteints d'insuffisance rénale. Le taux global d'éradication mycologique était de 62 % (33/53 patients), et le taux global de réussite clinique était de 82 % (75/91 patients). Chez les patients qui présentaient une néphrotoxicité au moment de leur inscription à cette étude, les valeurs de créatinine élevées sont revenues à la normale ou près de celle-ci pendant le traitement avec AmBisome.

CONTRE-INDICATIONS

AmBisome (amphotéricine B liposomique pour injection) est contre-indiqué chez les patients ayant manifesté ou chez qui l'on connaît une hypersensibilité à l'amphotéricine B classique ou à tout autre composant d'AmBisome à moins que, de l'avis du médecin traitant, l'avantage du traitement l'emporte sur le risque.

MISES EN GARDE

L'anaphylaxie a été signalée en présence d'amphotéricine B classique et d'autres médicaments qui contiennent de l'amphotéricine B. Des réactions de type anaphylactoïde ont été signalées en présence d'AmBisome (amphotéricine B liposomique pour injection). En cas de réaction grave, il faut immédiatement arrêter la perfusion. Le patient ne doit pas recevoir d'autres perfusions d'AmBisome.

Il faut surtout administrer AmBisome à des patients atteints d'infections évolutives, qui pourraient être mortelles. Ce médicament ne doit pas servir à traiter les formes banales et visibles des mycoses qui ne sont décelées qu'au moyen de tests cutanés ou sérologiques positifs.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme tout produit renfermant de l'amphotéricine B, ce médicament doit être administré par un personnel médical dûment formé. Pendant la période initiale de détermination de la dose, les patients doivent être en observation clinique étroite. On a prouvé qu'AmBisome (amphotéricine B liposomique pour injection) est beaucoup moins toxique que l'amphotéricine B classique; cependant, des événements indésirables peuvent quand même survenir. En général, les patients doivent faire l'objet d'une

surveillance en ce qui concerne tout événement indésirable lié à l'utilisation de l'amphotéricine B. Il faut surtout faire preuve de prudence lorsqu'un traitement prolongé est nécessaire.

Gériatrie

Chez les personnes âgées (≥ 65 ans), on n'a expérimenté AmBisome que chez 71 patients. Il ne s'est pas avéré nécessaire de modifier la dose d'AmBisome chez cette population. Comme c'est le cas pour la plupart des autres médicaments, les patients âgés recevant AmBisome doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. La pharmacocinétique de l'amphotéricine B suivant l'administration d'AmBisome chez des sujets âgés n'a pas encore fait l'objet d'une étude.

Pédiatrie

De jeunes patients âgés de 1 mois à 16 ans, chez qui l'on soupçonne des infections fongiques (traitement empirique) ou chez qui l'on a confirmé des infections fongiques générales ou une leishmaniose viscérale, ont été traités avec AmBisome. Dans des études portant sur 302 jeunes patients auxquels on a administré AmBisome, on n'a constaté aucun écart d'innocuité ou d'efficacité par comparaison avec les adultes. Puisque les jeunes patients ont reçu des doses d'AmBisome comparables à celles des adultes par kilogramme de poids corporel, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire dans cette population. L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les jeunes patients de moins d'un mois n'ont pas été établies. La pharmacocinétique de l'amphotéricine B suivant l'administration d'AmBisome chez les enfants n'a pas encore été étudiée.

Grossesse

Des études de reproduction animale n'ont révélé aucun indice de tératogénicité à des doses thérapeutiques chez l'humain. Aucune étude adéquate et bien contrôlée d'AmBisome n'a encore été réalisée auprès de femmes enceintes. Chez les femmes enceintes, on a réussi à traiter des infections fongiques générales à l'amphotéricine B classique sans provoquer d'effets évidents chez le fœtus, mais le nombre d'observations était réduit. Puisque les études de reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réaction chez l'humain et puisqu'on n'a pas mené d'étude appropriée et bien contrôlée chez les femmes enceintes, ce médicament doit être administré avec prudence pendant la grossesse et uniquement si l'avantage éventuel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

De nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain. Cependant, on ignore si AmBisome passe dans le lait maternel. En raison du risque de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités, il faut décider d'arrêter l'allaitement ou l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Cancérogénicité / Mutagénicité

AmBisome n'a fait l'objet d'aucun test afin d'en déterminer le pouvoir mutagène ou carcinogène.

Patients qui présentent des maladies ou des états particuliers

Insuffisance hépatique :

L'effet de l'insuffisance hépatique sur l'élimination d'AmBisome est inconnu.

Insuffisance rénale :

L'effet de l'insuffisance rénale sur l'élimination d'AmBisome n'a pas été étudié. Cependant, on a réussi à administrer AmBisome à des patients atteints d'insuffisance rénale préexistante (voir la section Études cliniques).

Patients atteints de diabète :

Soulignons que chaque fiole d'AmBisome renferme environ 900 mg de saccharose.

Patients sous dialyse rénale :

L'administration d'AmBisome ne doit débuter qu'au terme de la dialyse.

Surveillance et tests de laboratoire :

Le traitement des patients doit comprendre l'évaluation en laboratoire des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique, des formules sanguines et des électrolytes sériques (en particulier le magnésium et le potassium).

Interactions médicamenteuses

AmBisome n'a fait l'objet d'aucune étude clinique formelle des interactions médicamenteuses. Cependant, on sait que les médicaments suivants entrent en interaction avec l'amphotéricine B, ce qui pourrait être le cas avec AmBisome :

Agents antinéoplasiques :

L'utilisation simultanée d'agents antinéoplasiques peut accroître le risque de toxicité rénale, de bronchospasme et d'hypotension. La prudence est de rigueur lorsqu'on administre des agents antinéoplasiques en concomitance avec AmBisome.

Corticostéroïdes, corticotrophine (ACTH) et diurétiques :

L'utilisation simultanée de corticostéroïdes, de corticotrophine (ACTH) et de diurétiques (diurétiques de l'anse et thiazidiques) avec l'amphotéricine B peut avoir un effet de potentialisation de l'hypokaliémie, ce qui pourrait prédisposer le patient à une dysfonction cardiaque. Si on les utilise en concomitance, il faut surveiller étroitement les électrolytes sériques et la fonction cardiaque.

Glucosides digitaliques :

Leur utilisation simultanée à celle d'AmBisome peut provoquer l'hypokaliémie et avoir un effet de potentialisation de la toxicité digitalique. Il faut surveiller étroitement les taux de potassium sérique lorsqu'on administre des glucosides digitaliques en concomitance avec AmBisome.

Flucytosine :

L'utilisation simultanée de préparations renfermant de la flucytosine et de l'amphotéricine B peut accroître la toxicité de la flucytosine par l'éventuelle augmentation de sa capture cellulaire et/ou l'insuffisance de son excrétion rénale. La prudence est de rigueur lorsqu'on administre de la flucytosine en concomitance avec AmBisome.

Azoles (p. ex., kétoconazole, miconazole, clotrimazole, fluconazole, etc.) :

Des études in vitro et in vivo chez des animaux sur l'association de l'amphotéricine B et des imidazoles indiquent que les imidazoles peuvent provoquer une résistance fongique à l'amphotéricine B. Le traitement d'association doit donc être administré avec prudence, surtout chez les patients immunodéprimés.

Transfusions leucocytaires :

Une toxicité pulmonaire aiguë a été signalée chez les patients qui reçoivent simultanément de l'amphotéricine B par voie intraveineuse et des transfusions leucocytaires. Celles-ci ne doivent pas être administrées simultanément à AmBisome.

Autres agents néphrotoxiques :

L'utilisation simultanée de l'amphotéricine B et d'agents comme les aminoglycosides, la cyclosporine et la pentamidine peut accentuer le risque de toxicité rénale d'origine médicamenteuse, et il ne faut y avoir recours qu'avec prudence. La surveillance intensive de la fonction rénale est recommandée chez les patients qui ont besoin d'une association quelconque de médicaments néphrotoxiques.

Myorelaxants :

L'hypokaliémie provoquée par l'amphotéricine B peut accentuer l'effet curarisant des myorelaxants (p. ex., tubocurarine). Il faut surveiller étroitement les taux de potassium sérique lorsqu'on administre des myorelaxants en concomitance avec AmBisome.

Interactions médicament-examens de laboratoire

De fausses élévations du taux de phosphate sérique peuvent survenir quand des échantillons provenant de patients recevant AmBisome sont analysés par la mesure du taux de PHOSm (p. ex., analyseurs Beckman Coulter, notamment le Synchron LX20). Cette mesure est destinée à la détermination quantitative de la concentration du phosphore inorganique dans le sérum, le plasma ou l'urine.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables suivants sont fondés sur l'expérience acquise auprès de 592 patients adultes (295 traités avec AmBisome (amphotéricine B liposomique pour injection) et 297 traités par désoxycholate d'amphotéricine B) ainsi qu'auprès de 95 enfants (48 traités avec AmBisome et 47 traités par désoxycholate d'amphotéricine B) lors de l'étude 94-0-002, une étude multicentrique, randomisée et en double insu menée dans le but d'évaluer le traitement empirique de patients neutropéniques fébriles. Dans cette étude, AmBisome et l'amphotéricine B ont tous deux été perfusés sur des périodes de deux à quatre heures.

Le tableau 2 présente l'incidence des événements indésirables fréquents qui se sont produits en rapport avec AmBisome ou le désoxycholate d'amphotéricine B, et ce, quel que soit leur lien avec le médicament à l'étude.

| Tableau 2 : Étude 94-0-002 du traitement empirique | | |
|---|-----------------------------------|--|
| Événements indésirables fréquents (incidence ≥ 10 %) | | |
| Événement indésirable par système organique | AmBisome n = 343 % | Amphotéricine B n = 344 % |
| Ensemble du corps | | |
| Douleur abdominale | 19,8 | 21,8 |
| Asthénie | 13,1 | 10,8 |
| Dorsalgie | 12,0 | 7,3 |
| Réaction transfusionnelle à un produit sanguin | 18,4 | 18,6 |
| Frissons | 47,5 | 75,9 |
| Fièvre | 89,5 | 91,0 |
| Infection | 11,1 | 9,3 |
| Douleur | 14,0 | 12,8 |
| Complication d'intervention | 19,8 | 19,8 |
| Sepsie | 14,0 | 11,3 |
| Appareil cardiovasculaire | | |
| Douleur thoracique | 12,0 | 11,6 |
| Hypertension | 7,9 | 16,3 |
| Hypotension | 14,3 | 21,5 |
| Tachycardie | 13,4 | 20,9 |
| Appareil digestif | | |
| Diarrhée | 30,3 | 27,3 |
| Hémorragie gastro-intestinale | 9,9 | 11,3 |
| Nausées | 39,7 | 38,7 |
| Vomissements | 31,8 | 43,9 |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | |
| Élévation de la phosphatase alcaline | 22,2 | 19,2 |
| Élévation de l'ALT (SGPT) | 14,6 | 14,0 |
| Élévation de l'AST (SGOT) | 12,8 | 12,8 |
| Bilirubinémie | 18,1 | 19,2 |
| Augmentation de l'azote uréique | 21,0 | 31,1 |
| Augmentation de la créatinine | 22,4 | 42,2 |
| Œdème | 14,3 | 14,8 |
| Hyperglycémie | 23,0 | 27,9 |
| Hypernatrémie | 4,1 | 11,0 |
| Hypervolémie | 12,2 | 15,4 |
| Hypocalcémie | 18,4 | 20,9 |
| Hypokaliémie | 42,9 | 50,6 |
| Hypomagnésémie | 20,4 | 25,6 |
| Œdème périphérique | 14,6 | 17,2 |
| Système nerveux | | |
| Anxiété | 13,7 | 11,0 |
| Confusion | 11,4 | 13,4 |
| Céphalées | 19,8 | 20,9 |
| Insomnie | 17,2 | 14,2 |

| Tableau 2 : Étude 94-0-002 du traitement empirique | | |
|---|-----------------------------------|--|
| Événements indésirables fréquents (incidence ≥ 10 %) | | |
| Événement indésirable par système organique | AmBisome n = 343 % | Amphotéricine B n = 344 % |
| Système respiratoire | | |
| Toux accrue | 17,8 | 21,8 |
| Dyspnée | 23,0 | 29,1 |
| Épistaxis | 14,9 | 20,1 |
| Hypoxie | 7,6 | 14,8 |
| Trouble pulmonaire | 17,8 | 17,4 |
| Épanchement pleural | 12,5 | 9,6 |
| Rhinite | 11,1 | 11,0 |
| Peau et appendices | | |
| Prurit | 10,8 | 10,2 |
| Éruption cutanée | 24,8 | 24,4 |
| Sudation | 7,0 | 10,8 |
| Appareil génito-urinaire | | |
| Hématurie | 14 | 14 |

AmBisome a été bien toléré. Par comparaison avec le désoxycholate d'amphotéricine B, AmBisome a donné lieu à une moindre incidence de frissons, d'hypotension, d'hypertension, de tachycardie, d'hypoxie, d'hypokaliémie ainsi que d'événements reliés à la diminution de la fonction rénale.

Chez les jeunes patients (âgés de 16 ans ou moins) dans cette étude en double insu, AmBisome, par comparaison avec le désoxycholate d'amphotéricine B, a donné lieu à une moindre incidence d'hypokaliémie (37 % contre 55 %), de frissons (29 % contre 68 %), de vomissements (27 % contre 55 %) et d'hypertension (10 % contre 21 %). Des tendances analogues, bien qu'à une incidence relativement moindre, ont aussi été observées dans l'étude randomisée à étiquetage en clair 104-14 qui regroupait 205 jeunes patients neutropéniques fébriles (141 traités avec AmBisome et 64 traités par désoxycholate d'amphotéricine B). Les patients pédiatriques ont semblé mieux tolérer les effets néphrotoxiques du désoxycholate d'amphotéricine B que les sujets plus âgés.

Les événements indésirables suivants sont fondés sur l'expérience acquise auprès de 244 patients (202 adultes et 42 jeunes patients), desquels 85 ont été traités avec AmBisome à raison de 3 mg/kg, 81 par AmBisome à raison de 5 mg/kg/jour et 78 par le complexe lipidique d'amphotéricine B à raison de 5 mg/kg dans le cadre du protocole 97-0-034 qui consistait en une étude multicentrique, randomisée et en double insu menée auprès de patients neutropéniques fébriles. Dans cette étude, AmBisome et le complexe lipidique d'amphotéricine B ont tous deux été perfusés sur des périodes de deux heures.

Les patients qui ont reçu AmBisome (3 mg/kg/jour et/ou 5 mg/kg/jour) ont présenté une incidence statistiquement moindre de frissons, d'hypertension, d'hypotension, de tachycardie, d'augmentation de la créatinine, d'hypoxie, d'hyperventilation et d'asthme que ceux qui ont reçu le complexe lipidique d'amphotéricine B. Ces événements indésirables ont été de 2,5 à 13 fois plus fréquents chez les patients du groupe recevant le complexe lipidique d'amphotéricine B que chez ceux du groupe AmBisome. L'incidence de confusion a toutefois été plus marquée (près de 4 fois plus fréquente) dans le groupe traité par AmBisome à 3 mg/kg/jour que dans le groupe ayant reçu le complexe lipidique d'amphotéricine B.

Le tableau 3 présente l'incidence des événements indésirables statistiquement significatifs observés entre les groupes de traitement par AmBisome (3 mg/kg et/ou 5 mg/kg) et par le complexe lipidique d'amphotéricine B, et ce, quel que soit leur lien avec le médicament à l'étude

| Tableau 3 : Étude 97-0-034 du traitement empirique | | | |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---|
| Incidence et valeur p^{\dagger} (méthode exacte de Fisher) | | | |
| | AmBisome 3 mg/kg/jour | AmBisome 5 mg/kg/jour | Amphotéricine B Complexe lipidique |
| Nombre total de patients | 85 | 81 | 78 |
| Frissons / Rigidité | 40,0 % $p < 0,001$ | 48,1 % $p < 0,001$ | 89,7 % |
| Hypertension | 10,6 % $p = 0,037$ | 19,8 % $p = 0,700$ | 23,1 % |
| Hypotension | 10,6 % $p = 0,129$ | 7,4 % $p = 0,035$ | 19,2 % |
| Tachycardie | 9,4 % $p = 0,020$ | 18,5 % $p = 0,559$ | 23,1 % |
| Augmentation de la créatinine | 20,0 % $p < 0,001$ | 18,5 % $p < 0,001$ | 48,7 % |
| Confusion | 12,9 % $p = 0,050$ | 8,6 % $p = 0,329$ | 3,8 % |
| Hypoxie | 7,1 % $p = 0,020$ | 6,2 % $p = 0,009$ | 20,5 % |
| Hyperventilation | 3,5 % $p = 0,197$ | 1,2 % $p = 0,032$ | 9,0 % |
| Asthme | 0 $p = 0,050$ | 1,2 % $p = 0,204$ | 5,1 % |

\dagger valeurs p c. complexe lipidique d'amphotéricine B

Dans une étude à double insu et contrôlée contre placebo de patients subissant une greffe de la moelle osseuse ou une chimiothérapie, on n'a noté aucun écart significatif entre les groupes AmBisome et placebo pour ce qui est de l'incidence d'événements indésirables.

Le protocole 94-0-013 a consisté en une étude multicentrique, comparative, randomisée et menée en double insu visant à évaluer deux doses d'AmBisome par rapport à l'amphotéricine B sur une période d'induction cible de 14 jours. Ce traitement a été suivi d'une thérapie de consolidation par fluconazole pour compléter, au total, 10 semaines de traitement de méningite aiguë à *Cryptococcus* chez des patients atteints du sida. Les événements indésirables suivants sont fondés sur l'expérience acquise auprès de 267 patients (266 adultes et 1 jeune patient), desquels 86 ont été traités avec AmBisome à raison de 3 mg/kg/jour, 94 par AmBisome à raison de 6 mg/kg/jour et 87 par désoxycholate d'amphotéricine B à raison de 0,7 mg/kg/jour. Dans cette étude, AmBisome et l'amphotéricine B ont tous deux été perfusés sur des périodes de deux à quatre heures.

Le tableau 4 présente l'incidence des événements indésirables qui se sont produits chez plus de 10 % des sujets dans un ou plusieurs volets de l'étude.

| Tableau 4 : Incidence des événements indésirables fréquents (incidence ≥ 10 %) non liés à la perfusion (semaines 1 à 4) observés lors de l'étude 94-0-013 | | | |
|--|---|---|--|
| Événement indésirable par système organique | AmBisome 3 mg/kg/jour n = 86 % | AmBisome 6 mg/kg/jour n = 94 % | Amphotéricine B 0,7 mg/kg/jour n = 87 % |
| Ensemble du corps | | | |
| Douleur abdominale | 7,0 | 7,4 | 10,3 |
| Infection | 12,8 | 11,7 | 6,9 |
| Complication d'intervention | 8,1 | 9,6 | 10,3 |
| Appareil cardiovasculaire | | | |
| Phlébite | 9,3 | 10,6 | 25,3 |
| Appareil digestif | | | |
| Anorexie | 14,0 | 9,6 | 11,5 |
| Constipation | 15,1 | 14,9 | 20,7 |
| Diarrhée | 10,5 | 16,0 | 10,3 |
| Nausées | 16,3 | 21,3 | 25,3 |
| Vomissements | 10,5 | 21,3 | 20,7 |
| Sang et système lymphatique | | | |
| Anémie | 26,7 | 47,9 | 43,7 |
| Leucopénie | 15,1 | 17,0 | 17,2 |
| Thrombocytopénie | 5,8 | 12,8 | 6,9 |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | | |
| Bilirubinémie | 0 | 8,5 | 12,6 |
| Augmentation de l'azote uréique | 9,3 | 7,4 | 10,3 |
| Augmentation de la créatinine | 18,6 | 39,4 | 43,7 |
| Hyperglycémie | 9,3 | 12,8 | 17,2 |
| Hypocalcémie | 12,8 | 17,0 | 13,8 |
| Hypokaliémie | 31,4 | 51,1 | 48,3 |
| Hypomagnésémie | 29,1 | 48,9 | 40,2 |
| Hyponatrémie | 11,6 | 8,5 | 9,2 |
| Anomalies des tests de la fonction hépatique | 12,8 | 4,3 | 9,2 |
| Système nerveux | | | |
| Étourdissements | 7,0 | 8,5 | 10,3 |
| Insomnie | 22,1 | 17,0 | 20,7 |
| Système respiratoire | | | |
| Toux accrue | 8,1 | 2,1 | 10,3 |
| Peau et appendices | | | |
| Éruption cutanée | 4,7 | 11,7 | 4,6 |

Parmi les événements indésirables non liés à la perfusion, l'incidence globale des événements cardiovasculaires indésirables et de la phlébite a été moins élevée dans les deux groupes AmBisome, comme l'illustre le tableau 5.

| Tableau 5 : Événements cardiovasculaires indésirables observés dans l'étude 94-0-013 | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|---|
| | AmBisome 3 mg/kg/jour | AmBisome 6 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,7 mg/kg/jour |
| Nombre total de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude | 86 | 94 | 87 |

| | AmBisome 3 mg/kg/jour | AmBisome 6 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,7 mg/kg/jour |
|---|----------------------------------|----------------------------------|---|
| Ensemble des effets indésirables ayant touché l'appareil cardiovasculaire | 23 (27 %) | 27 (29 %) | 39 (45 %) |
| Phlébite | 8 (9 %) | 10 (11 %) | 22 (25 %) |

Les événements indésirables qui suivent se sont produits à un taux notablement plus élevé dans le groupe AmBisome à 6 mg/kg/jour comparativement au groupe AmBisome à 3 mg/kg/jour : incidence globale des événements indésirables touchant les systèmes sanguin et lymphatique, anémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, augmentation de la créatinine et bilirubinémie.

Réactions liées à la perfusion

Dans le protocole 94-0-002 qui consistait en une étude à grande échelle réalisée en double insu auprès d'adultes et d'enfants neutropéniques fébriles, aucune prémédication visant à prévenir les réactions liées à la perfusion n'a été administrée avant la première dose du médicament à l'étude (Jour 1). Les patients sous AmBisome, comparativement à ceux sous désoxycholate d'amphotéricine B, ont présenté, le Jour 1, une moindre incidence des effets indésirables suivants liés à la perfusion : fièvre (17 % contre 44 %), frissons/rigidité (18 % contre 54 %) et vomissements (6 % contre 8 %).

Le tableau 6 résume l'incidence des réactions liées à la perfusion observées le Jour 1 chez les patients pédiatriques et adultes :

| | Patients pédiatriques (≤ 16 ans) | | Patients adultes (> 16 ans) | |
|---|---|---|---|---|
| | AmBisome 3 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,6 mg/kg/jour | AmBisome 3 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,6 mg/kg/jour |
| Nombre total de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude | 48 | 47 | 295 | 297 |
| Patients ayant accusé une élévation fébrile† $\geq 1,0$ °C | 6 (13 %) | 22 (47 %) | 52 (18 %) | 128 (43 %) |
| Patients ayant présenté des frissons/une rigidité | 4 (8 %) | 22 (47 %) | 59 (20 %) | 165 (56 %) |
| Patients ayant présenté des nausées | 4 (8 %) | 4 (9 %) | 38 (13 %) | 31 (10 %) |
| Patients ayant présenté des vomissements | 2 (4 %) | 7 (15 %) | 19 (6 %) | 21 (7 %) |
| Patients ayant présenté d'autres réactions | 10 (21 %) | 13 (28 %) | 47 (16 %) | 69 (23 %) |

† Augmentation de la température corporelle le Jour 1 d'un degré supérieur à la température prise une (1) heure avant la perfusion (température préperfusionnelle) ou à la température la moins élevée prise au cours de la perfusion (aucune température préperfusionnelle prise).

Le tableau 7 résume les événements cardio-respiratoires, sauf la vasodilatation (bouffées vasomotrices), observés lors de toutes les perfusions de médicament à l'étude et qui ont été plus fréquents chez les patients traités par amphotéricine B :

| Événement | AmBisome 3 mg/kg/jour n = 343 | Amphotéricine B 0,6 mg/kg/jour n = 344 |
|------------------|-------------------------------------|--|
| Hypotension | 12 (3,5 %) | 28 (8,1 %) |
| Tachycardie | 8 (2,3 %) | 43 (12,5 %) |
| Hypertension | 8 (2,3 %) | 39 (11,3 %) |
| Vasodilatation | 18 (5,2 %) | 2 (0,6 %) |
| Dyspnée | 16 (4,7 %) | 25 (7,3 %) |
| Hyperventilation | 4 (1,2 %) | 17 (4,9 %) |
| Hypoxie | 1 (0,3 %) | 22 (6,4 %) |

Le pourcentage de patients qui ont reçu un médicament en traitement ou en prévention de réactions liées à la perfusion (p. ex., acétaminophène, diphenhydramine, mépéridine et hydrocortisone) a été moins élevé chez les patients sous AmBisome par comparaison avec ceux sous désoxycholate d'amphotéricine B.

Dans le protocole 97-0-034 qui a consisté en une évaluation du traitement empirique sans qu'aucune prémédication n'ait été administrée, l'incidence globale des frissons/rigidité observés le Jour 1, lesquels sont des événements indésirables liés à la perfusion, a été significativement moins élevée chez les patients sous AmBisome que chez ceux du groupe ayant reçu le complexe lipidique d'amphotéricine B. De plus, une moindre incidence de frissons/rigidité était notable le Jour 1, et ce, sans égard à l'âge, au sexe, à l'administration d'une greffe de moelle osseuse ou d'un autre type de greffe, ou encore à l'utilisation d'immunosuppresseurs. On a noté nettement moins de fièvre, frissons/rigidité et hypoxie dans chacun des groupes traités par AmBisome comparativement au groupe ayant reçu le complexe lipidique d'amphotéricine B. Parmi les événements liés à la perfusion, l'hypoxie a été signalée chez 11,5 % des patients ayant reçu le complexe lipidique d'amphotéricine B par comparaison à 0 % des patients du groupe traité par AmBisome à 3 mg/kg/jour et à 1,2 % de ceux du groupe traité par AmBisome à 5 mg/kg/jour (voir le tableau 8).

| | AmBisome | | | Amphotéricine B Complexe lipidique 5 mg/kg/jour |
|--|--------------|--------------|-------------------------------|---|
| | 3 mg/kg/jour | 5 mg/kg/jour | LES 2 GROUPES CONFONDUS | |
| Nombre total de patients | 85 | 81 | 166 | 78 |
| Patients ayant présenté des frissons/une rigidité | 16 (18,8 %) | 19 (23,5 %) | 35 (21,1 %) | 62 (79,5 %) |
| Nombre total ayant présenté une RLP | 44 (51,8 %) | 39 (48,1 %) | 83 (50,0 %) | 69 (88,5 %) |
| Patients ayant accusé une augmentation fébrile [†] ≥ 1,0 °C | 20 (23,5 %) | 16 (19,8 %) | 36 (21,7 %) | 45 (57,7 %) |
| Patients ayant présenté des nausées | 9 (10,6 %) | 7 (8,6 %) | 16 (9,6 %) | 9 (11,5 %) |
| Patients ayant présenté des vomissements | 5 (5,9 %) | 5 (6,2 %) | 10 (6,0 %) | 11 (14,1 %) |

**Tableau 8 : Incidence de frissons/rigidité observés le Jour 1 en tant que réactions liées à la perfusion (RLP)
Étude 97-0-034 du traitement empirique**

| | AmBisome | | | Amphotéricine B Complexe lipidique 5 mg/kg/jour |
|---|--------------|--------------|-------------------------------|---|
| | 3 mg/kg/jour | 5 mg/kg/jour | LES 2 GROUPES CONFONDUS | |
| Patients ayant présenté d'autres réactions significatives | 16 (18,8 %) | 21 (25,9 %) | 37 (22,3 %) | 32 (41,0 %) |
| Hypertension | 4 (4,7 %) | 7 (8,6 %) | 11 (6,6 %) | 12 (15,4 %) |
| Tachycardie | 2 (2,4 %) | 8 (9,9 %) | 10 (6,0 %) | 14 (17,9 %) |
| Dyspnée | 4 (4,7 %) | 8 (9,9 %) | 12 (7,2 %) | 8 (10,3 %) |
| Hypoxie | 0 | 1 (1,2 %) | 1 (< 1 %) | 9 (11,5 %) |

† Augmentation de la température corporelle le Jour 1 d'un degré supérieur à la température prise une (1) heure avant la perfusion (température préperfusionnelle) ou à la température la moins élevée prise au cours de la perfusion (aucune température préperfusionnelle prise). Les patients n'avaient reçu, le Jour 1, aucune prémédication visant à prévenir les réactions liées à la perfusion avant la perfusion du médicament à l'étude.

Dans le protocole 94-0-013 qui consistait en une étude multicentrique randomisée et menée en double insu afin de comparer AmBisome au désoxycholate d'amphotéricine B en traitement initial de la méningite à *Cryptococcus* chez 266 patients adultes et un patient pédiatrique infectés par le VIH, les prémédications visant à prévenir les réactions liées à la perfusion étaient autorisées. La proportion de patients du groupe amphotéricine B qui a nécessité l'administration d'un médicament en traitement de réactions liées à la perfusion a été > 2 fois plus importante que dans le groupe AmBisome. Ici encore, les patients traités avec AmBisome ont connu une moindre incidence de fièvre, de frissons/rigidité et d'événements respiratoires indésirables, comme en font foi les données résumées ci-après au tableau 9.

Tableau 9 : Incidence des réactions liées à la perfusion observées dans l'étude 94-0-013

| | AmBisome 3 mg/kg/jour | AmBisome 6 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,7 mg/kg/jour |
|---|--------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Nombre total de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude | 86 | 94 | 87 |
| Patients ayant accusé une augmentation fébrile > 1 °C | 6 (7 %) | 8 (9 %) | 24 (28 %) |
| Patients ayant présenté des frissons/une rigidité | 5 (6 %) | 8 (9 %) | 42 (48 %) |
| Patients ayant présenté des nausées | 11 (13 %) | 13 (14 %) | 18 (20 %) |
| Patients ayant présenté des vomissements | 14 (16 %) | 13 (14 %) | 16 (18 %) |
| Événements respiratoires indésirables | 0 | 1 (1 %) | 8 (9 %) |

Des bouffées vasomotrices, des dorsalgies, avec ou sans serrement de poitrine, et des douleurs thoraciques en rapport avec l'administration d'AmBisome ont été signalées à quelques reprises; ces cas étaient rarement sévères. Chez les patients qui présentaient ces symptômes, la réaction est apparue quelques minutes après le début de la perfusion et elle s'est résorbée rapidement à l'arrêt de celle-ci. Les symptômes ne survenaient pas à chaque dose et, habituellement, ils ne réapparaissaient pas au moment d'administrations subséquentes lorsqu'on ralentissait la vitesse de perfusion.

Toxicité et arrêt de l'administration

Dans l'étude 94-0-002, on a observé une incidence significativement moindre de toxicité de grade 3 ou 4 chez les sujets du groupe AmBisome comparativement à ceux du groupe amphotéricine B. De plus, près de trois fois plus de patients sous amphotéricine B ont requis une diminution de leur dose à cause d'effets

toxiques ou ont abandonné le médicament à cause de réactions liées à la perfusion, par comparaison avec les patients sous AmBisome.

Dans l'étude 97-0-034 du traitement empirique, un pourcentage significativement plus élevé de patients du groupe ayant reçu le complexe lipidique d'amphotéricine B ont abandonné le médicament à cause d'événements indésirables par rapport aux groupes traités par AmBisome (soit respectivement 32 % c. 13 %). L'incidence des abandons consécutifs à une augmentation de la créatinine a été notablement plus élevée dans le groupe recevant le complexe lipidique d'amphotéricine B que dans le groupe traité par AmBisome à 5 mg/kg/jour (10 % c. 1 % respectivement) ou que dans le groupe traité par AmBisome à 3 mg/kg/jour (10 % c. 2 % respectivement). En outre, l'incidence des abandons a été nettement plus élevée dans le groupe ayant reçu le complexe lipidique d'amphotéricine B que dans le groupe traité par AmBisome à 3 mg/kg/jour pour cause de fièvre (6 % c. 0 % respectivement) et que dans le groupe traité par AmBisome à 5 mg/kg/jour pour cause d'hypoxie (8 % c. 0 % respectivement).

Événements indésirables moins fréquents

Les événements indésirables qui suivent ont aussi été signalés, dans le cadre de six essais cliniques comparatifs, chez 2 à 10 % des patients sous AmBisome qui ont reçu une chimiothérapie ou une greffe de moelle osseuse, ou qui étaient atteints d'une maladie liée au VIH :

| | |
|--|--|
| Ensemble du corps : | hypertrophie de l'abdomen, réaction allergique, cellulite, réaction immunologique à médiation cellulaire, œdème facial, réaction du greffon contre l'hôte, malaise, douleur à la nuque et complication d'intervention. |
| Appareil cardiovasculaire : | arythmie, fibrillation auriculaire, bradycardie, arrêt cardiaque, cardiomégalie, hémorragie, hypotension posturale, cardiopathie valvulaire, trouble vasculaire et vasodilatation (bouffées vasomotrices). |
| Appareil digestif : | anorexie, constipation, sécheresse de la bouche/nez, dyspepsie, dysphagie, éructation, incontinence fécale, flatulences, hémorroïdes, hémorragie gingivale/buccale, hématémèse, atteinte hépatocellulaire, hépatomégalie, iléus, anomalie des tests de la fonction hépatique, inflammation d'une muqueuse, troubles rectaux, stomatite, stomatite ulcéreuse et hépatopathie veino-occlusive. |
| Sang et système lymphatique : | anémie, trouble de la coagulation, ecchymose, surcharge liquidienne, pétéchies, diminution du temps de prothrombine, augmentation du temps de prothrombine et thrombocytopénie. |
| Troubles métaboliques et nutritionnels : | acidose, augmentation de l'amylase, hyperchlorémie, hyperkaliémie, hypermagnésémie, hyperphosphatémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, hypoprotéïnémie, augmentation de la lactate-déshydrogénase, augmentation de l'azote non protéique et alcalose respiratoire. |
| Système musculo-squelettique : | arthralgie, douleur osseuse, dystonie, myalgie et rigidité. |
| Système nerveux : | agitation, coma, convulsions, dépression, dysesthésie, étourdissements, hallucinations, nervosité, paresthésie, somnolence, anomalie de la pensée et tremblements. |

| | |
|----------------------------|--|
| Systeme respiratoire : | asthme, atelectasie, hemoptysie, hoquet, hyperventilation, symptomes pseudo-grippaux, oedeme pulmonaire, pharyngite, pneumonie, insuffisance respiratoire, defaillance respiratoire et sinusite. |
| Peau et appendices : | alopécie, sécheresse de la peau, herpès, réactions aux sites d'injection incluant douleurs et inflammation, éruptions maculopapuleuses, purpura, altération de la couleur de la peau, dermatose, ulcère cutané, urticaire et éruptions vésiculo-bulleuses. |
| Sens particuliers : | conjonctivite, sécheresse oculaire et hémorragie oculaire. |
| Appareil génito-urinaire : | anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, insuffisance rénale, néphropathie toxique, incontinence urinaire et hémorragie vaginale. |

Événements indésirables signalés depuis la commercialisation

Les événements indésirables suivants ont aussi été signalés pendant la surveillance postcommercialisation en plus de ceux mentionnés ci-dessus : agranulocytose, réaction anaphylactique, angio-œdème, bronchospasme/respiration sifflante, cholestase, cyanose/hypoventilation, érythème, épilepsie, fièvre, œdème généralisé, céphalée, cystite hémorragique, hyperbilirubinémie, hypocalcémie, ictère, élévation des enzymes hépatiques, leucopénie, déficiences multiviscérales, infarctus du myocarde, saignement pelvien, œdème pulmonaire, insuffisance rénale, douleur rétrosternale, rhabdomyolyse (associée à de l'hypokaliémie), gastralgie, sudation, tuméfaction (visage, lèvres, yeux), tachycardie, augmentation de l'urée, urticaire.

Valeurs cliniques de laboratoire

L'effet d'AmBisome sur les fonctions rénale et hépatique et sur les électrolytes sériques a été évalué à partir de valeurs de laboratoire mesurées à de nombreuses reprises dans le cadre d'essais cliniques randomisés. Les valeurs de laboratoire extraites des essais cliniques contrôlés mentionnés précédemment ont servi à effectuer cette analyse. La néphrotoxicité était définie par des valeurs de créatinine augmentant de 100 % ou plus par rapport à celles d'avant le traitement chez les patients pédiatriques et par des valeurs de créatinine augmentant de 100 % ou plus par rapport à celles d'avant le traitement chez les patients adultes, sous réserve que la concentration maximale de la créatinine ait été $> 1,2$ mg/dL. L'hypokaliémie était définie par des taux de potassium $\leq 2,5$ mmol/L à un moment quelconque du traitement.

L'incidence d'hépatotoxicité a semblé être similaire dans les groupes de traitement par AmBisome et par l'amphotéricine B. L'hépatotoxicité était définie comme une variation significative, par rapport aux valeurs de départ, de la concentration sérique d'AST (SGOT) ou d'ALT (SGPT). Une variation significative s'entendait d'une élévation à une valeur de plus de 5 fois la valeur de départ dans les cas où la valeur de départ était de moins de 2 fois la limite supérieure de la normale, d'une élévation à une valeur de plus de 3 fois la valeur de départ dans les cas où la valeur de départ dépassait de 2 à 5 fois la limite supérieure de la normale, et d'une élévation à une valeur de plus de 2 fois la valeur de départ dans les cas où la valeur de départ dépassait de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale.

Dans l'étude 94-0-002 d'AmBisome, 18,7 % des patients présentaient une néphrotoxicité par comparaison avec 33,7 % des patients traités à l'amphotéricine B classique. En ce qui concerne l'hypokaliémie, 6,7 % des patients traités avec AmBisome présentaient des taux de potassium sérique réduits par comparaison avec 11,6 % des patients qui ont reçu la préparation d'amphotéricine B classique. Pour l'étude 97-0-034 du traitement empirique, l'incidence de néphrotoxicité pour toutes les mesures était significativement moindre, à 14,5 %, pour les patients traités avec AmBisome par comparaison avec 42,5 % pour les patients qui ont reçu le complexe lipidique d'amphotéricine B.

L'incidence de néphrotoxicité dans l'essai comparatif sur la méningite à *Cryptococcus* (protocole 94-0-013) était moins élevée dans le groupe combiné traité par AmBisome (3 et 6 mg/kg/jour), à 17,8 %, par comparaison avec le groupe ayant reçu l'amphotéricine B (0,7 mg/kg/jour) dans lequel 33,3 % des patients ont éprouvé des effets néphrotoxiques.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

La toxicité d'AmBisome dans le cas du surdosage n'a pas été définie. L'administration répétée de doses quotidiennes allant jusqu'à 10 mg/kg chez les patients pédiatriques et jusqu'à 15 mg/kg chez les adultes n'a donné lieu à aucun signalement de toxicité liée à la dose lors des essais cliniques. Si l'on soupçonne un surdosage, arrêter le traitement, surveiller l'état clinique du patient et administrer un traitement de soutien s'il y a lieu. Porter une attention particulière à la surveillance de la fonction rénale. L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne semble avoir aucune incidence significative sur l'élimination d'AmBisome.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, consultez le Centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

AmBisome n'est pas interchangeable avec d'autres produits contenant de l'amphotéricine. Les différents produits contenant de l'amphotéricine (désoxycholate de sodium, liposomique, complexe lipidique) ne sont pas équivalents sur le plan de la pharmacodynamie, de la pharmacocinétique et de la posologie. Des erreurs de médication graves, y compris des cas mortels, se sont produites à la suite du remplacement accidentel d'AmBisome par d'autres produits contenant de l'amphotéricine. Vérifiez le nom commercial, la dénomination commune et la dose avant l'administration.

AmBisome (amphotéricine B liposomique pour injection) doit être administré par perfusion intraveineuse pendant une période d'environ 120 minutes. On peut ramener à environ 60 minutes la durée de la perfusion chez les patients qui tolèrent bien le traitement. Si le patient éprouve des malaises pendant la perfusion, on peut en accroître la durée. La concentration recommandée pour la perfusion intraveineuse est de 0,5 mg/mL à 2,0 mg/mL d'AmBisome.

La dose quotidienne et la durée du traitement avec AmBisome doivent être basées sur l'organisme infectieux, l'état du patient et la réaction au traitement. Ce dernier doit se poursuivre jusqu'à ce que les paramètres cliniques et les tests de laboratoire témoignent de la guérison ou de la régression d'une infection fongique active. Une période de traitement inadéquate peut se solder par la réapparition de l'infection active. Il faudra peut-être adapter la dose, la vitesse de la perfusion et la durée du traitement aux besoins de patients en particulier. La posologie initiale recommandée d'AmBisome pour chacune de ses indications chez les adultes, les enfants et les populations particulières est décrite ci-après et mentionnée dans la section « Pharmacologie ».

Mycoses généralisées

Chez les patients qui présentent une infection généralisée confirmée à *Aspergillus*, *Candida* et/ou *Cryptococcus* et qui sont réfractaires ou intolérants au traitement par amphotéricine B classique ou qui accusent une insuffisance rénale, le traitement commence habituellement par une dose de 3,0 mg/kg/jour qu'on augmentera graduellement jusqu'à 5,0 mg/kg/jour selon le besoin.

Méningite à *Cryptococcus* chez les patients infectés par le VIH

Des patients infectés par le VIH et atteints de méningite à *Cryptococcus* ont été traités au moyen d'une dose de 3,0 mg/kg/jour ou de 6,0 mg/kg/jour pendant 14 jours en moyenne. En raison de l'incidence accrue d'événements indésirables en rapport avec la dose de 6,0 mg/kg/jour, on recommande que les patients commencent le traitement à la dose de 3,0 mg/kg/jour, qui sera ensuite augmentée jusqu'à 6,0 mg/kg/jour selon le besoin. En raison de la fréquence élevée des rechutes, un traitement supprimeur prolongé faisant appel à un autre agent pourrait s'avérer nécessaire après la fin du cycle de traitements avec AmBisome.

Traitement empirique

En traitement empirique, on a administré AmBisome à une dose initiale de 3,0 mg/kg/jour, dose que l'on a augmentée ou diminuée selon le besoin (gamme posologique de 1,5 à 6,0 mg/kg/jour); l'administration s'est poursuivie sur des périodes de 1 à 53 jours, la dose cumulée ayant été de $33,4 \pm 30,8$ mg/kg.

Dose maximale

Dans les études portant sur la dose maximale tolérée chez des patients atteints d'une infection fongique confirmée ou soupçonnée (traitement empirique), le traitement s'est poursuivi en moyenne chez les adultes pendant 9 à 29 jours, à raison de doses de 7,5 à 15,0 mg/kg/jour, et chez les enfants pendant 8 à 15 jours, à raison de doses 2,5 à 10,0 mg/kg/jour, et ce, sans qu'aucune toxicité n'en ait limité la posologie.

Groupes particuliers

Insuffisance rénale :

L'effet de l'insuffisance rénale sur l'élimination d'AmBisome n'a pas été étudié. L'administration d'AmBisome à des patients atteints d'insuffisance rénale préexistante a été couronnée de succès. Chez les patients sous dialyse rénale, l'administration d'AmBisome ne doit débiter qu'au terme de la dialyse.

Insuffisance hépatique :

L'effet de l'insuffisance hépatique sur l'élimination d'AmBisome est inconnu.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

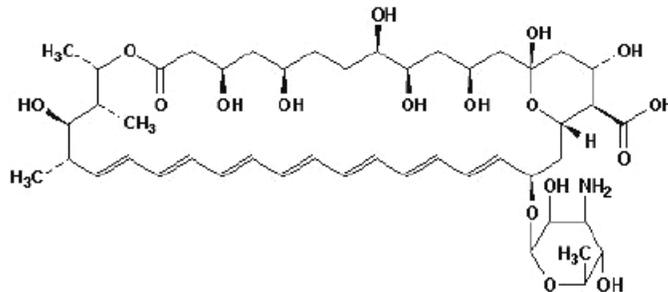
Dénomination commune : Amphotéricine B

Nom chimique : Acide [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-β-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-heptène-36-carboxylique (n° CAS 1397-89-3).

Formule moléculaire : C₄₇H₇₃NO₁₇

Poids moléculaire : 924,10

Formule développée :



Description

Apparence physique : L'amphotéricine B est une poudre de jaune à orange, communément décrite comme revêtant la forme de minces aiguilles jaunes.

Solubilité : Substance insoluble dans l'eau, mais soluble dans le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide.

Valeurs pKa : Environ 5,7 pour le groupe acide carboxylique. Environ 10 pour le groupe aminé primaire de la fraction moléculaire mycosamine.

Composition

AmBisome est un produit lyophilisé, apyrogène et stérile pour perfusion intraveineuse. Chaque fiole contient 50 mg d'amphotéricine B USP, intercalés dans une membrane liposomique composée d'environ 213 mg de phosphatidylcholine hydrogénée de soja, 52 mg de cholestérol NF, 84 mg de distéaroyl phosphatidylglycérol, 0,64 mg d'alpha-tocophérol USP, conjointement avec 900 mg de saccharose NF et 27 mg de succinohexahydrate disodique, comme tampon. Après reconstitution avec de l'eau stérile pour préparations injectables USP, le pH de la suspension ainsi obtenue est de 5,0 à 6,0.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

CONSERVATION D'AMBISOME

Les fioles fermées de substances lyophilisées doivent être conservées à une température comprise entre 2 °C et 25 °C (36 °F et 77 °F).

CONSERVATION DU CONCENTRÉ DE PRODUIT RECONSTITUÉ

Le concentré du produit reconstitué peut être conservé pendant un maximum de 24 heures à une température se situant entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F) après reconstitution avec de l'eau stérile pour préparations injectables USP. Ne pas congeler.

CONSERVATION DU PRODUIT RECONSTITUÉ DILUÉ AVEC DU DEXTROSE À 5 %

Ne pas congeler. L'injection d'AmBisome doit débiter dans les 6 heures suivant la dilution avec du dextrose à 5 %.

ATTENTION : JETER les fioles partiellement utilisées.

INSTRUCTIONS DE RECONSTITUTION ET DE DILUTION

LIRE TOUTE CETTE SECTION ATTENTIVEMENT AVANT DE COMMENCER LA RECONSTITUTION

AmBisome doit être reconstitué au moyen d'eau stérile pour préparations injectables USP (sans agent bactériostatique). Les fioles d'AmBisome renfermant 50 mg d'amphotéricine B sont préparées comme suit :

Reconstitution :

1. En conditions d'asepsie, ajouter 12 mL d'eau stérile pour préparations injectables USP à chaque fiole d'AmBisome pour obtenir une préparation renfermant 4 mg d'amphotéricine B/mL (50 mg/12,9 mL).

ATTENTION : NE PAS RECONSTITUER AVEC UNE SOLUTION SALINE, NI AJOUTER UNE SOLUTION SALINE À LA CONCENTRATION RECONSTITUÉE, NI MÉLANGER AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS.

L'utilisation de toute autre solution que celles recommandées ou la présence d'un agent bactériostatique (p. ex., alcool benzylique) dans la solution peut entraîner la précipitation d'AmBisome.

2. **AGITER LES FIOLES ÉNERGIQUEMENT** pendant 30 secondes pour disperser AmBisome complètement. AmBisome forme une suspension translucide jaunâtre.

Dilution :

3. Calculer la quantité d'AmBisome reconstitué (4 mg/mL) qu'il reste à diluer. AmBisome doit être dilué au moyen de dextrose injectable à 5 % jusqu'à ce qu'on obtienne une concentration finale se situant entre 0,5 mg/mL et 2,0 mg/mL avant l'administration.

Filtration :

4. Retirer cette quantité d'AmBisome reconstitué au moyen d'une seringue stérile.
5. Fixer le filtre de 5 microns, qui est fourni, à la seringue. Injecter le contenu de la seringue, à travers le filtre, à la quantité appropriée de dextrose injectable à 5 % (n'utiliser qu'un seul filtre par fiole d'AmBisome).

Comme tous les produits médicamenteux administrés par voie parentérale, AmBisome reconstitué doit faire l'objet d'une inspection visuelle pour déceler les particules solides et une coloration anormale avant l'administration, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent. Ne pas utiliser le produit en présence de précipitation ou de corps étranger. Il faut respecter une technique d'asepsie stricte à toutes les étapes de la manipulation puisqu'aucun agent de conservation ni agent bactériostatique n'est présent dans AmBisome ou dans les substances prescrites à des fins de reconstitution et de dilution.

Un filtre à membrane intégré à la tubulure de perfusion intraveineuse peut servir à administrer AmBisome. Cependant, **LE DIAMÈTRE MOYEN DES PORES DU FILTRE NE DOIT PAS ÊTRE INFÉRIEUR À 1,0 MICRON.**

NOTA : Une ligne de perfusion intraveineuse existante doit être rincée au moyen de dextrose injectable à 5 % avant la perfusion d'AmBisome. Si cela est impossible, il faut administrer AmBisome par une voie distincte.

Présentation des formes posologiques

AmBisome est présenté en fioles de poudre lyophilisée, en formats de 20 mL ou de 30 mL. Chaque fiole d'AmBisome renferme 50 mg d'amphotéricine B. AmBisome est présenté en fioles unitaires, dans des emballages de dix fioles, placées à l'intérieur de boîtes individuelles. Chaque boîte renferme un filtre de 5 microns préemballé, stérile et jetable.

MICROBIOLOGIE

AmBisome (amphotéricine B liposomique pour injection) a manifesté une activité in vitro égale à celle de l'amphotéricine B (en une seule dilution) contre les organismes suivants :

- Espèces *Aspergillus* : *fumigatus*, *flavus*
- Espèces *Candida* : *albicans*, *glabrata*, *guilliermondi*, *krusei*, *lusitaniae*, *parapsilosis*, *tropicalis*
- *Cryptococcus neoformans*
- Espèces *Fusarium*
- *Blastomyces dermatitidis*

Cependant, on n'a pas établi de techniques normalisées pour les tests de sensibilité des agents antifongiques et les résultats de ces études ne sont pas forcément en corrélation avec les résultats cliniques.

Dans les modèles animaux, AmBisome est actif contre *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Leishmania donovani* et *Leishmania infantum*. L'administration d'AmBisome dans ces modèles animaux s'est traduite par la survie prolongée des animaux infectés et l'élimination des micro-organismes des organes cibles.

PHARMACOLOGIE

Pharmacocinétique humaine

La dose d'AmBisome (amphotéricine B liposomique pour injection) s'exprime en mg d'amphotéricine B. Le profil pharmacocinétique d'AmBisome est fondé sur des concentrations sériques d'amphotéricine B.

AmBisome possède un profil pharmacocinétique nettement différent de celui de l'amphotéricine B classique. Le profil pharmacocinétique de l'amphotéricine B, tout comme celui d'AmBisome, a été déterminé chez des patients atteints de cancer neutropénique fébrile, ayant subi une greffe de moelle osseuse et qui ont reçu 1 ou 2 perfusions de 1,0 à 7,5 mg/kg/jour d'AmBisome pendant 3 à 20 jours. Une analyse non compartimentale a donné les paramètres pharmacocinétiques les plus utiles. La demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) était d'environ 7 heures, ce qui reflète une élimination plasmatique pouvant en bonne partie s'expliquer par l'absorption réticulo-endothéliale. L'ASC₀₋₂₄ moyenne à l'état stationnaire était révélatrice d'une relation posologique non linéaire. L'augmentation de l'ASC₀₋₂₄, qui dépassait la proportionnalité des doses aux trois doses les plus faibles, serait attribuable à la saturation réticulo-endothéliale et à la réentrée ultérieure d'AmBisome dans le compartiment plasmatique. Une diminution apparente de l'ASC₀₋₂₄ en fonction du temps et à la dose la plus élevée peut refléter une modification du processus d'élimination (p. ex., métabolisme et/ou élimination). La clairance moyenne à l'état stationnaire n'était pas liée à la dose. Les concentrations minimales étaient relativement constantes pour un patient et une dose donnés, ce qui laisse croire à une accumulation négligeable dans le plasma. Les paramètres pharmacocinétiques d'AmBisome (moyenne \pm écart type), après la première dose et à l'état stationnaire, figurent au tableau 10.

| Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques cliniques d'AmBisome | | | | | | | | |
|---|--------------|------------------|----------------|------------------|--------------|------------------|----------------|------------------|
| Dose | 1 mg/kg/jour | | 2,5 mg/kg/jour | | 5 mg/kg/jour | | 7,5 mg/kg/jour | |
| Jour | 1 n = 8 | Dernier n = 7 | 1 n = 7 | Dernier n = 7 | 1 n = 12 | Dernier n = 9 | 1 n = 6 | Dernier n = 4 |
| PARAMÈTRES | | | | | | | | |
| C _{max} (µg/mL) | 7,3 ± 3,8 | 12,2 ± 4,9 | 17,2 ± 7,1 | 31,4 ± 17,8 | 57,6 ± 21,0 | 83,0 ± 35,2 | 83,7 ± 43,0 | 62,4 ± 17,7 |
| ASC ₀₋₂₄ (µg · h/mL) | 27 ± 14 | 60 ± 20 | 65 ± 33 | 197 ± 183 | 269 ± 96 | 555 ± 311 | 476 ± 371 | 382 ± 148 |
| t _{1/2} (h) | 10,7 ± 6,4 | 7,0 ± 2,1 | 8,1 ± 2,3 | 6,3 ± 2,0 | 6,4 ± 2,1 | 6,8 ± 2,1 | 8,5 ± 3,9 | 6,9 ± 0,9 |
| V _d (L/kg) | 0,58 ± 0,40 | 0,16 ± 0,04 | 0,69 ± 0,85 | 0,18 ± 0,13 | 0,22 ± 0,17 | 0,11 ± 0,08 | 0,26 ± 0,15 | 0,20 ± 0,07 |
| V _{ss} (L/kg) | 0,44 ± 0,27 | 0,14 ± 0,05 | 0,40 ± 0,37 | 0,16 ± 0,09 | 0,16 ± 0,10 | 0,10 ± 0,07 | 0,18 ± 0,10 | 0,17 ± 0,05 |
| Cl (mL/h/kg) | 39 ± 22 | 17 ± 6 | 51 ± 44 | 22 ± 15 | 21 ± 14 | 11 ± 6 | 25 ± 22 | 20 ± 7 |

Distribution

Le volume moyen de distribution (V_d) après les doses initiales de 1,0, 2,5, 5,0 et 7,5 mg/kg/jour était semblable au volume moyen de distribution à l'état stationnaire (V_{ss}) calculé à partir de données correspondant à des doses uniques. Par conséquent, on atteint rapidement l'état stationnaire. Après l'administration répétée d'AmBisome à l'ensemble des quatre niveaux posologiques, les valeurs de V étaient semblables aux valeurs calculées correspondantes du V_{ss} au dernier jour d'administration de la dose, ce qui témoigne d'une vaste distribution à l'extérieur du compartiment plasmatique. D'après les concentrations totales d'amphotéricine B à l'intérieur d'un intervalle entre deux doses successives (24 heures) après l'administration d'AmBisome, la demi-vie moyenne était de 7 à 10 heures. Cependant, d'après la concentration totale d'amphotéricine B mesurée jusqu'à 49 jours après l'administration de la dose d'AmBisome, la demi-vie moyenne était de 100 à 153 heures. La demi-vie d'élimination terminale prolongée est sans doute attribuable à une redistribution lente à partir des tissus. Bien qu'elles soient variables, les concentrations minimales moyennes d'amphotéricine B sont demeurées relativement constantes à la suite de l'administration répétée de la même dose selon la marge posologique de 1,0 à 7,5 mg/kg/jour, ce qui ne révèle aucune accumulation du médicament dans le plasma.

Distribution tissulaire

Les concentrations d'amphotéricine B ont été déterminées dans certains tissus prélevés au moment de l'autopsie de trois patients inscrits à un essai compassionnel sur l'utilisation d'AmBisome. Les patients sont décédés en l'espace de 24 heures après avoir reçu leur dose d'AmBisome. Le foie et la rate contenaient les concentrations les plus élevées d'amphotéricine B, puis venaient ensuite les poumons et les reins. Les concentrations et le pourcentage de la dose totale d'amphotéricine B dans ces tissus figurent, pour chaque patient, au tableau 11. Dans les autres tissus, les concentrations étaient très faibles et représentaient ≤ 0,1 % de la dose totale.

| Patient | Dose d'AmBisome | | Concentration en µg/g (% de la dose) | | | |
|---------|--------------------|---------------|--------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | Quotidien mg/kg | Cumulée mg | Foie | Rate | Poumon | Rein |
| 1 | 3 | 3 428 | 291 (13,8 %) | 163 (0,8 %) | 45,4 (1,3 %) | 50,0 (0,4 %) |
| 2 | 2,3 | 900 | 143 (22,5 %) | 150 (2,6 %) | 4,5 (0,4 %) | 10,6 (0,3 %) |
| 3 | 2,25 | 906 | 92,8 (18,4 %) | 291 (5,5 %) | 0,5 (0,1 %) | 7,9 (0,3 %) |

Les données sur la concentration tissulaire chez ces patients corroborent les constatations non cliniques selon lesquelles l'amphotéricine B est sélectivement concentrée dans le système réticulo-endothélial (c.-à-d., le foie et la rate) après son administration sous forme d'AmBisome.

Métabolisme

Les voies métaboliques de l'amphotéricine B classique et d'AmBisome sont inconnues.

Excrétion

On n'a pas étudié l'excrétion d'AmBisome ni celle de l'amphotéricine B classique.

ÉTUDES CLINIQUES

Protocole 104-00, utilisation compassionnelle chez des patients atteints d'infections fongiques générales et en l'absence d'autre traitement étant donné la néphrotoxicité, l'insuffisance rénale ou l'échec d'un traitement antérieur

AmBisome a été évalué dans le cadre d'une étude multicentrique, non contrôlée et ouverte d'utilisation compassionnelle (Protocole 104-00) chez des patients hospitalisés atteints d'infections fongiques générales et en l'absence d'autre traitement étant donné la néphrotoxicité, l'insuffisance rénale ou l'échec d'un traitement antérieur.

Au total, on a inscrit 133 patients, 83 hommes et 50 femmes, dont l'âge moyen était de 38,2 ans. Les motifs d'inclusion à cette étude étaient la néphrotoxicité de l'amphotéricine B classique : 49 patients (35 %); l'insuffisance rénale : 35 patients (25 %); l'échec d'un traitement antérieur : 42 patients (30 %) et d'autres motifs ou l'absence de motifs : 14 patients (10 %). On a effectué l'analyse de trois catégories de patients, ceux qui présentaient des infections fongiques avérées, présumées et non définies. Les réponses mycologiques dans la catégorie des infections avérées (53 épisodes évaluables) et les taux de réussite clinique (91 épisodes) par isolat fongique sont présentés au tableau 12. La durée du traitement et la dose cumulée variaient considérablement, la durée moyenne du traitement étant de $24,5 \pm 16,0$ (ÉT) jours et la dose cumulée étant de $42,2 \pm 26,6$ mg/kg (ÉT).

La majorité des mycoses traitées était imputable à l'espèce *Candida*. L'analyse des données par catégorie d'inscription a révélé que les taux d'éradication ne variaient pas en fonction du motif d'inscription, mais des épisodes neutropéniques ont été éradiqués à des taux inférieurs à ceux des épisodes non neutropéniques.

| Tableau 12 : Taux d'éradication mycologique et de réussite clinique dans le cas d'épisodes infectieux traités avec AmBisome dans le cadre d'une étude d'utilisation compassionnelle | | | | |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------|
| | Espèces <i>Aspergillus</i> | Espèces <i>Candida</i> | <i>Cryptococcus</i> | Autres |
| Éradication mycologique | 10/23 (43 %) | 17/21 (81 %) | 5/6 (83 %) | 2/3 (66 %) |
| Réussite clinique | 21/33 (64 %) | 38/42 (90 %) | 8/8 (100 %) | 8/8 (100 %) |

Traitement d'infections à *Cryptococcus* chez des patients infectés par le VIH

Des patients infectés par le VIH et atteints de cryptococcose disséminée (notamment de méningite à *Cryptococcus*) ont été traités avec AmBisome dans le cadre de trois études (protocoles n^{os} 94-0-013, 104-09 et 104-03).

- A) Le protocole 94-0-013, qui consistait en une étude multicentrique, comparative, randomisée et à double insu, visait à évaluer l'efficacité de doses d'AmBisome (3,0 et 6,0 mg/kg/jour), par comparaison avec le désoxycholate d'amphotéricine B (0,7 mg/kg/jour), dans le traitement de la méningite à *Cryptococcus* chez 266 adultes et un enfant VIH-positifs (l'enfant a reçu le désoxycholate d'amphotéricine B). Les patients ont reçu le médicament à l'étude une fois par jour durant une période d'induction de 11 à 21 jours. Après cette période, tous les patients sont passés au traitement par le fluconazole oral, à raison de 400 mg/jour pour les adultes et de 200 mg/jour pour les patients de moins de 13 ans, complétant ainsi 10 semaines de traitement conformément au protocole. La réussite a été définie par la conversion des cultures de LCR. Pour les patients présentant une concentration mycologique mesurable (définie comme étant tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude, qui présentaient une culture de LCR positive au départ et pour lesquels au moins une culture de suivi a été effectuée), la réussite a été évaluée au bout de la 2^e semaine (c.-à-d., 14 ± 4 jours) ainsi qu'après la période de consolidation de 10 semaines. Les taux de réussite après 2 semaines pour AmBisome et le désoxycholate d'amphotéricine B ont été équivalents (l'IC bilatéral de 95 % pour l'écart entre les taux de réussite mycologique à la 2^e semaine [groupes combinés d'AmBisome et groupe du désoxycholate d'amphotéricine B] était de ± 20 %). Le tableau 13 en résume les résultats :

| Tableau 13 : Taux de réussite mycologique (conversion des cultures de LCR) Étude 94-0-013 | | | |
|--|--|---|---|
| | AmBisome 3 mg/kg/jour | AmBisome 6 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,7 mg/kg/jour |
| Réussite à la 2 ^e semaine | 35/60 (58,3 %) IC de 97,5 % * = -9,4 %, +31,0 % | 36/75 (48 %) IC de 97,5 % * = -18,8 %, +19,8 % | 29/61 (47,5 %) |

*Intervalle de confiance de 97,5 % pour l'écart entre les taux de réussite d'AmBisome et de l'amphotéricine B. Une valeur négative témoigne en faveur de l'amphotéricine B, tandis qu'une valeur positive témoigne en faveur d'AmBisome.

La réussite après 10 semaines a été définie comme la réussite clinique au terme des 10 semaines, avec en plus, la conversion des cultures de LCR à la semaine 10 ou avant. Le tableau 14 résume les taux de réussite après 10 semaines chez les patients ayant présenté, au départ, une culture positive pour l'espèce *Cryptococcus* et montre que l'efficacité de la dose de 6 mg/kg/jour d'AmBisome correspond approximativement à l'efficacité du schéma de traitement par désoxycholate d'amphotéricine B. Ces données n'appuient pas la conclusion voulant que la dose de 3 mg/kg/jour d'AmBisome ait une efficacité comparable à celle du désoxycholate d'amphotéricine B. Le tableau 14 affiche également les taux de survie au bout de 10 semaines des patients traités dans le cadre de l'étude.

| Tableau 14 : Taux de réussite et taux de survie après 10 semaines dans l'étude 94-0-013 | | | |
|--|--|---|--------------------------------------|
| | AmBisome 3 mg/kg/jour | AmBisome 6 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,7 mg/kg/jour |
| Réussite chez les patients ayant souffert d'une méningite à <i>Cryptococcus</i> documentée | 27/73 (37 %) IC de 97,5 % * = -33,7 %, +2,4 % | 42/85 (49 %) IC de 97,5 % * = -20,9 %, +14,5 % | 40/76 (53 %) |
| Taux de survie | 74/86 (86 %) IC de 97,5 % * = -13,8 %, +8,9 % | 85/94 (90 %) IC de 97,5 % * = -8,3 %, +12,2 % | 77/87 (89 %) |

*Intervalle de confiance de 97,5 % pour l'écart entre les taux de réussite d'AmBisome et de l'amphotéricine B. Une valeur négative témoigne en faveur de l'amphotéricine B, tandis qu'une valeur positive témoigne en faveur d'AmBisome.

- B) Dans le protocole 104-09, qui consistait en une étude comparative ouverte, 30 patients infectés par le VIH et atteints de méningite à *Cryptococcus* ont été répartis au hasard afin de recevoir un traitement d'une durée de 3 semaines à raison de 4 mg/kg/jour d'AmBisome (15 patients) ou de 0,7 mg/kg/jour d'amphotéricine B (13 patients). Tous les patients ayant complété les trois premières semaines de l'étude ont poursuivi le traitement à raison de 400 mg/jour de fluconazole pendant sept autres semaines. Les chercheurs étaient libres de choisir le traitement d'entretien pour prévenir les rechutes de l'infection à *Cryptococcus*, mais on recommandait 200 mg/jour de fluconazole.

Dans cette étude à petite échelle, les patients traités avec AmBisome ont manifesté une réponse mycologique pendant les 14 premiers jours ($p = 0,01$ résumé au tableau 15) en nombre significativement plus élevé que les patients traités à l'amphotéricine B classique. La durée moyenne de la réponse mycologique était de 7 à 14 jours pour AmBisome et > 21 jours pour l'amphotéricine B. Un patient traité avec AmBisome a fait une rechute mycologique pendant la troisième semaine, mais on a réussi à le traiter en le faisant passer au fluconazole. Dans les deux groupes, aucun patient n'a fait de rechute mycologique tardive (évaluation à 10 semaines). La réponse clinique était comparable dans les deux groupes ($\geq 80\%$).

| Tableau 15 : Réponse clinique et mycologique | | | |
|--|--------------------------|-----------------------------------|---------------|
| Réponse | AmBisome 4 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,7 mg/kg/jour | Valeur p |
| <u>Clinique</u> | | | |
| 3 semaines | 12/15 (80 %) | 11/13 (85 %) | 1,0 |
| 10 semaines | 13/15 (87 %) | 10/12 (83 %) | Aucune donnée |
| <u>Mycologique</u> | | | |
| 1 semaine | 6/15 (40 %) | 1/12 (8,3 %) | 0,09 |
| 2 semaines | 10/15 (67 %) | 1/9 (11 %)* | 0,01 |
| 3 semaines | 11/15 (73 %) | 3/8 (38 %) | 0,18 |
| 10 semaines | 11/11 (100 %) | 8/8 (100 %) | Aucune donnée |

* Certains patients du groupe amphotéricine B ont refusé de subir une ponction lombaire au 14^e et au 21^e jours.

- C) Dans le protocole n° 104-03, une étude multicentrique, non contrôlée et à étiquetage en clair, 24 patients infectés par le VIH (27 épisodes infectieux) hospitalisés à la suite d'un épisode primaire de cryptococcose (notamment de méningite à *Cryptococcus*) ont été traités avec AmBisome (4 mg/kg/jour) jusqu'à ce que l'infection se soit résorbée ou que le patient soit retiré

de l'étude. Les réponses mycologiques et cliniques dans 16 épisodes évaluables sont résumées ci-dessous :

Résultats sur le plan de l'efficacité dans 16 épisodes évaluables :

Réponse mycologique globale Éradication : 11/16 (69 %)

Réponse clinique Guérison : 12/16 (75 %)
Amélioration : 3/16 (19 %)

Méningite à *Cryptococcus* :

Réponse mycologique Éradication : 8/13 (62 %)

Réponse clinique Guérison : 9/13 (69 %)
Amélioration : 3/13 (23 %)

Cinq (5) des 16 épisodes (31,3 %) ont été éradiqués en l'espace de deux semaines, et les 6 autres l'ont été en 5 semaines. Dans l'ensemble, la durée moyenne (écart type) du traitement était de 26,6 (\pm 12,6) jours, et la dose cumulée moyenne était de 72,4 (\pm 41,7) mg/kg. On n'a effectué aucun suivi approprié des rechutes; on a constaté que deux patients avaient subi une rechute, et ils ont été traités de nouveau avec AmBisome, 1 patient l'ayant été à 1 reprise et l'autre à 2 reprises.

Traitement empirique

- A) Le protocole 94-0-002, qui a consisté en une étude multicentrique, comparative, randomisée et menée en double insu, visait à évaluer l'efficacité du traitement avec AmBisome commencé à la dose de 3 mg/kg/jour et augmenté ou diminué selon le besoin (1,5 à 6,0 mg/kg/jour), par comparaison avec le traitement par désoxycholate d'amphotéricine B commencé à la dose de 0,6 mg/kg/jour et augmenté ou diminué selon le besoin (0,3 à 1,2 mg/kg/jour) dans le traitement empirique de 687 adultes et enfants neutropéniques, qui présentaient aussi un état fébrile en dépit de l'administration d'une antibiothérapie à large spectre pendant au moins 96 heures. La réussite thérapeutique exigeait :
- (a) l'élimination de la fièvre durant l'épisode neutropénique;
 - (b) l'absence d'une infection fongique émergente;
 - (c) la survie des patients pendant au moins 7 jours après leur traitement;
 - (d) aucun abandon du traitement pour cause de toxicité ou de manque d'efficacité; et
 - (e) l'élimination de l'infection fongique présente au début de la participation à l'étude.

Les taux globaux de réussite thérapeutique pour AmBisome et pour le désoxycholate d'amphotéricine B ont été équivalents (l'IC bilatéral de 95 % pour l'écart [AmBisome-amphotéricine B] était de \pm 10 %). Le tableau 16 résume les résultats.

Nota : Les catégories présentées ci-après ne sont pas mutuellement exclusives.

| Tableau 16 : Traitement empirique de patients neutropéniques fébriles : Étude randomisée et en double insu chez 687 patients | | |
|---|----------------------------------|---|
| | AmBisome 3 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,6 mg/kg/jour |
| Nombre de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude | 343 | 344 |
| Réussite globale [†] | 171 (49,9 %) | 169 (49,1 %) |
| Élimination de la fièvre durant la période neutropénique | 199 (58,0 %) | 200 (58,1 %) |
| Aucun traitement d'infection fongique émergente | 300 (87,5 %) | 301 (87,5 %) |
| Survie durant les 7 jours qui ont suivi la fin du traitement par le médicament à l'étude | 318 (92,7 %) | 308 (89,5 %) |
| Médicament à l'étude non abandonné précocement pour cause de toxicité ou de manque d'efficacité* | 294 (85,7 %) | 280 (81,4 %) |

[†] Intervalle de confiance de 95 % pour la réussite globale : -6,8 %, +8,2 %.

* 8 et 10 patients, respectivement, ont été considérés comme des échecs pour seule cause d'abandon précoce.

Cette équivalence thérapeutique ne comportait aucun rapport manifeste avec le recours à une prophylaxie antifongique préalable à l'étude ou à l'administration concomitante de facteurs de stimulation des colonies granulocytaires, ni avec les facteurs de risque présents au départ (le risque élevé était défini comme suit : (1) avoir subi dans les 3 mois précédents un épisode neutropénique fébrile traité par une préparation d'amphotéricine B à action générale; (2) avoir reçu une allogreffe de moelle osseuse; ou (3) avoir reçu une chimiothérapie pour traiter une rechute de leucémie aiguë non lymphocytaire), ou l'âge (< 13 ans c. ≥ 13 ans).

Le tableau 17 présente l'incidence des infections fongiques émergentes confirmées par cultures mycologiques et diagnostiquées en clinique. L'incidence des infections fongiques émergentes avérées a été significativement plus faible dans les groupes de traitement avec AmBisome.

| Tableau 17 : Traitement empirique de patients neutropéniques fébriles : Infections fongiques émergentes | | |
|--|----------------------------------|---|
| | AmBisome 3 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,6 mg/kg/jour |
| Nombre de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude | 343 | 344 |
| Infections fongiques confirmées par des cultures mycologiques | 11 (3,2 %) | 27 (7,8 %) |
| Infections fongiques diagnostiquées en clinique | 32 (9,3 %) | 16 (4,7 %) |
| Ensemble des infections fongiques émergentes | 43 (12,5 %) | 43 (12,5 %) |

Les infections fongiques décelées au recrutement des patients et confirmées par des cultures mycologiques ont été enrayées chez 8 des 11 patients du groupe AmBisome et chez 7 des 10 patients du groupe amphotéricine B.

- B) Dans le cadre de deux études de corroboration multicentriques, comparatives, randomisées, prospectives et à étiquetage en clair, on a examiné l'efficacité de deux posologies d'AmBisome (1 et 3 mg/kg/jour) en comparaison avec le désoxycholate d'amphotéricine B (1 mg/kg/jour) dans le traitement de patients neutropéniques atteints d'infections fongiques présumées. Ces patients se prêtaient à une chimiothérapie dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse ou présentaient une pathologie hématologique. Les sujets adultes (n = 134) avaient été recrutés conformément au protocole de l'étude 104-10, tandis que les sujets pédiatriques (n = 214) avaient été recrutés selon le protocole de l'étude 104-14. Ces deux études ont corroboré l'équivalence d'AmBisome et de

l'amphotéricine B pour ce qui est de leur efficacité dans le traitement empirique de patients neutropéniques fébriles.

Valeurs cliniques de laboratoire

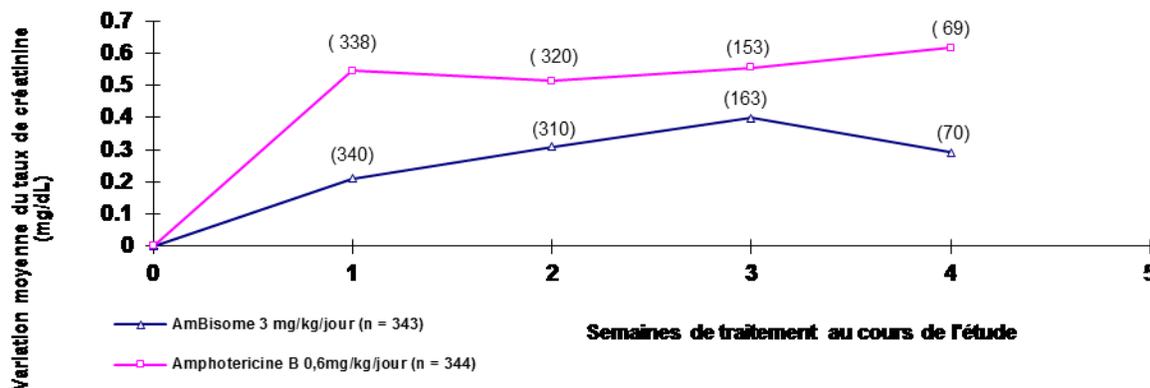
L'effet d'AmBisome sur les fonctions rénale et hépatique et sur les électrolytes sériques a été évalué à partir de valeurs de laboratoire mesurées à de nombreuses reprises dans le cadre de l'étude 94-0-002. La néphrotoxicité était définie par des valeurs de créatinine augmentant de 100 % ou plus par rapport aux valeurs d'avant le traitement chez les patients pédiatriques et par des valeurs de créatinine augmentant de 100 % ou plus par rapport aux valeurs d'avant le traitement chez les patients adultes, sous réserve que la concentration maximale de la créatinine ait été > 1,2 mg/dL. L'hypokaliémie était définie par des taux de potassium $\leq 2,5$ mmol/L à un moment quelconque du traitement.

L'incidence de néphrotoxicité, la concentration maximale moyenne de la créatinine sérique, la variation moyenne du taux de créatinine par rapport aux valeurs de départ et l'incidence d'hypokaliémie au cours de cette étude randomisée en double insu ont été significativement moindres dans le groupe AmBisome, comme en fait foi le tableau 18 :

| Tableau 18 : Signes biochimiques de néphrotoxicité dans l'étude 94-0-002 | | |
|---|--------------------------|-----------------------------------|
| | AmBisome 3 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,6 mg/kg/jour |
| Nombre total de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude | 343 | 344 |
| Néphrotoxicité | 64 (18,7 %) | 116 (33,7 %) |
| Valeur maximale moyenne de la créatinine | 1,24 mg/dL | 1,52 mg/dL |
| Variation moyenne du taux de créatinine par rapport aux valeurs de départ | 0,48 mg/dL | 0,77 mg/dL |
| Hypokaliémie | 23 (6,7 %) | 40 (11,6 %) |

L'effet d'AmBisome (3 mg/kg/jour) comparé avec celui de l'amphotéricine B (0,6 mg/kg/jour) sur la fonction rénale des patients adultes recrutés dans cette étude est illustré à la figure 2 :

Figure 2 : Variation moyenne du taux de créatinine en fonction du temps dans l'étude 94-0-002



Dans l'étude 97-0-034 du traitement empirique, l'incidence de néphrotoxicité pour toutes les mesures était significativement moindre chez les patients traités avec AmBisome (groupes posologiques distincts et groupes posologiques regroupés) par comparaison avec les patients qui ont reçu le complexe lipidique

d'amphotéricine B. Cette moindre néphrotoxicité était manifeste sans égard à l'âge, au sexe, à l'administration d'une greffe de moelle osseuse ou d'un autre type de greffe, ou encore à l'utilisation d'immunosuppresseurs (voir le tableau 19).

| Tableau 19 : Incidence de la néphrotoxicité dans l'étude 97-0-034 du traitement empirique | | | | |
|--|---------------------|---------------------|--------------------------------|--|
| | AmBisome | | | Complexe lipidique d'amphotéricine B 5 mg/kg/jour |
| | 3 mg/kg/jour | 5 mg/kg/jour | LES 2 GROUPES CONFONDUS | |
| Nombre total de patients | 85 | 81 | 166 | 78 |
| Nombre accusant une néphrotoxicité | | | | |
| Valeur de créatinine sérique de 1,5 fois la valeur de départ | 25 (29,4 %) | 21 (25,9 %) | 46 (27,7 %) | 49 (62,8 %) |
| Valeur de créatinine sérique de 2 fois la valeur de départ | 12 (14,1 %) | 12 (14,8 %) | 24 (14,5 %) | 33 (42,3 %) |
| Créatinine sérique maximale (mg/dL) | | | | |
| Moyenne ± ÉT | 1,3 ± 1,0 | 1,2 ± 0,6 | 1,2 ± 0,8 | 1,8 ± 1,2 |
| Médiane (plage) | 1,1 (0,3-6,3) | 0,9 (0,3-3,3) | 1,0 (0,3-6,3) | 1,5 (0,5-6,0) |
| Variation de la valeur maximale de la créatinine sérique par rapport au départ (mg/dL) | | | | |
| Moyenne ± ÉT | 0,5 ± 0,8 | 0,4 ± 0,4 | 0,5 ± 0,7 | 1,0 ± 1,0 |
| Médiane (plage) | 0,3 (0-4,7) | 0,2 (-0,1-2,1) | 0,3 (-0,1-4,7) | 0,7 (0-5,3) |

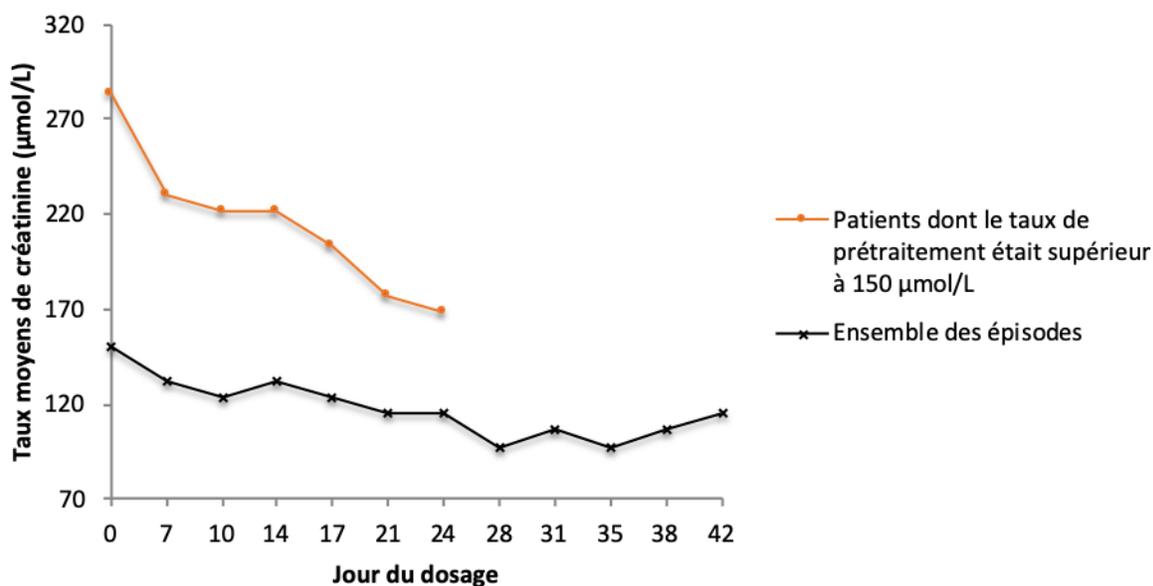
ÉT : écart type

L'incidence de néphrotoxicité dans l'étude comparative 94-0-013 sur des patients atteints de méningite à *Cryptococcus* était moins élevée dans les groupes AmBisome, comme l'illustre le tableau 20 :

| Tableau 20 : Signes biochimiques de néphrotoxicité dans l'étude 94-0-013 | | | |
|---|----------------------------------|----------------------------------|---|
| | AmBisome 3 mg/kg/jour | AmBisome 6 mg/kg/jour | Amphotéricine B 0,7 mg/kg/jour |
| Nombre total de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude | 86 | 94 | 87 |
| Néphrotoxicité | 12 (14 %) | 20 (21 %) | 29 (33 %) |
| Valeur maximale moyenne de la créatinine | 1,7 mg/dL | 1,7 mg/dL | 1,9 mg/dL |
| Variation moyenne du taux de créatinine par rapport aux valeurs de départ | 0,6 mg/dL | 0,7 mg/dL | 0,9 mg/dL |
| Hypokaliémie | 1 (1,2 %) | 3 (3,2 %) | 3 (3,4 %) |

Le graphique suivant (figure 3) illustre les taux moyens de créatinine sérique dans l'étude sur l'utilisation compassionnelle, et on y constate une baisse à partir des taux de prétraitement de tous les patients, en particulier ceux qui présentaient des taux élevés de créatinine en prétraitement ($\geq 150 \mu\text{mol/L}$).

Figure 3 : Taux moyens de créatinine en fonction du temps



Pharmacologie animale

Plusieurs études *in vitro* montrent que l'amphotéricine B dans AmBisome est moins toxique pour les cellules des mammifères que la préparation d'amphotéricine B classique au désoxycholate. Par exemple, lorsqu'on a fait incuber des globules rouges humains lavés avec de l'amphotéricine B classique à une concentration de $1 \mu\text{g/mL}$, plus de 90 % des cellules se sont lysées. À l'opposé, l'amphotéricine B sous forme d'AmBisome a causé la lyse de 6 % des cellules au maximum, même à une concentration de $100 \mu\text{g/mL}$. Ces résultats révèlent qu'AmBisome n'a pratiquement aucune interaction avec les globules rouges.

Les effets cytotoxiques d'AmBisome et de l'amphotéricine B dans les cellules rénales du chien et les macrophages murins ont fait l'objet d'une comparaison au moyen de dosages, afin de mesurer la synthèse de l'ADN, la synthèse protéique et l'activité mitochondriale. AmBisome était environ huit fois moins toxique que l'amphotéricine B pour les cellules rénales et environ deux fois moins toxique pour les macrophages. La sensibilité accrue de ces dernières cellules peut être due à l'activité phagocytaire des macrophages, qui n'est pas une caractéristique des cellules rénales.

Les données expérimentales existantes indiquent que les liposomes d'AmBisome intacts et en circulation peuvent atteindre des foyers d'infection fongique et s'y accumuler. Des souris infectées par *Candida albicans* ont reçu des injections d'AmBisome marqué au moyen d'un colorant fluorescent, de liposomes dénués de médicament marqués d'un colorant fluorescent ou d'un colorant fluorescent libre. La fluorescence était relativement plus intense aux foyers d'infection fongique des reins de souris traitées au moyen de l'une ou l'autre des préparations à liposomes marqués au moyen d'un colorant fluorescent. Les reins des animaux traités au moyen d'un colorant fluorescent libre présentaient une fluorescence rouge dans les espaces extracellulaires de la totalité du rein, mais pas à l'intérieur des cellules. Les observations laissent entendre que les liposomes avec ou sans amphotéricine B se localisaient de préférence au foyer d'infection des reins de souris infectées par *C. albicans*.

Dans une expérience analogue, on a observé que des liposomes avec et sans amphotéricine B se fixaient à la paroi cellulaire des levures, mais on a montré que seuls les liposomes renfermant de l'amphotéricine B pénétraient la paroi cellulaire des formes extracellulaires et intracellulaires des champignons, provoquant la mort des cellules fongiques.

Des cultures in vitro de macrophages infectés par *Candida glabrata* ont été utilisées pour démontrer qu'AmBisome peut être phagocyté par ces macrophages et que l'amphotéricine B liposomique pouvait ensuite tuer la levure intracellulaire. Après avoir fait incuber AmBisome, marqué au moyen d'un colorant fluorescent, ou des liposomes, dénués de médicament, pendant cinq heures avec des macrophages infectés, des examens microscopiques ont révélé que les deux préparations marquées avaient été absorbées par les macrophages et que les liposomes étaient rompus. On a signalé que la viabilité des cellules de levures dans la culture de macrophages et d'AmBisome, marqué au moyen d'un colorant fluorescent, était de 29 %, alors que 91 % des levures intracellulaires étaient viables dans les macrophages traités avec des liposomes dénués de médicament et marqués au moyen d'un colorant fluorescent.

On n'a pas mené d'étude visant à évaluer le potentiel d'induction enzymatique d'AmBisome. De même, on n'a mené aucune étude de pharmacologie secondaire.

Pharmacocinétique

D'après les données pharmacocinétiques provenant d'études animales, on a obtenu des taux plasmatiques maximaux plus élevés et des valeurs totales d'aire sous la courbe plus importantes pour l'amphotéricine B après l'administration d'AmBisome par comparaison avec l'amphotéricine B classique. Dans les tissus hépatiques et spléniques, on a obtenu des taux plus élevés d'amphotéricine B avec AmBisome, à la fois chez la souris et le rat. Les taux d'amphotéricine B dans les tissus rénaux du rat étaient 5 à 10 fois plus faibles avec AmBisome par comparaison avec l'amphotéricine B classique après une administration répétée pendant 28 jours. Dans les autres organes, les taux tissulaires d'amphotéricine B étaient semblables pour les deux préparations (voir tableau 21).

| Tableau 21 : Accumulation d'amphotéricine B dans les tissus du rat après 28 traitements à l'amphotéricine B classique ou au moyen d'AmBisome | | | | |
|--|-------------|--------------|--------------|---------------|
| Traitement quotidien | Rein (µg/g) | Foie (µg/g) | Rate (µg/g) | Poumon (µg/g) |
| Amphotéricine B classique | | | | |
| 0,5 mg/kg | 3,50 ± 0,58 | 18,0 ± 3,5 | 3,78 ± 0,29 | 1,41 ± 0,26 |
| 1,0 mg/kg | 6,41 ± 0,31 | 31,8 ± 8,3 | 37,1 ± 8,2 | 4,56 ± 0,95 |
| AmBisome | | | | |
| 0,5 mg/kg | 0,36 ± 0,10 | 62,5 ± 6,1 | 20,2 ± 4,4 | 0,61 ± 0,13 |
| 1,0 mg/kg | 1,01 ± 0,16 | 83,9 ± 17,9 | 54,3 ± 8,0 | 1,84 ± 0,26 |
| 3,0 mg/kg | 3,21 ± 0,44 | 97,4 ± 16,7 | 127,2 ± 30,8 | 4,94 ± 1,10 |
| 5,0 mg/kg | 7,10 ± 0,89 | 346,9 ± 46,5 | 396,1 ± 49,4 | 10,35 ± 1,02 |

TOXICOLOGIE

Toxicologie aiguë

Des souris C57BL/6 femelles ont été utilisées pour évaluer la toxicité aiguë d'AmBisome (amphotéricine B liposomique pour injection) dans le cadre de tests d'innocuité de lots de fabrication étant donné la sensibilité élevée de cette souche murine à l'amphotéricine B (DL₅₀ : 2,3 mg/kg). Selon le test d'innocuité pour AmBisome (fondé sur la norme USP XXII, <88> Safety Tests-General), la DL₁₀ d'AmBisome était > 100 mg/kg. Les tests d'innocuité aiguë lors de l'administration intraveineuse de 30 lots d'AmBisome ont révélé une DL₅₀ moyenne de 150 mg/kg pour AmBisome (marge : 133 à > 160 mg/kg). À l'opposé, des doses de 2,2 à 2,6 mg/kg d'amphotéricine B classique ont causé la mort immédiate.

Chez le rat femelle Harlan Sprague-Dawley, la DL₅₀ d'AmBisome a été calculée à 58,2 mg/kg, alors qu'elle était de 1,51 mg/kg pour l'amphotéricine B classique. Lorsqu'on a vérifié la toxicité d'AmBisome chez le rat femelle Charles River CD, des morts sont survenues à des doses intraveineuses uniques aussi faibles que 14 mg/kg. Les résultats collectifs de plusieurs expériences exploratoires ont montré que ces morts étaient dues à une nécrose hépatocellulaire grave, qui semblait être spécifique à la fois au sexe et à la lignée. Le tableau 22 résume les résultats des études.

| Tableau 22 : Toxicologie aiguë | | | | | | |
|--------------------------------|---------------|------|------|--------------------------------|--|-------------------------------|
| Espèces | Nbre / Groupe | Sexe | Voie | Marge posologique (mg/kg/jour) | Signes apparents de toxicité | DL ₅₀ (mg/kg/jour) |
| Souris C57BL/6 | 10 | F | i.v. | 100-160 | Léthargie; perte de poids; mort | 150 |
| Rat Sprague-Dawley | 5 | F | i.v. | 45-80 | Léthargie; perte de poids; mort | 58 |
| Rat Charles River CD | 2-5 | F | i.v. | 14-36 | 50 à 100 % de morts (femelles) | Aucune donnée |
| | 2-5 | M | i.v. | 70-101 | Perte de poids < 20 %; aucune mort (mâles) | |

Toxicité à moyen terme

La toxicité subchronique et non clinique d'AmBisome a été déterminée chez la souris, le rat, le lapin et le chien. Dans tous les cas, on a administré AmBisome en injection intraveineuse quotidienne et unique.

Puisqu'on a constaté que le rat CD est très sensible aux effets toxiques d'AmBisome, cette souche a été utilisée dans le cadre d'une étude de 30 jours chez le rat. AmBisome a été administré selon une marge posologique de 1 à 20 mg/kg. La dose élevée de 20 mg/kg a provoqué la mort de 12 des 25 femelles avant

l'administration de la troisième dose. Une nécrose hépatocellulaire grave a été établie comme cause de la mort. Les animaux survivants présentaient des signes apparents minimaux de toxicité.

Dans le cadre d'études pilotes chez le rat, on a utilisé des doses s'élevant jusqu'à 75 mg/kg/jour. Dans une étude pilote de 30 jours chez la rate Sprague-Dawley, des doses de 25, 50 et 75 mg/kg/jour d'AmBisome ont provoqué respectivement le décès de 10, 50 et 90 % des animaux. Les taux de créatinine plasmatique étaient normaux ou légèrement élevés, ce qui laisse croire que les décès n'étaient pas dus à la néphrotoxicité cumulée qui constitue la référence en matière de toxicité subchronique de l'amphotéricine B classique. Dans une seconde étude pilote sur le rat CD, on a administré des doses de 15 à 75 mg/kg/jour d'AmBisome. L'examen histologique des tissus a révélé que les rates mortes après un seul traitement présentaient une nécrose hépatique prononcée.

La toxicité d'AmBisome a été évaluée chez des lapines ayant reçu une dose de 5 mg/kg/jour pendant 28 jours. Dans cette étude, on a comparé les effets d'AmBisome avec ceux d'une dose de 1 mg/kg/jour d'amphotéricine B classique administrée pendant 28 jours. D'après les résultats, AmBisome était moins néphrotoxique, mais légèrement plus hépatotoxique, que le médicament classique administré à raison d'un cinquième de la dose.

Une étude de la toxicité subchronique d'AmBisome d'une durée de 30 jours a été menée chez des chiens traités pendant 30 jours selon une marge posologique de 0,25 à 16 mg/kg/jour. Des toxicités apparentes, notamment une perte de poids > 25 % ont été observées chez tous les animaux du groupe de traitement à 16 mg/kg et chez trois des cinq mâles et quatre des cinq femelles du groupe à 8 mg/kg. Les mâles et les femelles recevant de l'amphotéricine B sous forme d'AmBisome, à raison de ≥ 4 mg/kg/jour, présentaient des élévations liées à la dose des taux d'urée et de créatinine plasmatiques. Ces observations sont cohérentes avec la néphrotoxicité cumulée.

Une étude de toxicité d'une durée de 91 jours a été menée chez le rat à des doses de 1 mg/kg/jour, de 4 mg/kg/jour et de 12 mg/kg/jour d'amphotéricine B sous forme d'AmBisome. Les résultats de cette étude révèlent que les organes cibles de la toxicité étaient le foie (nécrose) et le rein (hyperplasie des cellules de transition). Le niveau où les effets de l'administration intraveineuse d'AmBisome pendant 91 jours sont inobservables (NOEL) était inférieur à 1 mg/kg/jour.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Selon les études portant sur le rat et le lapin décrites au tableau 23, on a déterminé qu'AmBisome (amphotéricine B liposomique pour injection) est non tératogène. (NOTA : Dans le tableau 23, NOEL signifie « niveau où les effets sont inobservables » [No-Observable Effects Level].)

| Tableau 23 : Toxicité pour la reproduction et le développement | | | |
|--|--------------------------|---|--|
| Étude de reproduction | Dose quotidienne (mg/kg) | Constatations | |
| | | Chez la mère | Relatives au développement |
| Segment I Rat (Étude n° : TX954006) (20/sexe/groupe) | Placebo | Aucune | Aucune |
| | 5, 10 | Dicestrus prolongé; diminution de la consommation d'aliments et du poids. Toxicité générale NOEL < 5 mg/kg; toxicité pour la reproduction NOEL = 5 mg/kg | Aucune |
| | 15 | Dicestrus prolongé; diminution du nombre de corps jaunes; 7 morts en 4 jours avec une nécrose prononcée des cellules hépatiques; diminution de la consommation d'aliments et du poids. Chez le père : diminution de la consommation d'aliments et du poids dans les groupes à 5, 10 et 15 mg/kg. | Diminution du nombre d'embryons vivants. |
| Segment II Rat (Étude n° : TX944008) (23-25/groupe) | Placebo | Aucune | Aucune |
| | 5 | Une mort par hémorragie utérine. Chez les mères survivantes; légère hémorragie vaginale chez une mère. Toxicité maternelle NOEL = 5 mg/kg; toxicité fœtale NOEL = 5 mg/kg. | Aucune |
| | 10, 15 | Une mort à 15 mg/kg/jour; aucune constatation révélant la cause de la mort. Chez les mères survivantes : diminution du poids corporel moyen, du gain de poids corporel, de la consommation d'aliments; légère hémorragie vaginale chez une mère à 15 mg/kg/jour; points blancs dans le foie et/ou les reins de plusieurs mères. | Aucune |
| Segment II Lapin (Étude n° : TX944009) (17-18/groupe) | Placebo | Une mort. Points rouge foncé dans les poumons et rétention de liquide pleural observée au moment de la nécropsie. | Aucune |
| | 3 | Aucune Considérée comme une dose non toxique chez la mère. | Aucune |
| | 7, 16 | Diminution du poids corporel moyen, du gain de poids corporel. Une mort à 7 mg/kg/jour; points rouge foncé observés dans les poumons. Deux mères à 7 mg/kg/jour et 11 mères à 16 mg/kg/jour ont avorté; diminution prononcée de la consommation d'aliments et du poids corporel chez ces animaux. Toxicité fœtale NOEL = 16 mg/kg/jour. | Aucune |

Mutagénicité / Cancérogénicité

AmBisome n'a fait l'objet d'aucun test afin d'en déterminer le pouvoir mutagène ou carcinogène.

Études spéciales

L'administration intraveineuse d'amphotéricine B classique peut s'accompagner de réactions indésirables locales, y compris la phlébite et la thrombophlébite. AmBisome a fait l'objet de tests spécifiques afin de déterminer sa tolérance locale dans le cadre de trois études. AmBisome a été expérimenté chez le lapin pour déterminer la présence d'irritations ou d'inflammations locales après son injection intradermique. AmBisome et des liposomes dénués de médicament n'ont provoqué aucune irritation ou inflammation

locale dans les conditions où s'est déroulé le test. Dans une étude chez le rat, on a comparé AmBisome à l'amphotéricine B classique en ce qui concerne la tolérance locale après leur injection paraveineuse et sous-cutanée. AmBisome était moins irritant que l'amphotéricine B classique et n'a causé aucune inflammation grave lorsqu'on l'a injecté à l'extérieur d'une veine. Dans une seconde étude chez le rat, on a prolongé la période d'évaluation jusqu'à 7 jours après l'injection. Après l'observation, l'évaluation pathologique a révélé que les deux produits avaient causé une certaine inflammation locale, mais les effets s'étaient dissipés au septième jour. Une préparation à liposomes semblable à celle d'AmBisome a été évaluée chez le cobaye afin de déterminer le risque d'anaphylaxie générale et active. Aucun animal n'est devenu sensible ou n'a manifesté des signes d'anaphylaxie générale et active. Ces résultats laissent penser que les lipides d'AmBisome ne risquent pas de provoquer une réaction d'hypersensibilité.

BIBLIOGRAPHIE SOMMAIRE

1. Adler-Moore JP, and Proffit RT. Development, Characterization, Efficacy and Mode of Action of AmBisome, a unilamellar liposomal formulation of Amphotericin B. *J. Liposome Res.* 1993; 3: 429-450.
2. Adler-Moore JP. In Vivo and In Vitro Evidence for Reduced Toxicity and Mode of Action of AmBisome. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 121 (Suppl 4): S146.
3. Adler-Moore JP. AmBisome Targeting to Fungal Infections. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14 (Suppl. 5): S3-7.
4. Albert MM, Stahl-Carrol TL, Luther MF, and Graybill JR. Comparison of Liposomal Amphotericin B to Amphotericin B for Treatment of Murine Cryptococcal Meningitis. *J. Mycol. Med.* 1995; 5: 1-6.
5. Chopra R, Fielding A, and Goldstone AH. Successful Treatment of Fungal Infections in Neutropenic Infections with Liposomal Amphotericin (AmBisome). A Report of 40 Cases From a Single Centre. *Leukemia and Lymphoma Research* 1992; 7 (Suppl): 73-77.
6. Francis P, Lee JW, Hoffman A, Peter J, Rancesconi A, Bacher J, Shelhamer J, Pizzo PA, and Walsh TJ. Efficacy of Unilamellar Liposomal Amphotericin B in the Treatment of Pulmonary Aspergillosis in Persistently Granulocytopenic Rabbits: The Potential Role of D-Mannitol and Galactomannan as Markers of Infection and Therapeutic Response. *J. Infect. Dis.* 1994; 169: 356-368.
7. Gondal JA, Swartz RP, and Rahman A. Therapeutic Evaluation of Free and Liposome-Encapsulated Amphotericin B in the Treatment of Systemic Candidiasis in Mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33: 1544-1548.
8. Hosking MCK, MacDonald NE, and Cornel G. Liposomal Amphotericin B for Postoperative Aspergillosis fumigatus endocarditis. *Ann. Thorac. Surgery* 1995; 59: 1015-1017.
9. Heinemann V, Kahny B, Debus A, Wackholz K, and Jehn U. Pharmacokinetics of Liposomal Amphotericin B (AmBisome) Versus Other Lipid-Based Formulations. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14 (Suppl. 5): S8-9.
10. Janknegt R, de Marie S, Bakker-Woudenberg AJM, and Crommelin DJA. Liposomal and Lipid Formulations of Amphotericin B: Clinical Pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 1992; 23: 279-291.
11. Karyotakis NC, and Anaissie EJ. Efficacy of Escalating Doses of Liposomal Amphotericin B (AmBisome) Against Hematogenous *Candida lusitanae* and *Candida krusei* Infection in Neutropenic Mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994; 38: 2660-2662.
12. Katz NM, Pierce PF, Anzeck RA, Visner MS, Canter HG, Foegh ML, Pearle DL, Tracy C, and Rahman A. Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Pulmonary Aspergillosis in a Heart Transplant Patient. *J. Heart Transplant.* 1990; 9: 14-17.

13. Lackner H, Schwinger W, Urban C, et al. Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for the Treatment of Disseminated Fungal Infections in Two Infants of Very Low Birth Weight. *Pediatrics* 1992; 89: 1259-1261.
14. Meunier F, Prentice HG, and Ringden O. Liposomal Amphotericin B (AmBisome): Safety Data from a Phase II/III Clinical Trial. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 28 (Suppl. B): 83-91.
15. Mills W, Chopra R, Linch DC, and Goldstone AH. Liposomal Amphotericin B in the Treatment of Fungal Infections in Neutropenic Patients: A Single Centre Experience of 133 Episodes in 116 Patients. *Br. J. Hematology* 1994; 86: 754-760.
16. Ng TTC, and Denning DW. Liposomal Amphotericin B (AmBisome) in Invasive Fungal Infections. *Arch Inter. Med.* 1995; 155: 1093-1098.
17. Proffitt RT, Adler-Moore J, Fujii G. et al. Stability and Mode of Action of AmBisome (liposomal amphotericin B). *J. Control Release* 1994; 28: 342-343.
18. Ringden O, Meunier F, Tollemar J, Ricci P, Tura S, Kuse E, Viviani MA, Gorin NC, Klastersky J, Fenaux P, Prentice HG, and Ksionski G. Efficacy of Amphotericin B Encapsulated in Liposomes (AmBisome) in the Treatment of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 28 (Suppl. B): 73-82.
19. Ringden O, Andstrom E, Remberger M, Svahn BM, and Tollemar J. Safety of Liposomal Amphotericin B (AmBisome) in 187 Transplant Recipients Treated with Cyclosporine. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14: S10-S14.4 (353).
20. Ringden O, and Tollemar J. Liposomal Amphotericin B (AmBisome) Treatment of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Children. *Mycoses.* 1993; 36: 187-192.
21. Walsh WJ. et al. Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *New England J. Med.* 1999; 340:764-771.
22. Prentice HG, et al. A Randomized Comparison of Liposomal Versus Conventional Amphotericin B for the Treatment of Pyrexia of Unknown Origin in Neutropenic Patients. *Brit. J. Haematology* 1997; 98:711-718.
23. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. "A Randomized, Double-Blind Comparative Trial Evaluating the Safety of Liposomal Amphotericin B Versus Amphotericin B Lipid Complex in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenia," *Clinical Infectious Diseases.* 2000; 31(5): 1155-63.