

## RÉSUMÉ DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abelcet Lipid Complex 5 mg/ml solution à diluer pour dispersion pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Complexe lipidique d'amphotéricine B.  
Chaque flacon contient 5 mg d'amphotéricine B par ml (100 mg/20 ml).

Excipients à effet notoire :  
Ce médicament contient 3,659 mg/ml de sodium (0,156 mmol); ce qui équivaut à 71,8 mg de sodium (3,12 mmol) par flacon de 20 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour dispersion pour perfusion  
Abelcet Lipid Complex est de couleur jaune.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

##### ***Infections fongiques généralisées***

Abelcet Lipid Complex est recommandé dans le traitement des infections fongiques graves, chez les patients n'ayant montré aucune amélioration avec l'amphotéricine B conventionnelle, ou chez les patients ayant développé une insuffisance rénale lors du traitement à l'amphotéricine B, même lorsque ce dernier avait été administré en même temps qu'un litre de solution saline physiologique par jour (voir rubrique 5.1).

Abelcet Lipid Complex est indiqué chez les adultes et les enfants à partir d'un mois.

Abelcet Lipid Complex est indiqué dans le traitement des infections fongiques causées par des micro-organismes sensibles (ceux repris dans la rubrique 5.1 'Activité microbiologique).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Pour des infections systémiques graves, la dose généralement recommandée est de 5,0 mg/kg pendant 14 jours minimum. Abelcet Lipid Complex doit être administré en perfusion intraveineuse à une vitesse de 2,5 mg/kg/heure. Une dose-test initiale de 1,0 mg doit être administrée en perfusion intraveineuse sur une période de 15 minutes pour déceler une anaphylaxie éventuelle. Après cette perfusion le patient sera observé étroitement pendant 30 minutes. Si après ce laps de temps aucune

hypersensibilité n'a été détectée le traitement peut être poursuivi. Abelcet Lipid Complex a été administré jusque pendant 11 mois, et des doses cumulées ont atteint 56,6 g sans toxicité significative.

Comme avec tout médicament à base d'amphotéricine B, le dispositif de réanimation cardio-pulmonaire doit être disponible pendant la perfusion d'Abelcet Lipid Complex en raison de la possibilité de réactions anaphylactiques.

#### **Utilisation chez les diabétiques**

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire pour l'administration d'Abelcet Lipid Complex à des patients diabétiques. Un contrôle de la fonction rénale est toutefois nécessaire.

#### **Population pédiatrique**

Des infections fongiques systémiques ont été traités avec succès avec Abelcet Lipid Complex chez les enfants (âgés de 1 mois à 16 ans) à des doses comparables à la dose recommandée pour l'adulte en fonction du poids corporel.

Il n'y a pas suffisamment de données sur l'efficacité et la sécurité chez les enfants de moins de 1 mois.

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité et la sécurité chez les nouveau-nés prématurés souffrant d'infections fongiques dues à des espèces d'aspergillus.

#### **Utilisation chez des patients âgés**

Aucune précaution spécifique n'est nécessaire pour l'administration d'Abelcet Lipid Complex à des patients âgés (65 ans ou plus). Il est cependant recommandé de contrôler la fonction rénale chez ces patients.

Il n'y a pas de recommandations particulières pour le dosage de ce médicament chez ces personnes.

#### **Utilisation chez des patients neutropéniques**

Abelcet Lipid Complex a été utilisé avec succès dans le traitement de mycoses généralisées chez des patients atteints de neutropénies graves ( $< 1000/\text{mm}^3$ ) suite à un cancer du système hématopoïétique ou à l'utilisation de médicaments cytotoxiques ou immunosuppresseurs.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints de neutropénie.

#### **Utilisation chez des patients souffrant de troubles rénaux ou hépatiques**

Des mycoses généralisées ont été traitées avec succès par Abelcet Lipid Complex chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques avec des doses par unité de poids corporel comparables à celles recommandées (voir rubrique 4.4).

#### Mode d'administration

Abelcet Lipid Complex est une suspension stérile, exempte de pyrogène, qui doit être diluée et est exclusivement destinée à une perfusion intraveineuse.

### **4.3 Contre-indications**

Abelcet Lipid Complex ne peut pas être administré chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à moins que le médecin estime que les avantages du traitement surpassent le risque d'hypersensibilité.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Chez les patients qui ont commencé un traitement avec Abelcet Lipid Complex avec un taux élevé de créatinine sérique (>2,5 mg/dL), il y a une diminution statistiquement significative ( $p \leq 0,0003$ ) du taux de créatinine sérique moyen aux semaines 1 à 6 de traitement avec Abelcet Lipid Complex.

Le traitement avec Abelcet Lipid Complex nécessite l'hospitalisation et la surveillance par un médecin.

Les réactions liées à la perfusion (comme les frissons et la pyrexie) suite à l'administration d'Abelcet Lipid Complex sont généralement légères à modérées, et ont principalement été enregistrées pendant les 2 premiers jours de l'administration. Ces réactions disparaissent normalement après quelques jours de traitement et des mesures de prévention ou de traitement de ces réactions doivent être données aux patients traités par Abelcet Lipid Complex. Les traitements à des doses usuelles d'acide acétylsalicylique, d'antipyrétiques (par ex. paracétamol), d'antihistaminiques et d'anti-émétiques se sont révélés efficaces pour la prévention et le traitement de ces réactions.

### ***Infections fongiques généralisées***

Abelcet Lipid Complex ne doit pas être utilisé pour le traitement de mycoses communes ou superficielles sans signes cliniques, qui ne sont décelées que par des tests dermatologiques ou des tests sérologiques positifs.

### ***Insuffisants rénaux***

Étant donné qu'Abelcet Lipid Complex est un médicament potentiellement néphrotoxique, une surveillance de la fonction rénale doit être effectuée avant le début du traitement et pendant celui-ci. Cela est particulièrement important chez les patients atteints d'une maladie rénale préexistante qui ont déjà subi une insuffisance rénale, ou chez les patients recevant des médicaments néphrotoxiques. Une évaluation en laboratoire des électrolytes sériques, en particulier du potassium, doit être effectuée régulièrement avant et pendant le traitement. Des cas d'hyperkaliémie (certains d'entre eux entraînant des arythmies cardiaques et un arrêt cardiaque) ont été rapportés. Certains d'entre eux sont survenus chez des patients atteints d'insuffisance rénale, ou après une supplémentation en potassium chez des patients présentant une hypokaliémie antérieure.

Abelcet Lipid Complex ne peut être administré aux patients sous dialyse rénale qu'à la fin de la dialyse. Les taux sériques de potassium et de magnésium doivent être régulièrement mesurés.

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale n'accroissent pas le taux d'élimination de l'amphotéricine B de manière notable.

### ***Insuffisants hépatiques***

On a pu traiter avec succès par Abelcet Lipid Complex des patients qui présentaient en même temps des troubles hépatiques suite à leur infection, à une réaction du greffon contre l'hôte, ou à une autre maladie du foie, ou qui prenaient des médicaments hépatotoxiques. Dans les cas où la bilirubine sérique, la phosphatase alcaline ou les transaminases sériques étaient augmentées, il y avait présence d'autres facteurs qu'Abelcet Lipid Complex pour expliquer ces anomalies. Parmi ces facteurs, notons l'infection elle-même, la suralimentation, la prise simultanée de médicaments hépatotoxiques et la réaction du greffon contre l'hôte.

### ***Excipients à effet notable***

Ce médicament contient 71,8 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 3,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude clinique formelle d'interaction n'a été réalisée avec Abelcet Lipid Complex. Cependant, les médicaments suivants sont connus pour interagir avec l'amphotéricine B conventionnelle lorsqu'ils sont administrés simultanément. Par conséquent, les traitements suivants peuvent créer des interactions avec Abelcet Lipid Complex.

### ***Transfusions leucocytaires***

Une toxicité pulmonaire sévère a été rapportée chez les patients traités par de l'amphotéricine B conventionnelle et des transfusions leucocytaires. L'amphotéricine B conventionnelle et les leucocytes ne doivent pas être administrés simultanément.

### ***Médicaments néphrotoxiques***

Abelcet Lipid Complex est un médicament potentiellement néphrotoxique et la fonction rénale de patients qui reçoivent simultanément des médicaments néphrotoxiques doit être très soigneusement suivie.

### ***Zidovudine (AZT)***

Chez le chien, une augmentation de la myélotoxicité et de la néphrotoxicité a été établie lorsqu'Abelcet Lipid Complex est administré en même temps que de la zidovudine. Si un traitement simultané avec ces deux médicaments est nécessaire, les fonctions rénale et hématologique doivent être souvent contrôlées.

### ***Ciclosporine***

Des données d'interaction avec des produits contenant de l'amphotéricine B indiquent que les patients recevant simultanément de l'amphotéricine B et de fortes doses de ciclosporine présentent une augmentation de la créatinine sérique causée par l'administration simultanée de ces 2 produits. Cependant, il a été démontré qu'Abelcet Lipid Complex est moins néphrotoxique de l'amphotéricine B conventionnelle.

### ***Autres médicaments***

Il a été rapporté que l'amphotéricine B conventionnelle peut présenter des interactions avec les médicaments suivants et que la prudence doit être observée lors de l'emploi simultané de ces produits avec Abelcet Lipid Complex: les corticostéroïdes et la corticotrophine (ACTH), les anticancéreux, les glucosides digitaliques, la flucytosine et les myorelaxants (muscles squelettiques).

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### ***Grossesse***

Il n'a pas encore été démontré qu'Abelcet Lipid Complex soit sans danger pour les femmes enceintes. Abelcet Lipid Complex ne sera administré aux femmes enceintes que si les bénéfices potentiels excèdent le risque pour la mère et pour le fœtus.

### ***Allaitement***

On ne sait pas si Abelcet Lipid Complex est excrété dans le lait maternel. La décision de continuer ou non d'allaiter ou de continuer ou non l'administration d'Abelcet Lipid Complex devra être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice d'Abelcet Lipid Complex pour la mère.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets d'Abelcet Lipid Complex sur l'aptitude à conduire des véhicules et/ou à utiliser des machines n'ont pas fait l'objet d'études. Certains des effets indésirables présentés ci-dessous peuvent influencer

la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, la condition clinique de la plupart des patients traités avec Abelcet Lipid Complex empêche la conduite et l'utilisation de machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

En général, les patients chez qui l'amphotéricine B conventionnelle a entraîné une néphrotoxicité significative, n'ont pas présenté une telle toxicité après substitution par Abelcet Lipid Complex. Les effets indésirables provoqués par Abelcet Lipid Complex étaient de faible intensité, et se présentaient le plus souvent les 2 premiers jours de l'administration. La fréquence et le degré d'intensité des effets indésirables aigus après traitement par Abelcet Lipid Complex sont nettement inférieurs à ceux après traitement à l'amphotéricine B conventionnelle.

Une prémédication (p. ex. au paracétamol) peut être administrée pour éviter les effets indésirables liés à la perfusion. Les effets indésirables rapportés en rapport avec l'amphotéricine B conventionnelle peuvent également se produire avec Abelcet Lipid Complex. De façon générale, il faut surveiller les patients traités par Abelcet Lipid Complex quant à la possibilité d'un quelconque effet indésirable qui a été associé à l'utilisation de l'amphotéricine B conventionnelle.

Les effets indésirables les plus fréquents rencontrés dans les études cliniques randomisées ou ouvertes sont les frissons (16 %), l'élévation de la créatinine (13 %), la pyrexie (10 %), l'hypokaliémie (9 %), la nausée (7 %) et les vomissements (6%).

##### Tableau résumé des effets indésirables

Les effets indésirables sont repris dans la liste ci-dessous suivant la base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes et de fréquence. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) et peu fréquent ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie, Anémie	Fréquent
	Neutropénie	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Réponse anaphylactique	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperbilirubinémie, Hypokaliémie, Hyperkaliémie, Balance électrolytique incluant une diminution du magnésium sanguin	Fréquent
	Diabète insipide néphrogénique	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Maux de tête, Tremblements	Fréquent
	Convulsion, Neuropathie	Peu fréquent
Affections cardiaques	Tachycardie, Arythmies cardiaques	Fréquent
	Arrêt cardiaque	Peu fréquent
Affections vasculaires	Hypotension, hypertension	Fréquent
	Choc	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, Asthme	Fréquent
	Défaillance respiratoire	Peu fréquent
	Arrêt respiratoire, Bronchospasme	Fréquence indéterminée

Affections gastro-intestinales	Nausées, Vomissements, Diarrhée, Douleurs abdominales, Hémorragie gastro-intestinale	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Perturbation du bilan hépatique	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Fréquent
	Dermatite exfoliative	Fréquence indéterminée
	Prurit	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie	Peu fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Altération de la fonction rénale inclus l'insuffisance rénale	Fréquent
	Hyposthénurie, Acidose rénale tubulaire, Diabète insipide néphrogénique	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons, Pyrexie	Très fréquent
	Réaction au site d'injection	Peu fréquent
	Cyanose, Baisse de la saturation en oxygène	Fréquence indéterminée
Investigations	Élévation de la créatinine sanguine	Très fréquent
	Élévation des phosphatases alcalines, Élévation de l'urée sanguine	Fréquent

#### Description des effets indésirables sélectionnés

Des réactions d'hypersensibilité à l'injection ont été associées à des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des myalgies, du prurit, de l'érythème maculo-papuleux, de la fièvre, de l'hypotension, des chocs, des bronchospasmes, des déficiences respiratoires, douleur de poitrine, et chez certains patients une diminution de la saturation en oxygène du sang et de la cyanose (voir section 4.4).

Une acidose rénale tubulaire a été rapportée, incluant de l'hyposthénurie et un dérèglement de la balance électrolytique tel qu'une augmentation du potassium et une diminution du magnésium sanguin.

Des perturbations du bilan hépatique ont été rapportées avec Abelcet Lipid Complex et d'autres produits à base d'amphotéricine B associés à d'autres facteurs comme une infection, une hyperalimentation, une utilisation simultanée avec des médicaments hépatotoxiques et une réaction du greffon contre l'hôte.

#### Population pédiatrique

Les effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez les adultes.

#### Patients âgés

Dans une étude contrôlée randomisée avec des patients  $\geq 65$  ans, les effets indésirables sont similaires à ceux rencontrés chez les adultes de moins de 65 ans. Les exceptions importantes consistaient en l'élévation de la créatinine sérique et dyspnée qui ont été rapportés chez les patients âgés de plus de 65 ans tant pour Abelcet Lipid Complex que pour l'amphotéricine B conventionnelle à une fréquence plus élevée pour ce groupe d'âge.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be),
- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour ont été administrées au cours d'études cliniques sans toxicité dose-dépendante apparente.

Les exemples de surdosage rapportés avec Abelcet Lipid Complex sont cohérents avec ceux rapportés dans les études cliniques avec traitement à des doses standard (voir rubrique 4.8). De plus, des convulsions et une bradycardie se sont produites chez un patient pédiatrique qui avait reçu une dose de 25 mg/kg.

### Prise en charge

En cas de surdosage, l'état du patient (en particulier ses fonctions cardio-pulmonaire, rénale et hépatique ainsi que les paramètres hématologiques et les électrolytes sériques) doit être surveillé et les mesures de soutien doivent être mises en route. Aucun antidote spécifique de l'amphotéricine B n'est connu.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Abelcet Lipid Complex contient un antifongique, l'amphotéricine B, complexé à deux phospholipides. L'amphotéricine B est un antibiotique antifongique polyénique macrocyclique à large spectre, obtenu à partir de cultures de *Streptomyces nodosus*. La partie lipophile de l'amphotéricine B permet aux molécules du médicament de former des complexes avec des phospholipides selon une structure en ruban.

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antibiotiques. Code ATC : J02AA01.

#### **Mécanisme d'action**

L'amphotéricine B, le principe actif d'Abelcet Lipid Complex peut agir comme fongistatique ou comme fongicide suivant sa concentration et la sensibilité du champignon. Le médicament agit probablement par liaison avec l'ergostérol de la membrane cellulaire, faisant apparaître des lésions dans la membrane. En conséquence, la cellule fongique perd ses composants, jusqu'à ce que, finalement, survienne la mort de la cellule. La liaison du médicament aux stérols de la membrane des cellules humaines peut provoquer des effets toxiques, bien que l'amphotéricine B présente une plus grande affinité pour l'ergostérol fongique que pour le cholestérol des cellules humaines.

**Activité microbiologique**

L'amphotéricine B est actif contre un grand nombre d'agents pathogènes fongiques *in vitro*, entre autres contre *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Mucor* spp., *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* et *Histoplasma capsulatum*. La majorité des espèces est inhibée par des concentrations d'amphotéricine B de 0,03 à 1,0 µg/ml. L'amphotéricine B a peu ou pas d'effet sur les bactéries ou les virus. On peut supposer que l'activité d'Abelcet Lipid Complex contre les champignons pathogènes *in vitro* est comparable à celle de l'amphotéricine B. L'activité d'Abelcet Lipid Complex *in vitro* ne présente cependant aucune garantie pour l'activité chez un patient infecté.

Les pathogènes mycosiques considérés comme résistants à l'amphotéricine B comprennent *Candida lusitanae*, *Penicillium marneffei* (approximativement 40% des isolats), *Phialophora* spp., *Pseudoallescheria boydii* et *Fusarium* spp.

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**Absorption et biotransformation

La pharmacocinétique d'Abelcet Lipid Complex a été étudiée dans le sang total de patients atteints de leishmaniose mucocutanée. Les résultats des paramètres pharmacocinétiques moyens après 5,0 mg/kg/jour ont atteint les valeurs suivantes :

	Abelcet Lipid Complex
Dose (mg/kg/jour) :	5,0
Taux sanguin maximum $C_{max}$ (µg/ml) :	1,7
Aire sous la courbe temps/concentration	
AUC <sub>0-24</sub> (µg x h/ml) :	9,5
Clairance (ml/h.kg) :	211,0
Volume de distribution $V_d$ (l) :	2286,0
Temps de demi-vie d'élimination $T_{1/2}$ (h) :	173,4

La clairance rapide et le grand volume de distribution d'Abelcet Lipid Complex se traduit par une demi-vie relativement courte et se reflètent dans les données précliniques qui montrent de fortes concentrations tissulaires.

Distribution

Dans Abelcet Lipid Complex l'amphotéricine B est complexée à des phospholipides. Les propriétés pharmacocinétiques d'Abelcet Lipid Complex et celles de l'amphotéricine B conventionnelle diffèrent. Des études pharmacocinétiques chez des animaux ont montré qu'après administration d'Abelcet Lipid Complex les taux d'amphotéricine B étaient plus élevés dans le foie, la rate et les poumons. L'amphotéricine B contenue dans Abelcet Lipid Complex est rapidement distribuée dans les tissus. La proportion entre les concentrations du médicament dans les tissus et celles dans le sang évoluent de manière non proportionnelle avec l'augmentation des doses, suggérant ainsi que l'élimination du médicament hors des tissus est ralentie. Les taux sanguins maximaux d'amphotéricine B sont plus bas après administration d'Abelcet Lipid Complex qu'après administration de quantités équivalentes du médicament conventionnel. L'administration d'amphotéricine B conventionnelle induit des concentrations tissulaires beaucoup plus faibles que celle d'Abelcet Lipid Complex. Chez les chiens cependant, l'amphotéricine B conventionnelle induit des concentrations rénales 20 fois supérieures à celles de doses comparables d'Abelcet Lipid Complex.

Les détails quant à la distribution dans les tissus et le métabolisme d'Abelcet Lipid Complex chez l'homme et les mécanismes responsables de sa plus faible toxicité ne sont pas encore élucidés. Les

données suivantes sont connues sur base d'une autopsie chez un patient greffé cardiaque qui, avant de décéder, avait reçu Abelcet Lipid Complex à raison de 5,3 mg/kg pendant 3 jours consécutifs :

Organe	Concentration tissulaire d'Abelcet Lipid Complex exprimée en amphotéricine B (mg/kg)
Rate	290,0
Poumons	222,0
Foie	196,0
Reins	6,9
Ganglions lymphatiques	7,6
Cœur	5,0
Cerveau	1,6

#### Linéarité/non-linéarité

La cinétique d'Abelcet Lipid Complex est linéaire, et l'AUC augmente proportionnellement à la dose.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aiguë chez les rongeurs ont montré qu'Abelcet Lipid Complex est 10 à 20 fois moins toxique que l'amphotéricine B conventionnelle. Des études de toxicité chez le chien avec des doses répétées sur une période de 2 à 4 semaines ont montré que, par mg/kg de poids corporel, Abelcet Lipid Complex est 8 à 10 fois moins néphrotoxique que l'amphotéricine B conventionnelle. Cette néphrotoxicité plus faible était probablement la conséquence de concentrations plus faibles du médicament dans les reins.

#### **Carcinogénèse, mutagénèse, effets embryotoxiques et fœtotoxiques et effets sur la fertilité**

Depuis que l'amphotéricine B est disponible dans la thérapeutique, il n'y a pas été fait mention de cancer, d'effets mutagènes ou tératogènes, ni d'effets nuisibles sur la reproduction. Abelcet Lipid Complex ne s'est pas révélé mutagène dans le modèle *in vivo* du test du micronoyau chez la souris, dans les modèles de mutation *in vitro* sur des bactéries et des cellules de lymphome, et dans un modèle *in vivo* d'effets cytogénétiques. Ce médicament n'était pas tératogène chez les souris et les lapins.

Les études des effets toxiques d'Abelcet Lipid Complex sur la reproduction, menées sur des rats et des lapins, n'ont montré aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène.

Les phospholipides sont des composants essentiels des membranes cellulaires humaines. Une alimentation moyenne comprend plusieurs grammes de phospholipides par jour. Il n'existe aucune indication suggérant que les phospholipides, notamment le DMPC et le DMPG, seraient cancérigènes, mutagènes ou tératogènes.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

L- $\alpha$ -dimyristoyl-phosphatidyl-choline (DMPC) et L- $\alpha$ -dimyristoyl-phosphatidyl-glycérol (DMPG) (sels de sodium et d'ammonium), Chlorure de sodium, Eau pour préparations injectables.

### 6.2 Incompatibilités

ABELCET LIPID COMPLEX NE PEUT PAS ÊTRE DILUÉ DANS UNE SOLUTION SALINE, NI ÊTRE MÉLANGÉ À D'AUTRES MÉDICAMENTS OU ÉLECTROLYTES. La compatibilité d'Abelcet Lipid Complex avec ces substances n'a pas été démontrée. Chaque système de perfusion déjà placé doit d'abord être rincé avec du glucose à 5% avant d'injecter Abelcet Lipid Complex, sinon, une autre voie de perfusion doit être utilisée pour l'administration d'Abelcet Lipid Complex.

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois.

La suspension diluée (telle que préparée pour une perfusion) est stable pendant 24 heures entre 2 et 8°C (au réfrigérateur).

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C), à l'abri de la lumière.  
Ne pas congeler.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon à usage unique contenant 20 ml (100 mg d'amphotéricine B) de liquide de suspension. Le flacon est fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutylique et le bouchon est scellé par un capuchon en aluminium. Chaque carton contient 1 ou 10 flacons/aiguilles à filtre/notices d'utilisation.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les consignes de stérilité doivent être scrupuleusement suivies pendant la manipulation d'Abelcet Lipid Complex, puisque le flacon ne contient aucun agent bactériostatique ou conservateur.

#### ***PRÉPARATION DE LA SUSPENSION POUR LA PERFUSION***

Un filtre peut être utilisé pendant la perfusion intraveineuse d'Abelcet Lipid Complex. Le diamètre moyen des pores du filtre ne peut pas être inférieur à 5,0 microns.

Porter la suspension à température ambiante. Secouer doucement le flacon jusqu'à ce que toute trace de dépôt jaune au fond du flacon ait disparu. Aspirer la dose souhaitée d'Abelcet Lipid Complex du nombre de flacons nécessaires avec une ou plusieurs seringues stériles de 20 ml et avec une aiguille de calibre 18. Remplacer l'aiguille de chaque seringue remplie d'Abelcet Lipid Complex par une aiguille à filtre de 5 microns qui est jointe à chaque flacon. Chaque aiguille filtrante ne peut être utilisée que pour le filtrage du contenu d'une seringue, et une nouvelle aiguille filtrante doit être utilisée pour toute nouvelle seringue. Introduire l'aiguille filtrante de la seringue dans une poche à perfusion contenant du glucose à 5% et vider la seringue dans la poche, soit par pression manuelle, soit avec une pompe à perfusion. Le volume de perfusion final doit être d'environ 500 ml, et donc, un volume de glucose à 5% égal à celui d'Abelcet Lipid Complex doit d'abord être extrait de la poche avant d'y injecter Abelcet Lipid Complex pour les patients pédiatriques et les patients souffrant d'affections cardio-vasculaires, le médicament peut être dilué avec du glucose à 5% jusqu'à obtenir un volume final d'environ 250 ml. Ne pas utiliser le médicament après dilution avec du glucose à 5% s'il y a des traces de substances étrangères. Les flacons sont à usage unique. Le médicament non utilisé doit être jeté. La perfusion est administrée de préférence au moyen d'une pompe à perfusion.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur; il ne doit pas être conservé pour une administration ultérieure.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

## **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

En Belgique : BE199263  
Au Luxembourg : 2000045719

- 1 x 10 flacons : 0342265
- 1 x 1 flacon : 0684762

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Première autorisation : 23 décembre 1998  
Renouvellement :

## **10. DATE DE DERNIERE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date de dernière mise à jour : XX/2024.  
Date d'approbation : 06/2024