

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AmBisome Liposomale 50 mg Poudre pour dispersion pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient comme principe actif 50 mg d'amphotéricine B (50.000 unités), encapsulée dans des liposomes. Après reconstitution, la solution à diluer contient 4 mg/ml d'amphotéricine B.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour dispersion pour perfusion

AmBisome est une poudre stérile pour dispersion pour perfusion.

AmBisome est un bloc ou une poudre lyophilisée jaune. Après reconstitution avec de l'eau pour injection, la solution à diluer est une dispersion jaune translucide.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AmBisome est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus d'un mois.

AmBisome est destiné au traitement des formes graves de mycoses systémiques et/ou profondes.

AmBisome est également indiqué pour le traitement des mycoses suspectées chez les patients neutropéniques fébriles.

Les mycoses traitées avec succès par AmBisome sont notamment les suivantes : candidiase diffuse, aspergillose, mucormycose, mycétome chronique et méningite cryptococcique. AmBisome serait également efficace dans le traitement des mycoses suivantes : blastomycose nord-américaine, coccidioidomycose, histoplasmosse, mucormycose provoquée par certaines espèces de la génération Mucor, Rhizopus, Absidia, Entomophthora, Basidiobolus, et sporotrichose due à Sporothrix schenckii.

Ce médicament ne peut pas être utilisé pour le traitement des infections mycotiques banales, cliniquement imprécises ou vagues, qui donnent, uniquement, des tests cutanés ou sérologiques positifs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

AmBisome est administré par perfusion intraveineuse pendant une période de 30 à 60 minutes. Pour les posologies supérieures à 5 mg/kg/jour, il est recommandé d'administrer la perfusion intraveineuse en deux heures (voir rubrique 4.4). La concentration recommandée s'élève de 0,2 mg/ml à 2,0 mg/ml d'amphotéricine B sous la forme d'AmBisome.

Adultes

Traitement de mycoses:

La posologie doit être adaptée aux besoins spécifiques de chaque patient. On débute généralement le traitement par une dose journalière de 1 mg/kg de poids corporel qui, au besoin, peut être portée progressivement à 3 mg/kg de poids corporel. La posologie recommandée pour le traitement des mycoses suspectées chez les patients neutropéniques fébriles est de 3 mg/kg/jour.

La méthode standard consiste à porter progressivement la dose cumulée de 1 à 3 g d'amphotéricine B sous la forme d'AmBisome sur une période de 3 à 4 semaines.

- Traitement de mucormycose: Instaurer le traitement avec une dose de 5 mg/kg, à administrer chaque jour. La durée de la thérapie devrait être déterminée sur base de l'état individuelle du patient. Des doses supérieures à 5 mg/kg ont été utilisées au cours d'études cliniques et en pratique clinique. Les données sont limitées concernant la sécurité et l'efficacité d'AmBisome pour le traitement de la mucormycose avec des doses plus élevées ; une évaluation du rapport bénéfices/risques doit donc être réalisée de manière individuelle en vue de déterminer pour chaque patient si l'on estime que les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs au risque connu de toxicité liée à l'administration de doses plus élevées d'AmBisome. Voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Des infections mycotiques systémiques chez des patients pédiatriques ont été traitées avec succès par AmBisome, sans que des événements indésirables inhabituels ne soient rapportés. AmBisome a été étudié dans la population pédiatrique âgée de un mois à 18 ans. La posologie doit être calculée en fonction du poids corporel en kg comme chez l'adulte. L'efficacité et la sécurité d'AmBisome n'ont pas été établies chez les nourrissons de moins d'un mois.

Patients âgés

Les données disponibles concernant le traitement des patients âgés sont insuffisantes pour permettre des recommandations spécifiques chez ce groupe de patients. Cependant, aucune donnée n'indique que les patients âgés devraient être traités avec une posologie différente.

Insuffisance rénale

AmBisome a été administré à des patients avec insuffisance rénale préexistante à des doses allant de 1 à 5 mg/kg/jour dans le cadre d'essais cliniques et aucun ajustement de la dose ou de la fréquence d'administration n'a été requis (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée permettant d'élaborer des recommandations posologiques chez les patients avec une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du produit avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

On a rapporté de rares cas d'anaphylaxie et de réactions anaphylactoïdes liés à la perfusion d'AmBisome. En cas d'apparition d'une réaction anaphylactique/anaphylactoïde grave, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et le patient ne doit plus recevoir d'autres perfusions d'AmBisome. En cas de perfusion trop rapide de doses élevées chez des patients en insuffisance rénale, des arythmies ventriculaires ont été décrites.

D'autres réactions liées à la perfusion peuvent survenir durant l'administration de produits contenant de l'amphotéricine B, y compris l'AmBisome (voir rubrique 4.8).

Afin de prévenir des arythmies cardiaques, une diminution de la vitesse de perfusion (sur deux heures) est utile.

Une diminution de la vitesse de perfusion (sur deux heures) ou des doses standard de diphenhydramine, de paracétamol, de péthidine, et/ou d'hydrocortisone sont utiles pour prévenir ou traiter les réactions liées à la perfusion autres que les arythmies cardiaques.

AmBisome s'est avéré moins toxique que l'amphotéricine B conventionnelle, notamment en ce qui concerne la néphrotoxicité ; cependant, des effets indésirables, y compris au niveau rénal, peuvent toujours survenir.

Dans les études comparant 3 mg/kg/jour d'AmBisome à des doses plus fortes (5, 6 ou 10 mg/kg/jour), l'incidence des hypercréatininémies, hypokaliémies et hypomagnésémies était plus élevée dans les groupes à forte dose.

Des analyses biologiques régulières des électrolytes sériques, notamment du potassium et du magnésium ainsi que des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique doivent être pratiquées. Compte tenu du risque d'hypokaliémie, une supplémentation en potassium peut être nécessaire pendant l'administration d'AmBisome. En cas de diminution importante de la fonction rénale ou d'aggravation des autres paramètres, il convient d'envisager une réduction de la posologie, l'interruption ou l'arrêt du traitement. Des cas d'hyperkaliémie (certains d'entre eux entraînant des arythmies cardiaques et un arrêt cardiaque) ont été rapportés. La plupart d'entre eux sont survenus chez des patients présentant une insuffisance rénale, et dans certains cas après une supplémentation en potassium chez des patients présentant une hypokaliémie antérieure. Par conséquent, la fonction rénale et l'évaluation en laboratoire du potassium doivent être mesurées avant et pendant le traitement. Ceci est particulièrement important chez les patients atteints d'une maladie rénale préexistante, qui ont déjà présenté une insuffisance rénale, ou chez les patients recevant des médicaments néphrotoxiques concomitants (voir rubrique 4.5).

Une toxicité pulmonaire aiguë a été décrite chez des patients recevant de l'amphotéricine B (sous forme de complexe de désoxycholate de sodium) au cours de transfusions de leucocytes ou peu après. Il est recommandé de respecter un intervalle le plus long possible entre ces perfusions et de surveiller la fonction pulmonaire.

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'affinité du liposome intact pour les membranes de dialyse; pour éviter une éventuelle perte d'activité, il ne faut, en conséquence, débiter l'administration d'AmBisome chez les dialysés qu'après la fin de la séance de dialyse.

En cas de traitement de patients diabétiques :

Il faut noter que chaque flacon d'AmBisome contient approximativement 900 mg de saccharose.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Il existe cependant des interactions entre les médicaments suivants et l'amphotéricine B et une interaction avec AmBisome est possible :

Médicaments néphrotoxiques : l'administration concomitante d'Ambisome et d'autres agents néphrotoxiques (par exemple la ciclosporine, les aminosides et la pentamidine) peuvent augmenter le risque de toxicité rénale médicamenteuse chez certains patients.

Cependant, chez les patients recevant de la ciclosporine ou des aminosides de façon concomitante, AmBisome a été associé à une néphrotoxicité significativement moins importante par rapport à l'amphotéricine B. Il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction rénale chez les patients recevant AmBisome en association à tout autre agent néphrotoxique.

Corticoïdes, hormone corticotrope (ACTH) et diurétiques : l'utilisation concomitante de corticoïdes, d'ACTH et de diurétiques (diurétiques de l'anse et thiazidiques) peut aggraver l'hypokaliémie.

Digitaliques : l'hypokaliémie provoquée par AmBisome peut accentuer la toxicité des digitaliques.

Myorelaxants : l'hypokaliémie induite par AmBisome peut augmenter l'effet curarisant des myorelaxants (comme la tubocurarine).

Antifongiques : l'utilisation concomitante avec la flucytosine peut accroître la toxicité de la flucytosine en augmentant éventuellement son accumulation intracellulaire et (ou) en diminuant son excrétion rénale. Une interaction entre l'amphotéricine B conventionnelle et les imidazolés a été décrite.

Agents antinéoplasiques : l'utilisation concomitante d'agents antinéoplasiques peut accroître le risque de toxicité rénale, de bronchospasme et d'hypotension. L'administration concomitante des agents antinéoplasiques doit s'accompagner de précautions.

Transfusions de leucocytes : une toxicité pulmonaire aiguë a été décrite chez des patients recevant de l'amphotéricine B (sous forme de complexe de désoxycholate de sodium) au cours de transfusions de leucocytes ou peu après. Il est recommandé de respecter un intervalle le plus long possible entre ces perfusions et de surveiller la fonction pulmonaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet d'AmBisome sur la fertilité.

Grossesse

La sécurité d'emploi d'AmBisome chez la femme enceinte n'a pas été établie. AmBisome ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bénéfices possibles escomptés l'emportent sur les risques éventuels pour la mère et le fœtus.

Les infections mycotiques systémiques chez des femmes enceintes ont été traitées avec succès par l'amphotéricine B conventionnelle, sans que l'on ne constate d'effets manifestes sur le fœtus ; mais le nombre de cas rapportés est insuffisant pour tirer une quelconque conclusion sur la sécurité d'emploi d'AmBisome pendant la grossesse.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Les études de tératogénicité chez le rat et chez le lapin montrent qu'AmBisome n'a aucun potentiel tératogène chez ces espèces (voir rubrique 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si AmBisome est excrété dans le lait humain. La décision d'allaiter ou non pendant le traitement par AmBisome doit prendre en considération le risque éventuel pour l'enfant ainsi que les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement par AmBisome pour la mère.

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

Les effets d'AmBisome sur l'aptitude à conduire un véhicule et/ ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Certains effets indésirables d'AmBisome présentés ci-dessous peuvent avoir un impact sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, l'état clinique de la plupart des patients traités par AmBisome exclut la conduite des véhicules ou d'utilisation des machines.

4.8 Effets indésirables

En général, les effets indésirables d'AmBisome ont été comparables à ceux de l'amphotéricine B conventionnelle, mais moins fréquents et moins graves.

De la fièvre et des frissons/tremblements sont les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes possibles lors de l'administration d'AmBisome. Au cours de deux études comparatives en double aveugle, une incidence significativement plus faible des réactions liées à la perfusion a été notée chez les patients traités avec AmBisome par rapport aux patients traités avec l'amphotéricine B conventionnelle ou l'amphotéricine B en complexe lipidique. Les réactions moins fréquentes liées à la perfusion peuvent comprendre l'un ou plusieurs des symptômes suivants : douleurs ou compressions thoraciques, dyspnée, bronchospasmes, flush, tachycardie, hypotension et douleurs musculo-squelettiques (décrites comme de l'arthralgie, douleurs au dos ou douleurs osseuses). Ces symptômes ont disparu rapidement après l'interruption de la perfusion. Ces réactions pourraient ne pas survenir lors de chaque dose ultérieure ou lorsque la perfusion est administrée avec un débit plus lent (sur 2 heures). En outre, les réactions associées à la perfusion peuvent également être prévenues par l'utilisation d'une prémédication. Cependant, les réactions graves dues à la perfusion peuvent nécessiter l'arrêt définitif d'AmBisome (voir rubrique 4.4).

Une néphrotoxicité apparaît, jusqu'à un certain degré, chez la plupart des patients recevant de l'amphotéricine B conventionnelle par voie intraveineuse. Dans deux essais en double aveugle, l'incidence de la néphrotoxicité liée à AmBisome (mesurée par une augmentation de la créatininémie de plus de 2 fois les valeurs de départ), est environ la moitié de celle rapportée pour l'amphotéricine B conventionnelle ou l'amphotéricine B en complexe lipidique.

Les effets indésirables suivants ont été attribués à AmBisome. L'incidence est basée sur une analyse des données regroupées de 688 patients traités par AmBisome dans le cadre d'essais cliniques.

Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes du corps selon la nomenclature MedDRA, en fonction de leur fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent	$\geq 1/10$
fréquent	$\geq 1/100$ et $< 1/10$
peu fréquent	$\geq 1/1.000$ et $< 1/100$
très rare	$< 1/10.000$

AFFECTIONS HEMATOLOGIQUES ET DU SYSTEME LYMPHATIQUE

Fréquent : anémie

Peu fréquent : thrombocytopénie

AFFECTIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Peu fréquent : réactions anaphylactoides

TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION

Très fréquent : hypokaliémie

Fréquent : hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyperglycémie

AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX

Fréquent : maux de tête

Peu fréquent : convulsions

AFFECTIONS CARDIAQUES

Fréquent : tachycardie

AFFECTIONS VASCULAIRES

Fréquent : vasodilatation, flush, hypotension

AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MEDIASTINALES

Fréquent : dyspnée

Peu fréquent : bronchospasmes

AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES

Très fréquent : nausées, vomissements

Fréquent : diarrhées, douleurs abdominales

AFFECTIONS HEPATOBILIAIRES

Fréquent : tests de la fonction hépatique anormaux (hyperbilirubinémie, augmentation de la phosphatase alcaline et des transaminases)

AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSUS SOUS-CUTANE

Fréquent : rash

AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTEMIQUES

Fréquent : douleurs au dos

AFFECTIONS DU REIN ET DES VOIES URINAIRES

Fréquent : augmentation de la créatinine et de l'urée sanguine

TROUBLES GENERAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION

Très fréquent : fièvre, frissons

Fréquent : douleurs thoraciques

Outre ceux rapportés au cours des essais cliniques, les effets indésirables possibles suivants ont été observés après l'introduction d'AmBisome sur le marché :

TROUBLES DU METABOLISME ET DE LA NUTRITION

Fréquent : Hyperkaliémie

AFFECTIONS CARDIAQUES

Fréquent: arrêt cardiaque, arythmies

AFFECTIONS VASCULAIRES

Fréquence indéterminée: hypertension

AFFECTIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Fréquent : hypersensibilité

Peu fréquent: réactions anaphylactiques

AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSUS SOUS-CUTANE

Fréquent: oedème angioneurotique

AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTEMIQUES

Fréquent : douleurs musculo-squelettiques (décrites comme de l'arthralgie ou douleurs osseuses)

Peu fréquent: rhabdomyolyse (associée à une hypokaliémie)

AFFECTIONS DU REIN ET DES VOIES URINAIRES

Fréquent : altération de la fonction rénale, insuffisance rénale

Interférence avec le dosage chimique du phosphore :

On peut observer un résultat erroné de type élévation de la phosphatémie lorsque les échantillons de patients sous AmBisome sont analysés par la méthode PHOSm (utilisée par exemple avec les analyseurs Beckman Coulter dont le Synchron LX20). Cette méthode permet la détermination quantitative du phosphore inorganique dans les échantillons de sérum, de plasma ou d'urine prélevés chez l'homme.

Les effets indésirables suivants ont également été notés dans de rares cas durant le traitement avec l'amphotéricine B conventionnelle :

Une perte temporaire de l'ouïe, un tinnitus, des troubles visuels et une vision en double.

Une hypertension a été observée dans de rares cas suite à une perfusion d'amphotéricine B conventionnelle.

Population pédiatrique

Le profil de tolérance d'AmBisome chez les patients pédiatriques concorde avec celui décrit chez les patients adultes.

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 via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes :

La toxicité d'AmBisome en cas de surdosage aigu n'a pas été établie.

Management :

En cas de surdosage, il faut arrêter immédiatement l'administration du produit. Il faut surveiller attentivement l'état clinique du patient, notamment ses fonctions rénales et hépatiques, l'équilibre

électrolytique et le bilan hématologique.

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne semblent pas influencer l'élimination de l'AmBisome.

Populations particulières (y compris la pédiatrie) :

Aucune information supplémentaire n'est disponible dans des populations particulières.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action / pharmacodynamique :

Classe pharmacothérapeutique : antimycosiques à usage systémique, antibiotiques, code ATC : J02AA01.

L'amphotéricine est un antibiotique antifongique de la famille des polyènes macrocycliques produit par le *Streptomyces nodosus*. Les liposomes sont des vésicules closes, sphériques obtenues en mélangeant plusieurs variétés de substances amphiphiles tels que les phospholipides. Les phospholipides vont former des bicouches membranaires lorsqu'ils se trouvent en solution aqueuse. La fraction lipophile de l'amphotéricine permet d'intégrer ce médicament dans la bicouche lipidique des liposomes. L'amphotéricine B est un antimycotique doué de propriétés fongistatiques ou fongicides en fonction de sa concentration dans les liquides organiques et de la sensibilité du champignon. Le médicament se fixe probablement aux stérols qui sont présents dans la membrane cellulaire du champignon; il en résulte une modification de la perméabilité de la membrane, permettant la fuite d'un certain nombre de petites molécules. Les membranes cellulaires des mammifères contiennent également des stérols, ce qui pourrait indiquer que les lésions occasionnées aux cellules humaines et aux cellules des champignons relèvent d'un mécanisme d'action identique.

Microbiologie

L'amphotéricine B, le constituant antimycotique d'AmBisome, est très actif *in vitro* contre un grand nombre de champignons. Les principales souches d'*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* et *Aspergillus fumigatus* sont inhibées *in vitro* par des concentrations d'amphotéricine B variant entre 0,03 et 1,0 µg/ml. L'amphotéricine B n'agit pas ou peu sur les bactéries et les virus.

Il convient de prélever des échantillons à des fins de culture fongique et autres études de laboratoire pertinentes (sérologie, histopathologie) avant le traitement afin d'identifier les microorganismes responsables. Le traitement peut être instauré avant que les résultats des cultures et d'autres études en laboratoire ne soient connus ; toutefois, dès que ces résultats sont disponibles, le traitement anti-infectieux doit être adapté en conséquence.

La sensibilité peut varier en fonction de la région géographique et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la sensibilité, en particulier lors du traitement d'infections sévères. Les informations présentées dans les tableaux 1 et 2 donnent une indication de la probabilité selon laquelle des microorganismes particuliers seront ou non sensibles à AmBisome. Comme pour tous les agents antimicrobiens, des isolats cliniques présentant une sensibilité réduite à AmBisome ont été identifiés.

Des tests de sensibilité de levures et de moisissures sporulées ont été réalisés conformément aux méthodes du sous-comité AFST-EUCAST (Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Lass-Flörl et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-41). Pour consulter les données de sensibilité *in vitro*, voir les tableaux 1 et 2.

Tableau 1: Sensibilité *in vitro* d'AmBisome vis-à-vis des espèces de levures

Espèce	Nombre d'isolats	Fourchette [µg/ml]	CMI ₅₀ * (µg/ml) L-AmB
<i>Espèce Candida</i>			
<i>Candida albicans</i>	59	0,015-0,12	0,03
<i>Candida glabrata</i>	18	0,5-1	0,5
<i>Candida parapsilosis</i>	18	0,5-1	0,5
<i>Candida krusei</i>	19	0,5-2	0,5
<i>Candida lusitanae</i>	9	0,06-0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	10	0,25-1	0,25
<i>Candida guilliermondii</i>	4	0,06-0,12	0,06
Autres			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03-0,06	0,03
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06-0,12	0,07
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03-0,06	0,03
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03-0,06	0,03
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01-0,03	0,01
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06-0,25	0,6

CMI₅₀ = Concentration minimale inhibitrice qui inhibe la croissance des espèces correspondantes de 50%

* [Lass-Flörl](#) Abschlussbericht IX-DE-131-0191 daté 15 April 2007 Source: Lass-Flörl 2008

Tableau 2: Sensibilité *in vitro* d'AmBisome vis-à-vis des espèces de moisissures

Espèce	Nombre d'isolats	Fourchette [µg/ml]	CMI ₅₀ * (µg/ml) L-AmB
<i>Espèce Aspergillus</i>			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	29	0,5-2	0,5
<i>Aspergillus terreus</i>	34	2-4	2
<i>Aspergillus flavus</i>	21	1-4	1
<i>Aspergillus niger</i>	13	1-2	1
Zygomycetes			
<i>Espèce Rhizomucor</i>	17	0,3-0,125	0,3
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1	0,125
<i>Espèce Absidia</i>	17	0,5-2	0,5
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0,03-0,25	0,3
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4	1
<i>Espèce Rhizopus</i>	12	1-4	1
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5	0,3
<i>Espèce Mucor</i>	11	0,03-0,5	0,3
<i>Espèce Cunninghamella</i>	4	0,5-4	
Autres			
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2	1
<i>Penicillium marneffei</i>	2	0,03-0,25	0,03
<i>Espèce Penicillium</i>	2	0,5-1	0,5
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8	4
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03-0,5	0,03
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1-2	1
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125-0,5	0,125
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01-0,06	0,01
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0,5-1	0,5

CMI₅₀ = Concentration minimale inhibitrice qui inhibe la croissance des espèces correspondantes de 50%

Expérience clinique

L'efficacité d'AmBisome a été établie dans une série d'essais cliniques examinant son utilisation dans le traitement des infections mycosiques systémiques, le traitement empirique de la fièvre d'origine inconnue chez les patients neutropéniques et dans le traitement de la leishmaniose viscérale. Ces études incluent des études comparatives randomisées comparant AmBisome par rapport à l'amphotéricine B conventionnelle dans les infections avérées à *Aspergillus* et *Candida* ; l'efficacité des deux médicaments s'est avérée équivalente. Chez les patients neutropéniques fébriles adultes et pédiatriques supposés atteints d'une infection fongique, les résultats d'une étude clinique randomisée et en double aveugle ont montré qu'administré à raison de 3 mg/kg/jour, AmBisome est aussi efficace que l'amphotéricine B conventionnelle. L'efficacité d'AmBisome dans le traitement de la leishmaniose viscérale a été clairement démontrée dans une large population de patients immunocompétents et immunodéprimés.

Infections fongiques invasives filamenteuses (IFFI), y compris *Aspergillus* spp. : L'efficacité d'AmBisome a été démontrée dans le cadre d'une étude prospective, randomisée, de grande envergure et multicentrique, en tant que traitement de première ligne chez des adultes et des enfants immunodéprimés, essentiellement neutropéniques (>30 jours) et présentant une IFFI avérée ou probable (étude AmBiLoad). Les patients ont été surveillés pendant 12 semaines. Un schéma posologique standard de 3 mg/kg/jour (N=107) a été comparé à un schéma posologique d'attaque de 10 mg/kg/jour (N=94) pendant les 14 premiers jours de traitement. Des taux de réponse globale favorables ont été mis en évidence chez 50% des sujets dans le groupe à dose standard et chez 46% des sujets dans le groupe à dose d'attaque dans l'échantillon d'analyse modifié en intention de traiter. Les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives. Le temps médian avant résolution de la fièvre était similaire dans les groupes à dose standard et à dose d'attaque (6 et 5 jours, respectivement). Douze semaines après la première dose d'AmBisome, le taux de survie était de 72% dans le groupe à dose standard et de 59% dans le groupes à dose d'attaque, une différence non statistiquement significative.

Candidose invasive : Dans une étude de non-infériorité randomisée, en double aveugle, multinationale, menée chez des patients adultes et pédiatriques, AmBisome (3 mg/kg/jour) était aussi efficace que la micafungine (100 mg/jour [Poids corporel > 40 kg] ou 2 mg/kg/jour [Poids corporel ≤ 40 kg]) dans le traitement de première ligne de la candidémie et de la candidose invasive. AmBisome et la micafungine ont été administrées pendant une durée médiane de 15 jours. Les taux de réponse globale favorables étaient de 89,5% (170/190) dans le groupe AmBisome et de 89,6% (181/202) dans le groupe micafungine (par échantillon d'analyse per protocole) (Kuse et al., Lancet 2007;369:1519-27). La sous-étude pédiatrique, qui incluait des patients depuis la naissance, y compris des nourrissons prématurés, a montré une réponse numérique plus élevée chez les patients traités par AmBisome tous âges confondus, sauf chez les nourrissons nés prématurément. Les taux de réponse globale favorables étaient les suivants : 88,1% (37/42) sous AmBisome et 85,4% (35/41) sous micafungine (échantillon d'analyse per protocole) (Queiroz-Telles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7).

Zygomycose invasive : Étude rétrospective menée sur une période de 15 ans a inclus 59 patients hématologiques présentant une mucormycose avérée ou probable (zygomycose). Le traitement s'est avéré efficace chez 18 patients (37%) : 9 des 39 patients ayant reçu l'amphotéricine B conventionnelle (23%) et 7 des 12 patients ayant reçu AmBisome (58%) ont répondu au traitement (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14).

Population pédiatrique:

Le profil pharmacodynamique d'AmBisome chez les patients pédiatriques correspond à celui décrit chez les patients adultes.

Les données étayant son efficacité dans le traitement des IFI et de la neutropénie fébrile sont principalement issues de 3 études cliniques comparatives, randomisées et réalisées en double aveugle chez 123 patients âgés de 1 mois à 18 ans. Les résultats étaient les suivants :

Tableau 3 : Efficacité d'AmBisome (3 mg/kg/jour) au cours d'études randomisées réalisées en double aveugle chez des patients pédiatriques âgés de 4 semaines à 17 ans présentant des IFI et/ou une neutropénie fébrile

Étude (comparateur)	Sujets pédiatriques ayant reçu AmBisome (N)	Intervalle d'âge	Groupe d'âge	Efficacité du traitement, AmBisome (3 mg/kg/jour), n/N (%)	Efficacité du traitement, comparateur, n/N (%)
94 0 002 ^a (amphotéricine B, 0,6 mg/kg/jour)	54	2 à 17 ans	< 13 ans	21/38 (55,3 %)	22/37 (59,5 %)
			≥ 13 ans	150/305 (49,2 %) ^b	147/307 (47,9 %) ^b
Quiroz-Telles ^c (micafungine, 2 mg/kg)	43	4 semaines à < 16 ans	4 semaines à < 2 ans	20/24 (83,3 %)	14/19 (73,7 %)
			2 ans à < 12 ans	12/16 (75,0 %)	10/15 (66,7 %)
			12 ans à < 16 ans	2/3 (66,7 %)	4/7 (57,1 %)
Maertens ^d (caspofungine, 70 mg/m ² le jour 1, puis 50 mg/m ² par jour)	26	2 à 17 ans	2 à 17 ans	32 % (13,7-50,3) ^e	46,4 % (33,4-59,5) ^e

a Critères d'efficacité : un patient devait remplir tous les critères suivants : (i) survie pendant les 7 jours suivant l'administration du médicament de l'étude ; (ii) disparition de la fièvre pendant la période de neutropénie ; (iii) résolution de l'infection fongique microbiologiquement confirmée au moment de l'inclusion dans l'étude ; (iv) absence d'apparition d'une infection fongique pendant le traitement par le médicament de l'étude ou dans les 7 jours suivant l'administration de la dernière dose du médicament de l'étude ; et (v) absence d'arrêt prématuré du traitement par le médicament de l'étude en raison d'une toxicité ou d'un manque d'efficacité.

b Inclut des patients adolescents et adultes.

c Critères d'efficacité : le critère d'évaluation primaire était le taux de réponse selon une évaluation par l'investigateur de l'efficacité globale du traitement, définie comme étant l'obtention d'une réponse tant clinique que mycologique à la fin du traitement. La réponse clinique était définie comme étant la résolution complète ou partielle des symptômes. La réponse mycologique était définie comme étant une éradication ou une éradication présumée.

d Critères d'efficacité : un patient devait remplir tous les critères suivants : (i) traitement efficace de toute infection fongique présente à l'état initial ; (ii) absence d'apparition d'une infection fongique pendant le traitement ou dans les 7 jours suivant la fin du traitement ; (iii) survie pendant les 7 jours suivant la fin du traitement ; (iv) absence d'arrêt prématuré du traitement en raison d'une toxicité liée au médicament ou d'un manque d'efficacité ; (v) disparition de la fièvre (température inférieure à 38°C pendant au moins 48 heures) pendant la période de neutropénie.

e Réponse globale favorable et intervalles de confiance à 95 %.

AmBisome (3 mg/kg/jour) était aussi efficace que les médicaments comparateurs (amphotéricine B conventionnelle, micafungine ou caspofungine) pour le traitement des IFI et/ou de la neutropénie fébrile chez les nourrissons et les jeunes enfants, les enfants et les adolescents. La mortalité était faible et similaire dans les groupes AmBisome et médicaments comparateurs.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique d'AmBisome, basé sur les concentrations plasmatiques totales d'amphotéricine B, a été évalué au cours d'une étude ouverte de détermination de la dose chez des patients cancéreux neutropéniques fébriles et chez des patients ayant eu une transplantation de moelle osseuse, qui ont reçu des perfusions pendant 1 heure de 1,0 à 7,5mg/kg/jour d'AmBisome durant 3 à 20 jours. AmBisome possède un profil pharmacocinétique significativement différent de celui rapporté dans la littérature pour les présentations conventionnelles d'amphotéricine B : les concentrations plasmatiques d'amphotéricine B sont plus élevées (C_{max}) et l'exposition est plus importante (ASC₀₋₂₄) après

administration d'AmBisome qu'après administration d'amphotéricine B. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques issus de cette étude est présenté dans le tableau ci-dessous :

Dose (mg/kg)	Jour de dose	N	C _{haute} (µg/ml)	AUC ₀₋₂₄ (µg.h/ml)	AUC _{0-∞} (µg.h/ml)	T _{1/2} (h)	V (l/kg)	V _{ss} (l/kg)	Cl (ml/h/kg)
1,0	1	8	7,3 ± 3,8	27 ± 14	32 ± 15	10,7 ± 6,4	0,58 ± 0,40	0,44 ± 0,27	39 ± 22
2,5	1	7	17,2 ± 7,1	65 ± 33	71 ± 36	8,1 ± 2,3	0,69 ± 0,85	0,40 ± 0,37	51 ± 44
5,0	1	12	57,6 ± 21,0	269 ± 96	294 ± 102	6,4 ± 2,1	0,22 ± 0,17	0,16 ± 0,10	21 ± 14
7,5	1	6	83,7 ± 43,0	476 ± 371	534 ± 429	8,5 ± 3,9	0,26 ± 0,15	0,18 ± 0,10	25 ± 22
1,0	Dernier	7	12,2 ± 4,9	60 ± 20	66 ± 21	7,0 ± 2,1	0,16 ± 0,04	0,14 ± 0,05	17 ± 6
2,5	Dernier	7	31,4 ± 17,8	197 ± 183	213 ± 196	6,3 ± 2,0	0,18 ± 0,13	0,16 ± 0,09	22 ± 15
5,0	Dernier	9	83,0 ± 35,2	555 ± 311	621 ± 371	6,8 ± 2,1	0,11 ± 0,08	0,10 ± 0,07	11 ± 6
7,5	Dernier	4	62,4 ± 17,7	382 ± 148	417 ± 155	6,9 ± 0,9	0,20 ± 0,07	0,17 ± 0,05	20 ± 7

Absorption :

Après administration d'AmBisome, l'état d'équilibre (*steady state*) est rapidement atteint (en général en 4 jours d'administration). La pharmacocinétique d'AmBisome après la première administration semble être de type non-linéaire de sorte que les concentrations sériques d'AmBisome sont plus élevées que des valeurs proportionnelles lorsqu'on augmente la dose. On croit que cette relation dose-réponse non-proportionnelle est due à la saturation de la clairance réticulo-endothéliale d'AmBisome. Il n'y a pas d'accumulation significative du médicament dans le plasma après administration répétée de 1 à 7,5 mg/kg/jour.

Distribution :

Le volume de distribution au Jour 1 et à l'équilibre (*steady state*) suggère une distribution tissulaire très importante d'AmBisome.

Élimination :

Après administration répétée d'AmBisome, la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2\beta}$) d'AmBisome est de 7 heures environ. L'excrétion d'AmBisome n'a pas été étudiée. On ne connaît pas les voies de métabolisation de l'amphotéricine B et d'AmBisome.

En raison de la taille des liposomes, AmBisome ne subit pas de filtration glomérulaire ni d'élimination rénale, évitant ainsi une interaction entre l'amphotéricine B et les cellules des tubules distaux et réduisant ainsi le potentiel néphrotoxique observé avec les présentations conventionnelles d'amphotéricine B.

D'autres populations spéciales :

Insuffisance rénale :

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'AmBisome n'a pas été étudié de manière spécifique. Des résultats limités suggèrent qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients hémodialysés ou subissant une procédure de filtration ; toutefois, l'administration d'AmBisome doit être évitée durant ces procédures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Lors des études de toxicité subchronique effectuées chez le chien (1 mois), le lapin (1 mois) et le rat (3 mois) à des doses égales ou dans certaines espèces inférieures aux doses cliniques thérapeutiques de 1 à 3 mg/kg/jour, les organes-cibles pour la toxicité d'AmBisome étaient le foie et le rein qui sont tous deux connus pour être les organes-cibles de la toxicité de l'amphotéricine B.

On a montré qu'AmBisome n'est pas mutagène dans les modèles bactériens et de mammifères.

Des études de cancérogénèse n'ont pas été réalisées avec AmBisome.

Aucun effet indésirable n'a été observé sur les fonctions de reproduction des rats mâles ou femelles et aucun effet toxique pour l'embryon ou le fœtus n'a été noté chez le rat et le lapin.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphatidylcholine de soja hydrogénée, Cholestérol, Distéaroylphosphatidylglycérol, Alpha-tocophérol, Saccharose, Succinate disodique hexahydrate, hydroxyde de soude, acide chlorhydrique, (chloroforme, alcool méthylique, eau pour injection). Ces trois derniers excipients sont éliminés lors de la fabrication.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Ce médicament est incompatible avec les solutions salines et ne peut être mélangé avec d'autres médicaments ni avec des électrolytes.

6.3 Durée de conservation

- La validité de la poudre dans son flacon d'origine est de 4 ans.

La date de péremption figure sur l'emballage après le signe "EXP" : des 6 chiffres, les 2 premiers indiquent le dernier jour du mois et les 4 derniers, l'année au cours de laquelle le produit est périmé.

- La validité de l'AmBisome après l'ouverture du flacon d'un point de vue micro-biologique : En raison de l'absence d'un agent bactériostatique on utilisera le produit reconstitué et dilué immédiatement.

Les délais avant utilisation et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devrait pas dépasser les 24 heures, à une température comprise entre 2°C et 8°C, si la reconstitution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Cependant les données suivantes ont été démontrées d'un point de vue physico-chimique :

- Validité après reconstitution :

Jusqu'à 24 heures à 25 ±2°C à la lumière ambiante pour les flacons en verre

Jusqu'à 7 jours à 2-8°C pour les flacons en verre

Jusqu'à 7 jours à 2-8°C pour les seringues en polypropylène

- Validité après dilution au glucose :

Trousse de perfusion en PVC ou polyoléfine : voir tableau

Diluant	Dilution	Conc. Ampho B mg/ml	Durée max conservation à 2- 8°C	Durée max conservation à 25±2°C
Glucose à 5%	1/2	2,0	7 jours	72 heures
	1/8	0,5	7 jours	72 heures
	1/20	0,2	7 jours	24 heures
Glucose à 10 %	1/2	2,0	48 heures	72 heures
Glucose à 20 %	1/2	2,0	48 heures	72 heures

6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre lyophilisée dans son flacon fermé : A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation d'AmBisome après reconstitution ou dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque conditionnement contient 10 flacons (15 ml, 20 ml) d'AmBisome en poudre ou masse lyophilisée, stérile, de couleur jaune, renfermant 50 mg d'amphotéricine B et 10 filtres de 5 microns emballés individuellement.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

AMBISOME EST EXCLUSIVEMENT DESTINE A L'UTILISATION EN MILIEU HOSPITALIER ET NE PEUT ETRE ADMINISTRE QUE SOUS SURVEILLANCE STRICTE.

Ce médicament doit être administré exclusivement par perfusion intraveineuse.

IL CONVIENT DE LIRE ATTENTIVEMENT L'ENSEMBLE DE CE PARAGRAPHE AVANT DE PREPARER LA SOLUTION

AmBisome n'est PAS interchangeable avec les autres produits à base d'amphotéricine.

AmBisome doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables, stérile (sans agent bactériostatique) et dilué uniquement dans une solution pour perfusion de glucose (5 %, 10 % ou 20 %).

L'utilisation d'une solution autre que celle recommandée ou la présence d'un agent bactériostatique (par ex., l'alcool benzylique) dans la solution peut provoquer la formation d'un précipité d'AmBisome.

AmBisome n'est PAS compatible avec les solutions salines et ne doit pas être reconstitué ou dilué avec des solutions salines, ou administré dans une voie veineuse ayant été utilisée auparavant pour une solution saline, à moins de la rincer au préalable avec une solution pour perfusion de glucose (5 %, 10 % ou 20 %). Si cela n'est pas possible, AmBisome doit être administré dans une voie veineuse séparée.

Ne PAS mélanger AmBisome avec d'autres médicaments ou des électrolytes.

Il convient de respecter rigoureusement les règles d'asepsie pour toute la manipulation, car aucun conservateur ni bactériostatique n'est présent dans AmBisome ou dans les produits indiqués pour la reconstitution et la dilution.

Pour préparer les flacons d'AmBisome contenant 50 mg d'amphotéricine B liposomale, procéder de la manière suivante :

1. Ajouter 12 ml d'eau pour préparations injectables dans chaque flacon d'AmBisome ; la préparation ainsi obtenue contient 4 mg/ml d'amphotéricine B.
2. IMMEDIATEMENT APRES L'ADDITION D'EAU, AGITER VIGOUREUSEMENT LES FLACONS pendant au moins 30 secondes afin de disperser complètement AmBisome. Le produit

reconstitué forme une dispersion jaune, translucide. Inspecter visuellement le flacon pour rechercher la présence de particules et continuer à agiter jusqu'à dispersion complète. Ne pas utiliser en cas de précipitation visible de substances étrangères.

3. Calculer la quantité de solution reconstituée d'AmBisome (avec une concentration de 4 mg/ml) devant être diluée ultérieurement (voir le tableau ci-après).
4. La solution pour perfusion est obtenue en diluant la solution reconstituée d'AmBisome avec entre 1 (un) et 19 (dix-neuf) volumes de solution pour perfusion de glucose (5 %, 10 % ou 20 %), pour obtenir une concentration finale située dans la plage recommandée de 2,00 à 0,20 mg/ml d'amphotéricine B sous forme d'AmBisome (voir le tableau ci-après).
5. Retirer le volume calculé de la solution reconstituée d'AmBisome (4 mg/ml), avec une seringue stérile. A l'aide du filtre de 5 µm fourni, instiller la solution d'AmBisome dans un récipient PVC ou polyoléfine stérile contenant la quantité correcte de solution pour perfusion de glucose (5 %, 10 % ou 20 %).

Exemple de la préparation d'AmBisome dispersion pour perfusion à une dose de 3 mg/kg/jour dans une solution pour perfusion de glucose à 5 %.

Poids (kg)	Nombre de flacons	Quantité d'AmBisome (mg) à prélever pour la dilution	Volume d'AmBisome reconstitué (ml)*	Pour préparer une concentration de 0,2 mg/ml (dilution au 1/19)		Pour préparer une concentration de 2,0mg/ml (dilution au 1/2)	
				Volume requis de glucose à 5 % (ml)	Volume total (ml ; AmBisome + glucose à 5 %)	Volume requis de glucose à 5 % (ml)	Volume total (ml ; AmBisome + glucose à 5 %)
10	1	30	7,5	142,5	150	7,5	15
25	2	75	18,75	356,25	375	18,75	37,5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41,25	783,75	825	41,25	82,5
70	5	210	52,5	997,5	1050	52,5	105
85	6	255	63,75	1211,25	1275	63,75	127,5

* Chaque flacon d'AmBisome (50 mg d'amphotéricine B liposomale) est reconstitué avec 12 ml d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une concentration de 4 mg/ml d'amphotéricine B.

On peut utiliser un filtre membranaire « in-line » pour la perfusion intraveineuse d'AmBisome. Cependant, le diamètre moyen des pores du filtre ne peut toutefois être inférieur à 1,0 micron.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE166257

LU : Numéro AMM : 2009070441; Numéro national : 0319074

Mode de délivrance

Médicament soumis à prescription médicale.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07 juillet 1994

Date de dernier renouvellement : 14 septembre 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2024

Date d'approbation : 04/2024